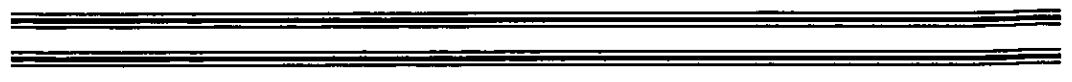


323



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MEXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGIA

EFFECTO DE LOS SOLVENTES ORGÁNICOS EN EL  
CARTÍLAGO, HUESO, MÚSCULO ESQUELÉTICO,  
HÍGADO Y RIÑÓN EN UN MODELO EXPERIMENTAL

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A

MARTÍNEZ HERNÁNDEZ LILIANA

TUTORA Y DIRECTORA DE TESIS  
DRA. SANTA PONCE BRAVO

*Santa Ponce Bravo*

ASESORES: MTRA. MA. DE LOS DOLORES SAAVEDRA ONTIVEROS.  
HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ

DR. EMILIO CASTELLANOS JUÁREZ. IMSS SIGLO XXI

MTRO. MANUEL SEBASTIAN ARTEAGA. HOSPITAL INFANTIL DE  
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ  
MÉXICO, D.F. 2001

298703





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.

*Gracias:*

*A Dios, por darme la vida;*

*A mi mamá, por ser lo que soy;*

*A mi Má Cande y a mis hermanas Marisol y  
Natalia, por su cariño y apoyo;*

*A la Dra. Nieves Villa, por ser mi inspiración;*

*A la Dra. Santa Ponce Bravo, un modelo a seguir;*

*A todas aquellas personas que de una u otra  
manera, contribuyeron para la realización de este  
trabajo;*

*Y por último, pero no por ello menos importante, a  
la memoria de uno de los pilares más grandes de mi  
vida ... mi abuelita Cruz.*

# ÍNDICE

<b>I. Resumen</b>	<b>1</b>
<b>II. Introducción</b>	<b>2</b>
<b>III. Antecedentes</b>	<b>3</b>
<b>A. Solventes orgánicos</b>	<b>3</b>
<b>B. Etilén glicol</b>	<b>3</b>
1. Sinonimia	3
2. Propiedades físicas	3
3. Propiedades químicas	3
4. Estabilidad	4
5. Toxicidad	5
6. Metabolización	9
7. Tratamiento	11
8. Aplicaciones y usos	12
9. Acción teratogénica	13
10. Derivados	16
<b>C. Metil Celosolve</b>	<b>17</b>
1. Sinonimia	17
2. Clasificación	17
3. Fórmula	17
4. Propiedades físicas	17
5. Propiedades químicas	17
6. Usos	17

7. Toxicidad	18
8. Acción teratogénica	19
9. Metabolización	20
10. Tratamiento	22
D. Cartílago	23
E. Hueso	28
1. Células de hueso	30
2. Tipos de hueso	32
3. Histogénesis	35
F. Músculo esquelético	39
G. Hígado	43
H. Riñón	49
I. Planteamiento del problema	57
J. Justificación	57
K. Objetivo general y específico	58
L. Hipótesis	59
<b>IV. Materiales y métodos</b>	<b>60</b>
<b>V. Resultados</b>	<b>64</b>
<b>VI. Discusión</b>	<b>87</b>
<b>VII. Conclusiones</b>	<b>101</b>
<b>VIII. Bibliografía</b>	<b>104</b>

# EFFECTO DE LOS SOLVENTES ORGÁNICOS EN EL CARTÍLAGO, HUESO, MÚSCULO ESQUELÉTICO, HÍGADO Y RIÑÓN EN UN MODELO EXPERIMENTAL.

## I. RESUMEN

Saavedra y cols. describieron un nuevo síndrome asociado a la inhalación de los solventes orgánicos Etilén Glicol y Metil Celosolve y el cual se caracteriza por: fisuras palpebrales pequeñas, nariz ancha, retrusión o cortedad del tercio medio facial, ángulos goniales prominentes, cuello corto con hipertrofia del esternocleidomastoideo, alteraciones esqueléticas en columna, manos y pies, hiperlaxitud ligamentaria y retraso psicomotor. Se conoce el efecto teratogénico de estos solventes en el SNC por ello se planteó este estudio para corroborar en forma experimental el efecto teratogénico de estos solventes orgánicos en otros tejidos no estudiados.

El objetivo del presente estudio es establecer el tipo de efecto teratogénico que ocasionó el Etilén Glicol y el Metil-Celosolve en hueso, cartílago, músculo estriado, para determinar si la aparente macroglosia observada macroscópicamente es debida a la falta de desarrollo de los maxilares o a un crecimiento excesivo del músculo; así como en órganos con actividad metabólica importante como son hígado y riñón con técnica de microscopía fotónica, inducidos por la administración de las soluciones de Etilén Glicol y Metil Celosolve a concentraciones de 5, 10 y 20% por vía oral e intraperitoneal, comparándolos con los grupos control manejados con agua y solución salina administrada por las mismas vía. De las 45 ratas hembras se obtuvieron 293 fetos en total, en esta se presentaron 112 reabsorciones y 24 fetos muertos. Para el estudio histopatológico se revisaron 3 fetos vivos al azar por rata, por lo que fueron estudiados en total 79 fetos. Se encontró que el etilén glicol y el metil celosolve producen embriotoxicidad, reducción de peso y tamaño de la cría. Ambos causan daños en el cartílago, hueso, músculo, hígado y riñón en diferentes grados. Se corroboraron los hallazgos reportados por la Dra. Saavedra y cols.

## II.INTRODUCCIÓN

Saavedra y cols. en 1993, describieron un nuevo síndrome, el Síndrome de Saavedra, el cual está asociado a la inhalación de solventes orgánicos (Etilen Glicol y Metil Celosolve). Este hecho se manifestó en los hijos de madres obreras, que se expusieron durante la gestación a dichos solventes y que no contaban con protección laboral. Los solventes se inhalaron en el momento de producir vapores, y/o también fueron absorbidos por vía cutánea, debido a que las mujeres sumergían las manos en los líquidos por tiempo prolongado. El fenotipo de este nuevo síndrome teratogénico se caracteriza por: fisuras palpebrales pequeñas, nariz ancha, retrusión o cortedad del tercio medio facial, ángulos goniales prominentes, cuello corto con hipertrofia del esternocleidomastoideo, alteraciones esqueléticas en columna, manos y pies, hiperlaxitud ligamentaria y retraso psicomotor.

Estos hallazgos clínicos no han sido reportados en relación al uso de otro tipo de solventes o de los mismos, pero se conoce el efecto teratogénico de ellos sobre el sistema nervioso central (Adams 1988), por tal motivo se planteó este estudio para corroborar en forma experimental el efecto teratogénico de estos solventes orgánicos en otros tejidos no estudiados.

### III. ANTECEDENTES

#### A. SOLVENTES ORGÁNICOS

Los solventes son aquellas sustancias que disuelven a otra (soluto) sin cambios en la composición química. Dentro de estos solventes se encuentran los que se estudiarán como son el etilén-glicol y el metil-celosolve.

#### B. ETILEN GLICOL.

El etilén-glicol o 1,2 etanodiol cuya fórmula es HO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH es un alcohol con dos grupos hidroxilo (Willey y Bloomfield 1992).

Fue descubierto en 1859, por Wurtz; éste primer derivado llegó a ser comercialmente importante alrededor de 1925, cuando la Union Carbide lo inventó en una larga escala de fabricación al sur de Charleston, al oeste de Virginia, usando el proceso de clorohidrina (Hampel y Hawley, 1973).

**1. SINONIMIA.** Fenoxietol, alcohol fenoxietílico, 1-Hidroxi-2-fenoxietano, éter rosa, fenil celosolve, éter fenil monoglicol, 2 fenoxietanol, éterglicol monofenil, hidroxietil fenil éter, 1,2 etanodiol (Sax y Lewis 1993).

**2. PROPIEDADES FÍSICAS:** Es un líquido amarillo, de consistencia viscosa.

**3. PROPIEDADES QUÍMICAS:**

Su punto de fusión es de 14 -16° C.

Presión del vapor: 0.01-0.06 mmHg a 20°C (Lamb y Maronpot, 1985).

Densidad: 1.102

Densidad del vapor: 4.76=1

Su densidad a 20°C es de 1,113



Su punto de ebullición es 197°C. Los glicoles inferiores son miscibles en agua y los que tienen hasta 7 átomos de carbono presentan solubilidad.

Su solubilidad g/100g de H<sub>2</sub>O. Tiende a formar puentes de hidrógeno.

Gravedad específica: 1:1 a 20°C/14°C (<http://www.itbaker.com/msds/e5121.htm>; Lamb y Maronpot, 1985; Hampel y Hawley, 1973).

Temperatura mínima de autoignición: 400°C.

Punto de Inflamación (como combustible líquido): 111°C.

Peso molecular: 62 (Hampel y Hawley, 1973).

Concentración utilizable: 58% por volumen (Hampel y Hawley, 1973).

Apreciable en agua el etilén-glicol debe su uso como constituyente predominante de anticongelantes en la industria automotriz y en la producción de fibras sintéticas. Tiene bajo punto de fusión y alta solubilidad (Sax y Lewis, 1993).

Color del código de almacenaje: anaranjado (almacenamiento general)(<http://www.itbaker.com/msds/e5121.htm>).

**OBTENCIÓN:** Este alcohol se obtiene a partir de la hidratación del óxido de etileno. (Yong Nam y Moo Lee, 1999).

**4. ESTABILIDAD.** El etilén-glicol es incompatible con el ácido clorhídrico y agentes fuertemente oxidantes. Por su misma volatilidad es combustible (Sax y Lewis 1993).

Reacciona violentamente con ácido clorosulfúrico, aceite y ácido perclórico. Causa ignición a temperatura ambiente en combinación con trióxido de cromo, permanganato de potasio, peróxido de sodio. Causa ignición a 212°F (100°C) con dicromato de amonio, clorato de plata y clorato de sodio.

Cuando es calentado para descomponerse forma compuestos muy tóxicos tales como: dióxido de carbono y monóxido de carbono; así mismo el humo que produce es cáustico (<http://www.itbaker.com/msds/e5121.htm>).

**5. TOXICIDAD.** Tóxico a la inhalación, al estar en contacto con la piel y al ser ingerido. Es irritante para la piel, ojos (puede causar serios daños a éstos) y vías respiratorias (Sax y Lewis 1993).

La exposición a los vapores se extiende en un período de tiempo, causando irritación y dolor de cabeza. Puede causar náuseas, vómito, mareos y somnolencia (Price y Kimmel, 1985).

Se ha reportado que el edema pulmonar y la depresión del SNC (Sistema Nervioso Central) pueden también desarrollarse cuando el etilén glicol es calentado e inhalado; así mismo se ha reportado que produce movimiento ocular rápido involuntario y coma (<http://www.itbaker.com/msds/e5121.htm>).

**Datos de toxicidad:**

ORL- RAT LD 50(LD 50 oral en rata): 1260 mg-1

SKN- RBT LD 50(LD en piel de conejo): 5000 mg (kg-1) (<http://physchem.ox.ac.uk/MSDS>)

Dosis letal en humanos (LD): 100ml (3-4 onzas) (<http://www.itbaker.com/msds/e5121.htm>; Lamb y Maronpot, 1985).

El consumo intencional del etilén-glicol es generalmente en la forma de anticongelante como un sustituto de alcohol inexpansivo o como un agente suicida. Los accidentes que involucran la ingestión de etilén glicol ocurren frecuentemente con los niños. De acuerdo con el reporte anual de la Asociación Americana del Centro de Control de Envenenamientos en Estados Unidos en 1996, 18% de los individuos envenenados con etilén glicol fueron niños menores de 6 años (Eder y Mc. Grath, 1998).

La exposición experimental al etilén-glicol y metil-celósolve en etapa prenatal, presenta un cuadro de alteraciones macrosómicas de magnitud variable, que van desde la disminución en el diámetro nasal y microcefalia hasta la presencia de acránea (Saavedra y Tena 1998).

En los diferentes modelos animales que ha reproducido el síndrome, también se ha reportado retraso en el crecimiento, microcefalia y cardiopatías. En el SNC se ha observado hipotrofia del cerebelo y del hipocampo, así como, aplanamiento de las circunvoluciones, poca profundidad en las cisuras, retraso en la mielinización de los ganglios basales, desarrollo incompleto de la corteza, lisencefalia, agenesia del cuerpo calloso, aberraciones en la migración neuronal y fusión de las circunvoluciones antero-posteriores; también se han observado ataxia, convulsiones y coma (Saavedra y Tena, 1998; Lyon *et al.*, 1966).

Según los datos reportados en un estudio clínico epidemiológico realizado en pacientes de Matamoros, Tamaulipas, estos solventes orgánicos de uso industrial fueron capaces de afectar a un grupo de la población, causándoles no solo efectos tóxicos transitorios sino modificaciones permanentes en el desarrollo prenatal. Esto reconoce que ambos solventes pueden ser absorbidos cutáneamente, bucalmente o al ser inhalados (Saavedra y Arteaga, 1997).

En éste caso se descubrió que un grupo de mujeres trabajadoras mexicanas, inhalaron periódicamente el vapor de los solventes y que fueron absorbidos constantemente a través de la piel, en pequeñas concentraciones. Los solventes también fueron ingeridos, ya que alguna cantidad de estos permaneció en sus manos a la hora de comer. (Saavedra y Arteaga, 1997).

Durante un período de 20 años hubo casos de intoxicación que variaron de leves a severos, lo cual fue causado por la susceptibilidad individual y el período de trabajo en el departamento de “ensamble mojado” (estas personas trabajaban en una fábrica que producía condensadores para radio y televisión); donde se presentó el contacto. Por

otro lado, la fábrica no tenía ningún sistema de ventilación, así que los vapores se extendieron a todo lo largo del área de trabajo (Saavedra y Arteaga, 1997).

Una relación dosis-efecto fue observada, desde que la variabilidad fenotípica pudo ser relacionada con la duración de la exposición (su permanencia en el “departamento de ensamble mojado”) y el período de embarazo (primero, segundo o tercer trimestre); tal variación clínica pudo también ser explicada por la susceptibilidad materna, la cual es relacionada con la capacidad de desintoxicación individual, si la madre tiene una capacidad enzimática baja, el feto recibió una alta cantidad de los solventes. La capacidad desintoxicante fue demostrada cuando fueron introducidas enzimas, lo cual explica porqué, con un tiempo similar de dosis expuesta durante un segundo embarazo, el hijo manifestó pocas malformaciones (Saavedra y Arteaga 1997).

En este estudio, además de las características ya reportadas anteriormente se observó prominencia mandibular así como un aumento en el ancho nasal que es la máxima característica y en determinado caso puede ser la llave del diagnóstico diferencial con el Síndrome del feto alcoholizado (Saavedra y Arteaga 1997).

Un colaborador europeo del doctor Holmberg, mostró que las mujeres expuestas a los éteres glicolados tuvieron un alto riesgo de presentar abortos y dar a luz a niños mal formados, principalmente con hendiduras bucales, defectos cardiacos y anomalías musculo-esqueléticas, así como daño espermático en los hombres expuestos (Saavedra y Arteaga, 1997).

En un experimento hecho por Lamb y col. en ratones suizos CD-1 reportaron que el peso de los epidídimos se había reducido entre 9 y 11%; así mismo el conteo de los espermatozoides se redujo entre 23 y 17% cuando se incrementó la dosis administrada de etilén glicol. También el porcentaje de motilidad de los espermatozoides se redujo entre 3 y 12%. Microscópicamente observó gran severidad en el daño testicular.

El etilén glicol, en dosis suficientes, puede reducir el tamaño de la camada y el peso de la cría (Lamb y Gulati, 1997).

Cuando se ingiere el etilén-glicol en forma de anticongelante u otros productos automotrices, resulta un depresor del SNC, con compromiso cardiopulmonal e insuficiencia renal (Eder y Mc. Grath, 1998).

Las manifestaciones clínicas por envenenamiento con etilén glicol son:

- desvanecimiento,
- crisis epilépticas y
- coma.

Los síntomas ocurren en tres distintas fases:

1. Fase gastrointestinal y SNC: las anomalías se presentan dentro de las primeras 12 a 24 horas.
2. Enfermedades Cardiopulmonares: incluyendo hipoventilación.
3. Anomalías Renales potencialmente irreversibles después de 24 a 72 horas ([www.thehea/thconnection.com](http://www.thehea/thconnection.com)).

Los síntomas iniciales en dosis masivas progresan a la depresión del SNC (como ya se mencionó anteriormente); vómito, dolor de cabeza, hiperventilación, hipotensión, estupor e inconsciencia con presencia de convulsiones. Se ha reportado la muerte por fallo respiratorio o colapso vascular (<http://www.itbaker.com/msds/e5121.htm>).

Las personas con preexistencia de enfermedades en la piel, problemas oculares, o daño al hígado o riñón o a la función respiratoria; pueden presentar mayor susceptibilidad a los efectos de esta sustancia (<http://www.itbaker.com/msds/e5121.htm>).

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

respectivamente. La producción desmedida de los ácidos orgánicos puede incrementar las uniones aniónicas (los ácidos glicólicos promedian alrededor del 96% de las uniones aniónicas en pacientes envenenados con etilén glicol); cada 16 mMol/L (100mg/dL) contribuyen a incrementar la concentración de etilén glicol a 16 mOsm/Kg H<sub>2</sub>O. Aunque el metabolismo del etilén glicol disminuye las uniones osmolares, la generación desmedida de sus metabolitos ácidos aumenta las uniones aniónicas. Aunque ni las uniones aniónicas ni las osmolares son universalmente presentadas en casos de envenenamiento por etilén glicol su ausencia no puede ser usada para descartar la ingestión tóxica del mismo (Eder y Mc. Grath, 1998).

La quelación del calcio por el oxalato depositado en los riñones y otros órganos puede explicar la hipocalcemia que usualmente es observada en los casos de envenenamiento por etilén glicol (Eder y Mc. Grath, 1998).

La detección de cristales de oxalato de calcio, particularmente la forma monohidratada, es un soporte para el diagnóstico de envenenamiento por etilén glicol. Otros hallazgos frecuentemente reportados en el análisis de orina incluyen gravedad específica disminuída, proteinuria y hematuria a nivel microscópico (Eder y Mc. Grath, 1998).

**6. METABOLIZACIÓN.** El etilén-glicol es metabolizado por la vía de la oxidación por la alcohol deshidrogenasa; el etilén-glicol primero se convierte en ácido glicólico y finalmente en ácido oxálico (Wahl y Azaroual, 1998).

En el caso de envenenamiento por etilén-glicol, cuyos síntomas se presentan dentro de los primeros treinta minutos después de la ingestión, las principales anormalidades bioquímicas observadas son: acidosis metabólica con uniones aniónicas, aumento de las uniones osmolares, cristaluria del oxalato de calcio así como etilén glicol detectado en el suero. Este estado acidófilo es tanto por la acumulación de metabolitos ácidos y el incremento en la producción de lactato. Más tarde, la consecuencia es un cambio del piruvato a lactato lo cual ocurre con la formación de NADH a partir de la NAD, ambas oxidan los xenobióticos ingeridos (cabe recordar que los xenobióticos son compuestos

con una amplia disponibilidad usados como solventes o anticongelantes) (Wahl y Azaroual, 1998; Eder y Mc. Grath; 1998).

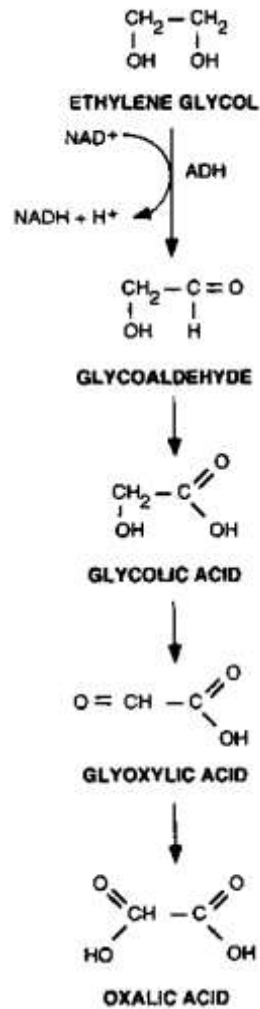


Fig. 1. Esquema del metabolismo del etilén glicol. Tomado de Eder y cols. 1998.

El etilén glicol es rápidamente absorbido a través del tracto gastrointestinal (Eder y Mc. Grath; 1998).

En casos de envenenamiento, el oxalato de calcio puede ser excretado no sólo como cristales dihidratados los cuales tienen un aspecto dipiramidal u octahedral, sino también como cristales monohidratados en forma de huso o de prismas. Otras formas de cristales de oxalato de calcio incluyen la de pesas, ovoides y cristales elípticos (Eder y Mc. Grath; 1998).

**7. TRATAMIENTO.** El tratamiento en casos de envenenamiento por etilén-glicol consiste en inyecciones intravenosas de etanol y 4-metil-pirazol o cualquiera de los dos (Wahl y Azaroual, 1998).

El lavado gastrointestinal puede ser considerado como tratamiento por ingestión, y si la misma ha ocurrido inmediatamente antes de la presentación del paciente al hospital; este tratamiento es usualmente empleado en personas que sufren envenenamiento por etilén glicol, ya que este compuesto es rápidamente absorbido dentro de los 30 a 60 minutos después de su ingestión. El etilén glicol puede ser removido del tracto gastrointestinal induciendo hemesis ([www.thehea/thConnection.com](http://www.thehea/thConnection.com); Eder y Mc. Grath; 1998).

Además se puede administrar etanol para que actúe inhibiendo competitivamente el metabolismo del etilén glicol y sus metabolitos; aunque la terapia con etanol está asociada a la depresión neurológica y es necesario el monitoreo frecuente durante la hemodiálisis para mantener las concentraciones apropiadas de etanol en el suero (Eder y Mc. Grath; 1998).

Debido a que la acidosis es el resultado de la ingestión del etilén glicol, la alcalinización con bicarbonato es usualmente recomendada. Así mismo la hemodiálisis ha sido recomendada para disminuir y remover los compuestos tóxicos (ácido fólico); la hemodiálisis remueve rápidamente tanto al etilén glicol como a sus metabolitos tóxicos, particularmente al glicolato y al oxalato; la hemodiálisis despejada es mejor que la hemodiálisis renal despejada, pero la funcionalidad de los riñones es la que contribuye finalmente a remover el etilén glicol de la sangre ([www.thehea/thConnection.com](http://www.thehea/thConnection.com); Eder y Mc. Grath; 1998).

Recientemente la FDA aprobó el antizol, un inhibidor de la alcohol deshidrogenasa, como un antídoto contra el envenenamiento por etilén glicol. Esta droga sola o en



combinación con diálisis parece ser efectiva en el tratamiento de los efectos de la intoxicación por etilén glicol ([www.thehea/thConnection.com](http://www.thehea/thConnection.com)).

En casos de emergencia toxicológica el etilén glicol puede ser cuantificado usando la cromatografía de gases o métodos enzimáticos. El uso de la espectroscopía por resonancia magnética de protones nucleares (HNMR), la cual calcula la presencia de etilén glicol entre otras sustancias y que fue sugerida por Bock en 1982; puede ser usada para el análisis de un amplio rango de compuestos endógenos en fluidos biológicos y para la determinación cualitativa y cuantitativa de compuestos tóxicos (Wahl y Azaroual, 1998).

También ha sido empleado el método de isotacoforesis, el cual puede medir cuatro de los metabolitos ácidos mayores (Eder y Mc. Grath; 1998).

## **8. APLICACIONES Y USOS.**

El uso industrial de los éteres glicolados ha aumentado en los años recientes, junto con muchos solventes nuevos de este tipo los cuales se han ido introduciendo en el proceso industrial. Los éteres glicolados son solventes efectivos usados particularmente en pinturas cuya base es el agua, debido a sus características químicas y buena solubilidad tanto en sustancias hidrofílicas e hidrofóbicas. Se encuentran 20 éteres glicolados en la lista de químicos que la comunidad europea ha recomendado dentro de las sustancias que son un riesgo para la salud y la ecología (cuando se importan o introducen en cantidades que exceden las 1.000 tons). También se emplean en la fabricación de fluidos hidráulicos, agentes transmisores de calor y humectantes, en la fabricación de celofán, fibras, papel en artículos de piel y adhesivos (Hampel y Hawley, 1973).

Se usa de forma variable en la cosmetología, se emplea como fijador para perfumes y en cosméticos. También como bactericida, esto en combinación con compuestos cuaternarios de amonio; así como antiséptico de aplicación tópica. Como repelente de

insectos, como solvente de celulosa y acetato, en tinturas y resinas, en la síntesis orgánica de plastificadores, en germicidas, en productos farmacéuticos como son preservativos ([http:// physchem.ox.ac.uk/MSDS](http://physchem.ox.ac.uk/MSDS)).

Se emplea como humectante industrial, como solvente para boratos en condensadores electrolíticos, en la formulación de varios tipos de tintas, como agente suavizante de celofana, como estabilizador para espuma (la cual se emplea para extinguir incendios provocados por aceites y gasolina); como vehículo en preparaciones farmacéuticas, en extractos para alimentos y saborizantes (Browning, 1965; Lamb y Maronpot, 1985).

También es empleado en la síntesis de varios productos químicos, por ejemplo fue empleado en la fabricación de un monómero reactivo en el proceso de polimerización del poliéster (en Corea en 1996) y ha sido usado como crioprotector en el laboratorio (Windholz, 1976; Kasal *et al.*, 1982; Yong Nam y Moo Lee, 1999).

## 9. ACCIÓN TERATOGENICA

Es bien conocido que algunos éteres glicolados pueden causar enfermedades: el rápido cambio de etilén glicol, metil y etil éteres (y sus acetatos), a otros éteres glicolados capaces de convertirse en estas sustancias pueden causar atrofia testicular y depresión medular ósea, así como también son teratogénicos y fetotóxicos (<http://physchem.ox.ac.uk/MSDS>).

En contraste, un cambio rápido de los éteres glicolados (etilén glicol, éteres butílicos, éteres propílicos, éteres isopropílicos y fenil éteres), no causan este efecto, pero causan fragilidad eritrocitaria en ratas; los eritrocitos humanos son significativamente menos sensibles a la hemólisis que los eritrocitos de los roedores. El etilén glicol fenil éter es el agente hemolítico más potente. Los éteres glicolados tienen más bajos puntos de volatilidad y altos puntos de ebullición que otros agentes orgánicos. Esto es especialmente real, así como el largo cambio de los éteres glicolados y el dietilén éter glicolado en los cuales la volatilidad disminuye con el tamaño de la molécula. Otro

hallazgo importante de los éteres glicolados son sus excelentes propiedades como solventes, ilustrados por su amplio rango de actividad como polímeros así como lo son sus excelentes propiedades “*in vivo*”, las cuales han sido confirmadas por la detección de estas sustancias en sangre después de aplicar monometil éter de etilén glicol en el brazo y sumergir los dedos en butil éter de etilén glicol (Larese y Fiorito, 1999).

Los solventes de baja volatilidad tienen mayor afinidad por la absorción a través de la piel, esta ruta es usualmente más importante que la inhalación. El principio de la permeabilidad de los solventes a través de la piel son más rápidas que las alcanzadas por una condición segura en minutos (este factor aumenta la importancia de la ruta dérmica para los éteres glicolados, desde que la exposición ocasional es lo suficiente para causar una absorción significativa). Estos hallazgos se confirmaron mediante datos experimentales obtenidos en humanos voluntarios en los cuales la exposición al vapor solo causó una absorción poco relevante.(Larese y Fiorito, 1999).

Se encontraron valores bajos de absorción para PGMME ac y para los glicoles con una baja solubilidad en agua (2PG1BE y EGDEE). Los otros solventes atravesaron rápidamente la piel, el más rápido en atravesar fue el EGDME (3.4 mg/cm<sup>2</sup>/h) seguido por DEGDME, EGMEE, y PGMME con valores entre 0.047 y 0.952 mg/cm<sup>2</sup>/h (Larese y Fiorito, 1999).

Se entiende que los valores bajos obtenidos para los solventes no completamente solubles en agua (2PG1BE y EGDEE) pueden ser considerados como un resultado predispuesto (Larese y Fiorito, 1999).

Si se usa acetona como vehículo, se encarece el efecto para algunos solventes examinados, con diferentes incrementos (el más alto para EGMEE y para EGDEME, el menor para PGMMEac). De hecho es difícil predecir la penetración en la piel de cualquier solvente mezclado, y esto es un gran problema, especialmente en un marco industrial en donde los trabajadores son principalmente expuestos a las mezclas que a las sustancias puras (Larese y Fiorito, 1999).

Sin embargo, algunas preguntas que los investigadores se han hecho son: ¿Es posible que un solvente mezclado, particularmente en presencia de acetona, modifique la permeabilidad de los éteres glicolados?, pero en muchos casos no se ha encontrado un incremento significativo en la absorción de éstos (Larese y Fiorito 1999).

Por tal motivo se ha recurrido a diversas técnicas para poder establecer el grado de absorción cutánea y de esta forma determinar el daño ocasionado por los solventes, dada esta problemática se ha propuesto el método de Franz que puede ser utilizado para obtener un gradiente de la concentración en la piel por medio de sustancias hidrofílicas. En el caso de los éteres glicolados, puede proporcionarnos la información precisa acerca del riesgo de la permeabilidad, particularmente en la evaluación de la exposición. En el caso de los solventes de alta absorción dérmica, la concentración del aire no es la que tiene la mayor medida en el total de los trabajadores expuestos, y por esto meramente con respecto a TLVs (Threshold limit value) en el aire no es necesariamente suficiente como protección (Larese y Fiorito, 1999).

Como ya se vio, el etilen glicol es un solvente orgánico, que se emplea en múltiples productos de uso diario, se le encuentra en el mercado con una gran gama de nombres, pero que principalmente tiene aplicaciones en la industria (Larese y Fiorito, 1999).

En suma, los envenenamientos agudos, los desórdenes hematológicos, malformaciones de los productos y otros efectos diversos han sido reportados subsecuentemente predominando la exposición dérmica al monoetil éter de etilén glicol (Larese y Fiorito, 1999).

**Datos sobre irritación:**

Piel de conejo. 500 mg (24 h)

Ojo de conejo 6 mg

Ojo de conejo 0.25 mg (24h) (<http://physchem.ox.ac.uk/MSDS>)

**10. DERIVADOS.** Las primeras series de experimentos fueron conformadas por monoetil éter de etilén-glicol (EGMME) y tres propilén glicoles (monometil éter de propilén glicol (PGMME), acetato de monometil éter de propilén glicol (PGMMEac) y butil éter de 2-propilén glicol (2PG1BE). Aunque son comúnmente usados en la industria por sus buenas propiedades como solventes, se tienen pocos datos toxicológicos acerca de ellos (Larese y Fiorito, 1999).

La segunda serie de experimentos fue hecha con tres éteres glicolados los cuales han probado tener efectos teratogénicos: dimetil éter de etilén glicol (EGDME), dietil éter de etilén glicol (EGDEE) y dimetil éter de dietilen glicol (DEGDME) de los cuales no se tiene ningún dato avalable sobre su absorción por la piel (Larese y Fiorito, 1999).

## C. METIL-CELOSOLVE

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

2. **CLASIFICACIÓN:** Alcohol éter alifático. CAS (Chemical Abstracts Senice):109-86-4  
EINECS (European Inventory of Existing Comercial Chemical Substances)

3. **FÓRMULA:** C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>; CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH

4. **PROPIEDADES FÍSICAS:** Es un líquido incoloro de olor suave, agradable.

Con peso molecular:76.10

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

Punto de Ebullición: 124.5°C

Densidad: 0.963 (20/20°C)

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

Punto de Inflamación: 43.3°C

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

Punto de Congelación: -85.1 a -86.5°C

Temperatura de Autoignición: 288°C

Temperatura mínima de ignición: en aire: 383°C

**Obtención** a partir de óxido de etileno.

6. **USOS:** Disolvente de nitrocelulosa, acetato de celulosa; en colorantes, solventes en agua, resinas naturales y sintéticas, mezclas disolventes, en lacas, esmaltes, barnices, en cuero, como fijador de perfumes, en colorantes para madera; celofana impermeable; como aditivo en anticongelantes para combustibles a propulsión (Sax, 1993).

También es empleado dentro de la industria alimenticia en los suplementos alimenticios y como aditivo (se adiciona con el propósito de preservar la comida del deterioro por bacterias, protegerla de los cambios oxidativos y mejorar sus características organolépticas o su textura), en gomas de mascar y aves (Ash y Ash, 1995).

Se emplea también en pinturas cuya base es agua; como agente anticongelante de combustible para aviación; en pesticidas, jabones líquidos, soluciones para limpieza y cosméticos. También son empleados como intermediarios químicos, como diluyentes en el fluido del freno hidráulico (Horton y Sleet, 1985; Kawamoto y Matsuno, 1990).

**Límite de uso permitido** (en aves): 0.15% (Ash y Ash 1995).

**7. TOXICIDAD.** Tóxico por ingestión e inhalación. Riesgo moderado de Incendio (Sax, 1993). Emite humo caústico y gases irritantes (Ash y Ash, 1995).

VLU: 5 partes por millón en aire.

TLV (Threshold limit value) es de 25 partes por millón, 80 mg/m<sup>3</sup> (Bunger y Sakano, 1886).

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

LD50 (vía oral en rata): 2460 mg/kg (Ash y Ash, 1995).

El 2-metoxietanol en concentraciones menores o iguales a 25 partes por millón, se han reportado cambios neurológicos y hematológicos. Dentro de los hallazgos post mortem se encuentran hemorragia gástrica y renal, así como cambios en el hígado, todos ellos seguidos a la muerte por ingestión. No causa irritación en la piel, pero en cantidades tóxicas es realmente absorbible a través de la piel; así mismo si por algún accidente llega a tener contacto con los ojos inmediatamente produce dolor.

El etilén glicol monometil éter causa daños al sistema reproductor masculino, sistema hematopoyético y en el desarrollo fetal y embriológico (Kawamoto y Matsuno, 1990).

**8. ACCIÓN TERATOGENICA.** Produce efectos sistémicos y reproductivos en humanos, es un teratógeno experimental, se han reportado datos sobre mutagenicidad, es un irritante de la piel y de los ojos (Bunger y Sakano, 1986).

Los resultados de un estudio preliminar llevado a cabo por Lamb y col. en el cual emplearon concentraciones del 0.5% al 2.0% de esta sustancia en agua que fue dada a beber a los ratones y cuyo resultado fue que todos los ratones tratados resultaron estériles. También se observó en las hembras una disminución del 11% en su peso; en los machos no hubo variación en el peso, pero el peso de las vesículas seminales, epidídimos y próstata se redujo en 11%, 12% y 20% respectivamente (Lamb y Gulati, 1997).

La excencefalia fue la lesión predominante resultado de la administración durante las etapas tempranas de la gestación cuando ocurre la neurulación y el desarrollo del tubo neural. La incidencia de la excencefalia se redujo cuando el etilén glicol monometil éter (EGME) fue administrado en etapas tardías de la gestación. El período de mayor susceptibilidad embrional para producir excencefalia fue entre los días gestacionales 7 y 9 (Horton y Sleet; 1985).

Los eventos subsecuentes a la oxidación del compuesto origen y la acumulación de metabolitos en el embrión, contribuyen a aumentar los efectos teratogénicos del 2-Metoxietanol (Sleet y Greene; 1988).

Se ha comprobado que el ácido metoxiacético, componente activo del, induce la injuria testicular. La alcohol deshidrogenasa juega un papel importante en el desarrollo de la toxicidad del etilén glicol monometil éter, debido a que un período prolongado de exposición al mismo incrementa el riesgo de toxicidad testicular, porque el aumento en la actividad de la alcohol deshidrogenasa por tratamientos repetidos con etilén glicol monometil éter resulta en mayor producción de ácido metoxiacético (Kawamoto y Matsuno, 1990).

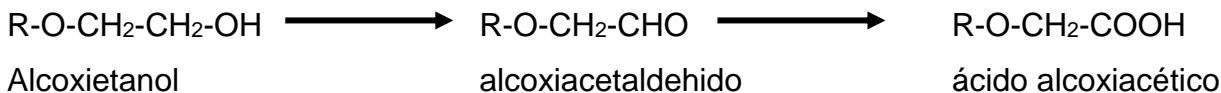
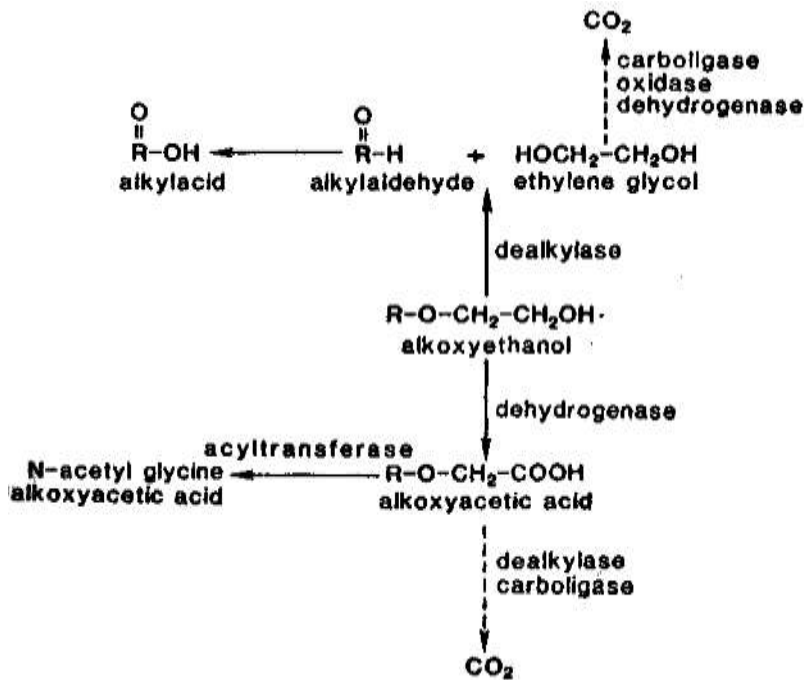


**9. METABOLIZACION.** La alcohol deshidrogenasa (ADH), es una enzima guía en el metabolismo de los glicoléteres tales como el 2-Metoxietanol. Tres isoenzimas de la ADH han sido detectadas en los tejidos de rata. El hígado contiene dos de éstas, una isoenzima anódica, la ADH-2 y una enzima catódica, la ADH-3. Las mayores concentraciones de la isoenzima anódica ADH-1, se encuentran en los órganos que están en contacto inmediato con el exterior; la córnea, el estómago y el pulmón; indicando que la ADH-1 puede jugar un papel como el primer obstáculo metabólico contra los alcoholes externos y los aldehídos (Aasmoe y Aarbakke, 1999).

Aasmoe y col. mostraron que el 2-Metoxietanol es metabolizado por la vía de la ADH-3 y que el metabolismo hepático *in vitro* de los glicoléteres vía ADH fue mayor en ratas de sexo femenino; corroborando los hallazgos *in vivo* de un mayor porcentaje de eliminación del 2-Metoxietanol en ratas hembras (Aasmoe y Aarbakke, 1999).

Lo anterior se pudo comprobar cuando ratas machos fueron tratadas con 2-Metoxietanol y posteriormente fueron castradas; lo cual produjo la reducción de los niveles de testosterona en aproximadamente 95%, lo que produjo que después de siete días se alterará la función hepática y gástrica de la ADH y por lo tanto dio como resultado la inducción del modelo femenino de la actividad de la ADH (Aasmoe y Aarbakke, 1999).

El etilén glicol monometil éter es oxidado a ácido metoxiacético por la aldehído deshidrogenasa. Una parte del ácido metoxiacético es conjugado junto con glicina y forman metoxiacetilglicina. Esto se comprobó durante las primeras dos a tres horas después de administrar el etilén glicol monometil éter en concentraciones del 90 al 100% (Kawamoto y Matsuno, 1990).



**Fig. 2.** Esquema del metabolismo de los éteres glicolados. Tomado de Marshal y cols. 1982.

El 2-Metoxietanol produce una inducción significativa de la ADH hepática en ratas machos y ratas machos castradas. La actividad específica de la ADH gástrica es mayor en machos que en hembras (Aasmoe y Aarbakke, 1999).

El 2-Metoxietanol es excretado por los riñones, (por la vía urinaria); otras rutas de eliminación incluyen el sistema respiratorio y el sistema digestivo (Sleet y Greene; 1988).

La exposición al 2-Metoxietanol *in vitro* parece depender de la oxidación del alcohol a ácido metoxiacético (MAA) (Sleet y Greene; 1988).

**10. TRATAMIENTO.** La inhibición de la ADH en ratas preñadas por pretratamiento, con 4-Metilpirazole, reduce significativamente la severidad de la teratogenicidad del 2-Metoxietanol (Sleet y Greene; 1988).

## D. CARTÍLAGO

El cartílago hialino es una sustancia flexible y semitraslúcida de color gris azulado, es el más frecuente del cuerpo (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt, 1997).

Cuando se forma el cartílago, las células mesenquimatosas individuales retraen sus prolongaciones, se redondean y se congregan en acúmulos densos que se denominan centros de condricación. Estas células se diferencian en condroblastos y empiezan a secretar una matriz alrededor de sí mismas. Conforme sigue este proceso, los condroblastos quedan atrapados en su propia matriz en pequeños compartimentos individuales denominados lagunas (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt, 1997).

Los condroblastos rodeados por la matriz se conocen como condrocitos. Estas células son aún capaces de dividirse y formar un cúmulo de dos a cuatro o más células en una laguna. A estos grupos se les conocen como grupos isógenos y representan una dos o más divisiones celulares a partir de un condrocito original. Conforme las células de un grupo isógeno van elaborando matriz, se ven desplazadas apartándose entre sí y forman lagunas separadas y por lo tanto aumentan el cartílago desde el interior. Este tipo de crecimiento se denomina crecimiento intersticial. Este tipo de crecimiento ocurre sólo en etapas tempranas de la formación del cartílago hialino (Gartner e Hiatt, 1997).

Las células mesenquimatosas de la periferia del cartílago en desarrollo se diferencian para formar fibroblastos. Estas células elaboran un tejido conectivo colagenoso denso, irregular, llamado pericondrio, que es el encargado del crecimiento y la conservación del cartílago. El pericondrio tiene dos capas, una fibrosa externa compuesta por colágena del tipo I y una capa acelular interna compuesta principalmente por células condrogénicas. Las células condrogénicas experimentan divisiones y diferencian en condroblastos, que empiezan a elaborar matriz. De esta manera el cartílago crece también por agregación a su periferia, este proceso es denominado crecimiento por yuxtaposición (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt, 1997).



Fig. 3. Tipos de cartílago. Tomado de Gartner e Hiatt, 1997.

Son tres, los tipos de células que se relacionan con el cartílago: células condrogénicas, condroblastos y condrocitos (Gartner e Hiatt, 1997).

Las células condrogénicas son estrechas y fusiformes que se derivan de las células mesenquimatosas. Estas células pueden diferenciarse en condroblastos lo mismo que en células osteoprogenitoras (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt, 1997).

Los condroblastos tienen dos orígenes: células mesenquimatosas dentro del centro de condricación y células condrogénicas de la capa celular interna dentro del pericondrio (como en el crecimiento por aposición) (Gartner e Hiatt, 1997).

Los condrocitos son condroblastos que están rodeados por matriz. Los cercanos a la periferia son ovoides, en tanto que los que se encuentran a mayor profundidad en el cartílago son más redondeados (Gartner e Hiatt, 1997).

La matriz del cartílago hialino es gris azulosa semitraslúcida contiene colágena hasta en 40% de su peso seco, además de proteoglicanos, glucoproteínas y líquido extracelular. Como los índices de refracción de las fibrillas de colágena y de la sustancia básica son casi los mismos, la matriz parece una masa homogénea amorfa al microscopio de luz. La matriz del cartílago hialino contiene colágena tipo II, pero también contiene pequeñas cantidades de los tipos IX, X y XI y otras colágenas menores (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt, 1997).

La matriz se subdivide en dos regiones: matriz territorial alrededor de cada laguna y matriz interterritorial. La matriz territorial tiene colágena escasa y es rica en condroitinsulfato. La parte principal de la matriz es matriz interterritorial, más rica en colágena tipo II y con menos proteoglucanos que la matriz territorial (Gartner e Hiatt, 1997).

Hace poco se identificó una región pequeña de matriz de 1 a 3 micras de espesor, inmediatamente alrededor de las lagunas y que se conoce como cápsula pericelular. Pone de manifiesto una red fina de fibras de colágena embebidas en una sustancia del tipo de la lámina basal. Estas fibras pueden representar algunas de las otras fibras colágenas menores que se encuentran en el cartílago hialino; algunas investigaciones

sugieren que la cápsula pericelular puede proteger a los condrocitos contra las tensiones mecánicas, (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt 1997).

La matriz del cartílago es rica en agreganos, que son grandes moléculas de proteoglicanos compuestas por centros proteínicos por los cuales están enlazados de manera covalente moléculas de glucosaminoglucano (condroitina 4-sulfato, condroitina 6-sulfato y heparán sulfato) que se enlazan de manera no covalente con el ácido hialurónico y forman compuestos gigantescos. Las cargas negativas abundantes relacionadas con estas moléculas de proteoglicano extraordinariamente grandes atraen cationes, de manera predominante  $\text{Na}^+$ , que a su vez atraen moléculas de agua. De esta manera la matriz del cartílago se hidrata con tanta extensión que hasta 80% del peso húmedo del cartílago es agua, lo que le imparte resistencia a las fuerzas de compresión (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt 1997).

La matriz del cartílago contiene también glucoproteína de adhesión llamada condronectina . Esta gran molécula semejante a la fibronectina tiene sitios de fijación para colágena del tipo II, condroitina-4-sulfato, condroitina-6-sulfato, ácido hialurónico e integrinas de los condroblastos y condrocitos (Gartner e Hiatt 1997).

Por lo tanto la condronectina ayuda a estas células a conservar su contacto con los componentes fibrosos y amorfos de la matriz. El fibrocartílago se encuentra en discos intervertebrales, sínfisis del pubis y discos articulares e insertado en el hueso. A diferencia de los otros dos tipos de cartílago, el fibrocartílago no posee pericondrio, tiene una cantidad escasa de matriz (rica en condroitin sulfato y dermatán sulfato) y manifiesta haces de colágena del tipo II (Gartner e Hiatt 1997).

Los condrocitos del fibrocartílago suelen originarse en los fibroblastos que empiezan a elaborar proteoglicanos. Conforme el fibroblasto va quedando rodeado de sustancia básica, la célula queda encerrada en su propia matriz y se diferencia en condrocito (Gartner e Hiatt 1997).

## E. HUESO

El hueso es un tejido conectivo cuya matriz extracelular se encuentra calcificada, con lo que quedan encerradas las células que la secretaron (Gartner e Hiatt 1997).

El hueso esta cubierto en su superficie externa, salvo a nivel de las articulaciones sinoviales, por una túnica llamada periostio, que consiste en una capa externa de tejido conectivo denso fibroso y una capa celular interna que contiene células osteoprogenitoras (osteogénicas). Las cavidades centrales de los huesos están revestidas por endostio, tejido conectivo delgado (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt 1997).

El hueso esta compuesto de células que se encuentran en una matriz extracelular que ha quedado calcificada. La matriz calcificada esta compuesta por fibras y sustancia básica. Las fibras que constituyen el hueso son, de colágena tipo I. La sustancia básica es rica en proteoglicanos con cadenas laterales de condroitinsulfato y Queratán sulfato. Contienen también otras glucoproteínas como: osteonectina, osteocalcina, osteopontina y sialoproteína (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt 1997).

Las células del hueso son células osteogénicas, que se diferencian en osteoblastos. Estos son los encargados de secretar la matriz. Una vez que las células quedan rodeadas por la matriz, se vuelven inactivas y se conocen como osteocitos. Los espacios que ocupan los osteocitos reciben el nombre de lagunas. Los osteoclastos, células multinucleadas gigantes derivadas de precursores fusionados de la médula ósea, son los encargados de la resorción y la remodelación del hueso (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt 1997).

La matriz ósea tiene componentes orgánicos e inorgánicos. La porción orgánica del hueso, que constituye cerca del 65% de su peso seco, está compuesta principalmente por fósforo y calcio junto con otros componentes como bicarbonato, citrato, magnesio, sodio y potasio. Calcio y fósforo existen primordialmente en forma de cristales de



hidroxiapatita [ $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})$ ], pero también hay fosfato de calcio en forma amorfa. (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt 1997).

Los cristales de hidroxiapatita están distribuidos de manera ordenada a lo largo de fibras de colágena de tipo I; se depositan en las regiones de brecha de la colágena, pero se encuentran también a lo largo de la región de superposición. La superficie libre de los cristales está rodeada por sustancia básica amorfa. Los iones superficiales de los cristales atraen agua y forman una cubierta de hidratación, que permite el intercambio de iones con el líquido extracelular (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt 1997).

El componente orgánico, que constituye cerca del 35% del peso seco del hueso, consiste en fibras que son casi exclusivamente de colágena del tipo I.

La colágena se forma en grandes haces (50 a 60 nm de diámetro) que manifiestan la periodicidad de 67 micrómetros. La colágena del tipo I del hueso está muy entrecruzada, lo que impide que se extraiga con facilidad.

El condroitinsulfato y el queratán sulfato, forman pequeñas moléculas de proteoglicano, con núcleos proteínicos cortos, con los cuales se enlazan los glucosaminoglucanos de manera covalente. Los proteoglicanos están enlazados de manera covalente por medio de proteínas de enlace, con ácido hialurónico y forman compuestos de agregación (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt 1997).

Diversas glucoproteínas como la osteocalcina se fija a la hidroxiapatita y osteopontina que también se fija a la hidroxiapatita pero tiene sitios adicionales de fijación, lo mismo que en las integrinas presentes en los osteoblastos y en los osteoclastos. La vitamina D estimula la síntesis de estas glucoproteínas. La sialoproteína ósea, otra proteína de la matriz, tiene sitios de fijación para los componentes de ésta y para las integrinas de osteoblastos y osteocitos, lo que sugiere su participación en la adhesión de éstas células a la matriz ósea (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt 1997).

## 1. CELULAS DE HUESO.

Las células osteoprogenitoras están localizadas en la cubierta celular interna del periostio, revisten los conductos de Havers y se encuentran también en el endosito. Estas células, derivadas del mesénquima embrionario, pueden experimentar división mitótica y tienen el potencial de diferenciarse en osteoblastos.

Los osteoblastos derivados de las células osteoprogenitoras, son los encargados de la síntesis de los componentes orgánicos de la matriz ósea, como colágena, proteoglicanos y glucoproteínas (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt 1997).

Los osteocitos son células maduras, derivadas de los osteoblastos, que se encuentran albergadas en lagunas dentro de la matriz ósea calcificada. Salen en todas direcciones de esta laguna a manera de hoyos, espacios estrechos en forma de túneles que se denominan canalículos o conductillos, que albergan prolongaciones citoplásmicas de los osteocitos. Estas prolongaciones hacen contacto con otras similares de los osteocitos vecinos, y forman uniones comunicantes o de intersticio a través de las cuales pueden pasar entre las células iones y moléculas pequeñas (Bloom y Fawcett, 1989).

El precursor del osteoclasto se origina en la médula ósea que es común con el de los monocitos, que se llama célula progenitora de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). En presencia de hueso estos precursores del osteoclasto se fusionan para producir el osteoclasto multinucleado como reacción a un factor (o varios) descargado desde los osteoblastos (o los osteocitos). Los osteoclastos tienen receptores para su factor estimulante y para la calcitonina (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt 1997).

Los osteoclastos ocupan depresiones superficiales, llamadas lagunas de Howship, que identifican regiones de resorción ósea. El osteoclasto activo en la resorción ósea se subdivide en cuatro regiones reconocibles desde el punto de vista morfológico: zona basal, borde rugoso, zona clara y zona vesicular.

La zona basal, localizada en el sitio más lejano de la laguna de Howship, alberga a casi todos los organitos.

El borde rugoso es la porción de la célula que participa directamente en la resorción del hueso. Sus salientes digitiformes son activas y dinámicas y cambian continuamente su configuración conforme se proyectan hacia el compartimento de resorción, que se conoce como compartimento subosteoclástico (Bloom y Fawcett, 1989).

La zona clara es la región de la célula que rodea inmediatamente a la periferia del borde rugoso. Esta libre de organitos pero contiene muchos microfilamentos de actina, que parecen funcionar ayudando a las integrinas del plasmalema de la zona clara a conservar el contacto de la periferia ósea de la laguna de Howship.

El citoplasma de esta región está aplicado de manera tan estrecha al hueso que se llama zona selladora del compartimento subosteoclástico.

La zona vesicular del osteoclasto consiste en numerosas vesículas endocitósicas y exocitósicas que transportan a las enzimas lisosómicas hacia el compartimento subosteoclástico, y a los productos de la degradación del hueso hacia el interior de la célula. Esta zona se encuentra entre la zona basal y el borde rugoso (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt 1997).

## **2. TIPOS DE HUESO.**

Las observaciones microscópicas revelan dos tipos de hueso: hueso primario, conocido también como hueso inmaduro o entretejido y hueso secundario, que se conoce también como hueso maduro o laminar.

El hueso primario es la forma inmadura de hueso, porque es el primer hueso en formarse durante el desarrollo fetal y durante la reparación ósea. Cuenta con abundantes osteocitos y haces irregulares de colágena, que se sustituyen y organizan más adelante como huesos secundarios salvo en ciertas regiones (Bloom y Fawcett, 1989).

El contenido mineral del hueso primario es también mucho menor que el del hueso secundario.

El hueso secundario es hueso maduro compuesto por laminillas paralelas o concéntricas de 3 a 7 micrómetros de espesor. Los osteocitos en sus lagunas están dispersos a intervalos irregulares entre las laminillas, y en ocasiones en el interior de éstas. Los canalículos, que albergan a las extensiones osteocíticas, conectan a las lagunas entre sí.

Con lo que forman una red de conductos intercomunicantes que facilitan el flujo de nutrientes, hormonas y productos de desecho hacia los osteocitos y desde ellos. Por añadidura, las prolongaciones osteocíticas dentro de éstos canalículos entran en contacto con otras extensiones similares de los osteocitos vecinos y forman uniones comunicantes o de intersticio, que permiten a estas células comunicarse entre sí.

Las fibras de colágena del hueso secundario están distribuidas de modo que son paralelas entre sí dentro de una laminilla determinada (Bloom y Fawcett, 1989).

El hueso compacto está compuesto por laminillas distribuidas en cuatro sistemas laminillares; estos sistemas de laminillas son: circunferenciales externas, circunferenciales internas, sistemas de conductos de Havers (osteonas) y laminillas intersticiales.

Las laminillas circunferenciales externas se encuentran justamente en la profundidad de la lesión en relación con el periostio, forman la región más externa de la diáfisis, y contienen fibras de Sharpey que fijan al periostio contra el hueso.

Las laminillas circunferenciales internas, rodean por completo a la cavidad medular, se extienden trabéculas de hueso esponjoso desde las laminillas circunferenciales internas hacia la cavidad medular e interrumpen la cubierta endóstica de las laminillas circunferenciales internas (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt 1997).

La parte principal del hueso compacto está compuesta por abundantes sistemas de conductos de Havers (osteonas); cada sistema está compuesto de cilindros de laminillas, distribuidas de manera concéntrica alrededor de un espacio vascular que se conoce como conducto de Havers. A menudo las osteonas se bifurcan a lo largo de su gran longitud. Cada osteona está limitada por una línea cementante delgada, compuesta principalmente por sustancia básica calcificada y una cantidad escasa de fibras de colágena.

Cada conducto de Havers, revestido por una capa de osteoblastos y células osteoprogenitoras, alberga un paquete vasculonervioso con su tejido conectivo acompañante. Los conductos de Havers de las osteonas adyacentes están conectados entre sí por medio de los conductos de Volkman.

Los residuos de las osteonas se conservan como arcos regulares de fragmentos laminillares, que se conocen como laminillas intersticiales, rodeadas por osteonas (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt 1997).

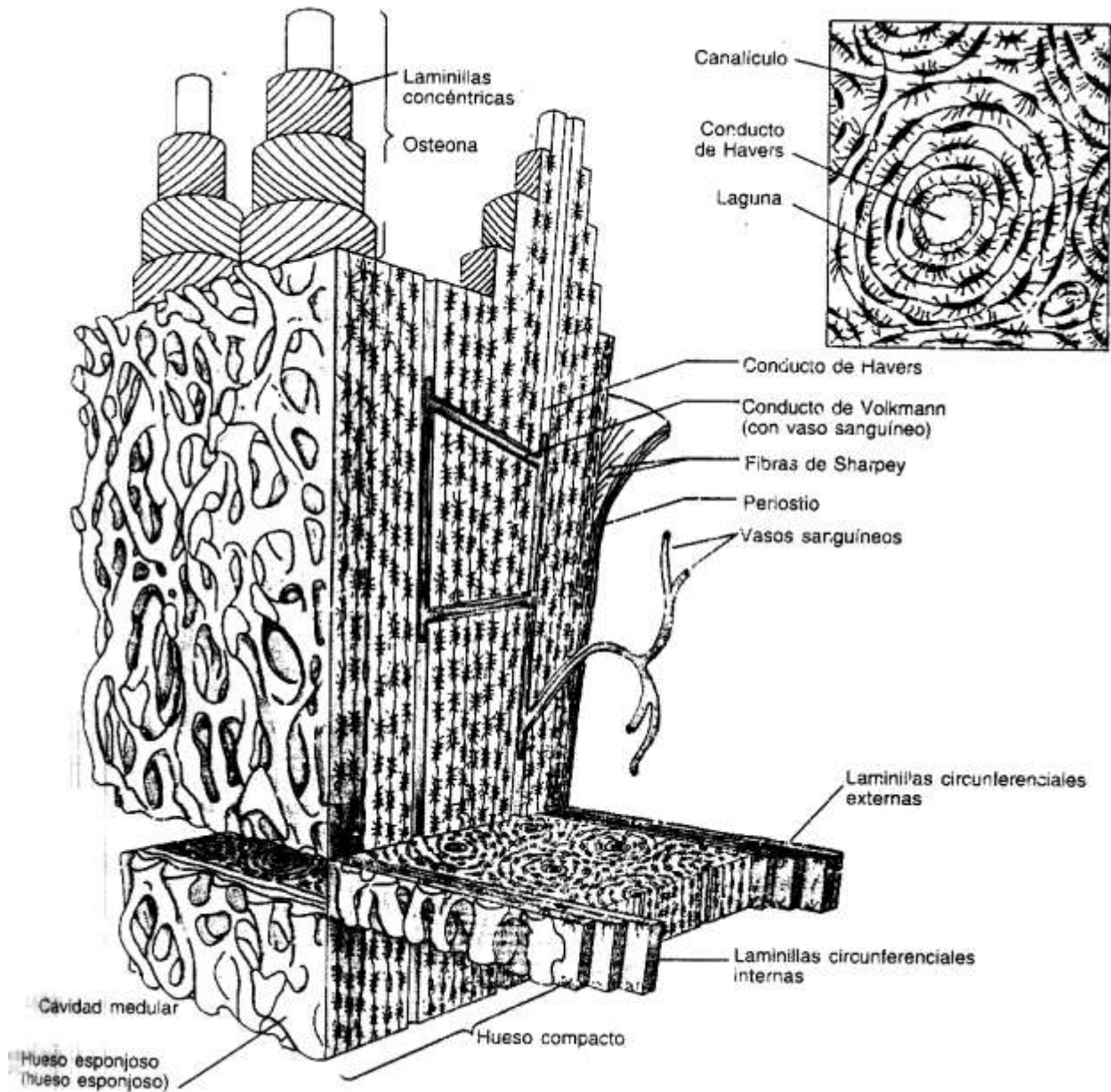


Fig. 4. Esquema del hueso que ilustra al hueso cortical compacto, las osteonas, las laminillas, los conductos de Volkman, los conductos de Havers, las lagunas, los canaliculos y el hueso esponjoso. Tomado de Gartner e Hiatt, 1997.

### **3. HISTOGENESIS.**

La formación del hueso durante el desarrollo embrionario puede producirse de dos maneras: formación intramembranosa de hueso y formación endocondral. El hueso que se forma por cualquiera de estos dos métodos es idéntico desde el punto de vista histológico. El hueso que se forma por primera vez es el hueso primario, que se reabsorbe más adelante y queda sustituido por hueso secundario. El hueso secundario sigue reabsorbiéndose durante toda la vida, aunque a un ritmo más lento.

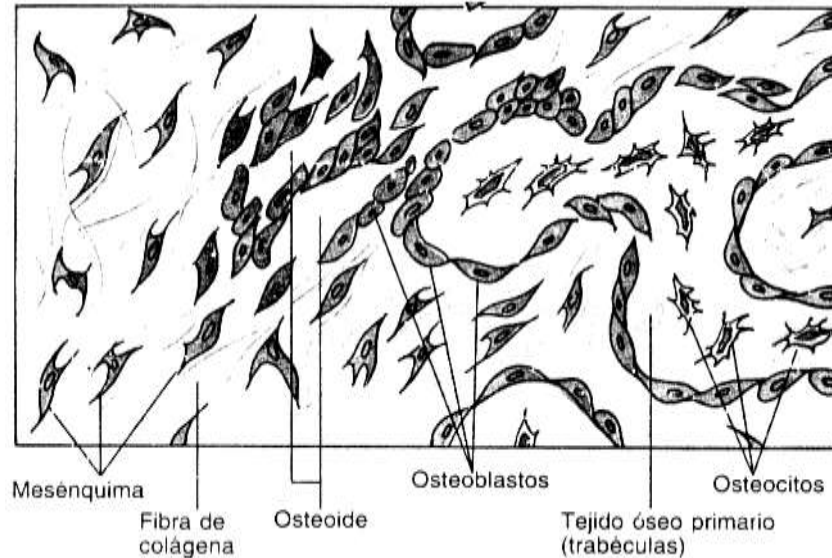
#### **a). Formación Intramembranosa de Hueso.**

La mayor parte de los huesos planos se forman de este modo. Este proceso se produce en un tejido mesenquimatoso ricamente vascularizado cuyas células están en contacto entre sí por medio de largas prolongaciones.

Las células del mesénquima se diferencian en osteoblastos que secretan matriz ósea, sustancia que forma una red de espículas y trabéculas cuya superficies se encuentran pobladas por estas células. Esta región de osteogénesis inicial se conoce como centro primario de osificación. Las fibras de colágena de estas espículas y estas trabéculas en desarrollo están orientadas al azar, como cabe esperar en el hueso primario. La formación osteoide va seguida con rapidéz por calcificación, y los osteoblastos que quedan atrapados en sus matrices se convierten en osteocitos. Las proyecciones de estos osteocitos están también rodeadas por hueso en formación, con lo que se establece un sistema de canalículos (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt 1997).

Conforme se establece la red de tipo esponjoso de las trabéculas, el tejido conectivo vascular que se encuentra en sus intersticios se transforma en médula ósea. La añadidura de trabéculas a la periferia incrementa el tamaño del hueso en formación.

Las regiones de los tejidos mesenquimatosos que se conservan sin calcificar se diferencian en periostio y endostio en el hueso en desarrollo (Gartner e Hiatt 1997).



**Fig. 5. Esquema de la formación intramembranosa de hueso. Tomado de Gartner e Hiatt, 1997.**

## **b) Formación Endocondral.**

La mayor parte de los huesos cortos y largos del cuerpo se desarrollan de esta manera. Este tipo de formación del hueso se produce en dos etapas: 1) se forma el modelo cartilaginoso hialino en miniatura, y 2) el modelo de cartílago sigue creciendo y sirve de andamio estructural para el desarrollo del hueso, se reabsorbe y queda sustituido por éste último.

En la región en la que el hueso va a crecer dentro del embrión se desarrolla un modelo de cartílago hialino de dicho hueso. Durante cierto periodo este modelo crece, tanto por yuxtaposición (aposisión) como de manera intersticial. Por último se hipertrofian los condrocitos dentro del modelo de cartílago, acumulan glucógeno en su citoplasma y se vuelven vacuolados. La hipertrofia de los condrocitos da por resultado crecimiento de sus lagunas y reducción de los tabiques de matriz cartilaginosa intercalados que se calcifican (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt 1997).

De manera concurrente se vasculariza el pericondrio a nivel de la parte media de la diáfisis del cartílago. Cuando sucede esto, las células condrogénicas se vuelven células



osteoprogenitoras que forman osteoblastos, y el pericondrio subyacente se convierte en periostio.

Los osteoblastos recién formados secretan matriz ósea, y originan el cuello óseo subperióstico sobre la superficie del modelo del cartílago mediante formación intramembranosa de hueso.

El cuello del hueso impide la difusión de nutrientes hacia los condrocitos hipertróficos dentro de la parte central del modelo del cartílago, y les produce la muerte. Este proceso es el causante de la presencia de lagunas confluentes vacías que forman grandes concavidades, la futura cavidad medular, en el centro del modelo del cartílago (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt 1997).

Las células osteoprogenitoras se dividen para formar osteoblastos. Estas células recién formadas elaboran matriz ósea sobre la superficie del cartílago calcificado. La matriz ósea se calcifica para formar un complejo de cartílago y hueso calcificados.

Al engrosarse el hueso subperióstico y crecer en cada dirección desde la diáfisis hacia la epífisis, los osteoclastos empiezan a reabsorber el complejo de cartílago y hueso calcificados con lo que aumenta el tamaño de la cavidad medular. Al proseguir este proceso el cartílago de la diáfisis queda sustituido por hueso, salvo en las placas epifisarias (Bloom y Fawcett, 1989).

Los centros secundarios de osificación empiezan a formarse a nivel de la epífisis. Las células osteoprogenitoras invaden el cartílago de la epífisis, se diferencian en osteoblastos y empiezan a secretar matriz en el andamio cartilaginoso. Estos sucesos ocurren y progresan de manera semejante a lo que sucede en la diáfisis, y por último el cartílago de la epífisis queda sustituido por hueso salvo a nivel de la superficie articular y en la placa epifisaria (Gartner e Hiatt 1997).

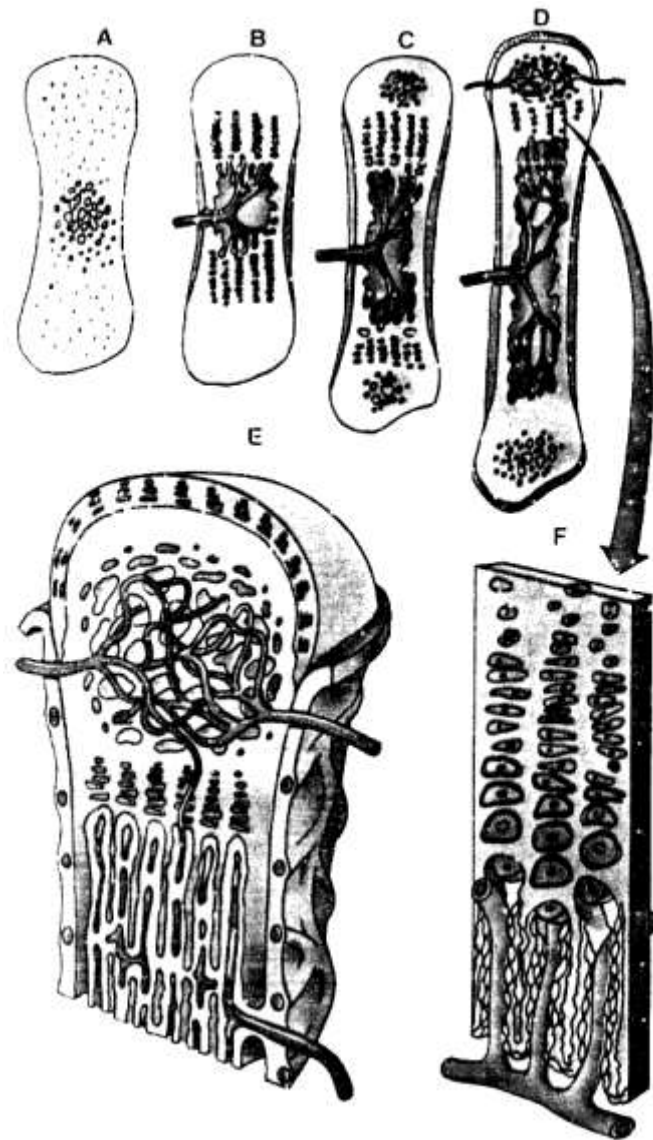


Fig. 6. Esquema donde se muestra la formación endocondral del hueso tanto en la diáfisis como en la metafisis. Tomado de Gartner e Hiatt, 1997.

## F. MÚSCULO ESQUELÉTICO.

Las unidades de organización del músculo esquelético son las fibras musculares que corresponden a células multinucleadas largas y de configuración cilíndrica. Tienen una longitud que oscila entre 10 y 30 cm y con diámetro de 0.1 y 0.5 mm . Se disponen paralelamente entre sí y se agrupan en haces lo suficientemente grandes como para ser visibles a simple vista. Las fibras individuales, los fascículos de fibras y el músculo esquelético en su conjunto están rodeados por tejido conjuntivo que forma una estructura de sostén continua (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt 1997).

La disposición de los fascículos varía en cada músculo. En algunos músculos relativamente cortos, los fascículos se orientan de forma paralela a la dirección de la contracción de la fibra, y pueden continuar sin interrupción en toda su longitud.

En el embrión, el músculo esquelético se desarrolla a partir de precursores uninucleados llamados mioblastos. Estos precursores proliferan y se fusionan formando células multinucleadas que suelen denominarse miotúbulos. Más tarde estos sincitios alargados inducen en su citoplasma la aparición de miofibrillas, que constituyen los elementos contráctiles de las fibras musculares diferenciadas. Durante el crecimiento postnatal, las fibras musculares aumentan de longitud y grosor, alcanzando un diámetro que oscila entre 10 y 70  $\mu\text{m}$  y que depende del músculo que se considere. Las fibras del mismo músculo pueden presentar grandes variaciones en su diámetro (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt, 1997).

Las fibras del músculo esquelético se pueden separar bajo el microscopio de disección, obteniéndose de esta forma las fibras musculares individuales. A mayor número, estas fibras muestran una estriación transversal que es característica de músculos esquelético y cardíaco, y que ha llevado a la aplicación del término músculo estriado para distinguir a estos tipos musculares del músculo liso (Gartner e Hiatt 1997).

La membrana plasmática de las fibras musculares se denomina sarcolema, mientras que el citoplasma se denomina sarcoplasma. El sarcolema de las fibras cilíndricas está reforzado por una lámina externa comparable a la lámina basal de los epitelios. La columna de miofibrillas que ocupa la mayor parte del sarcoplasma desplaza hacia la periferia del mismo a los numerosos núcleos de la fibra muscular, que se disponen espaciadamente a lo largo de toda su longitud. Los núcleos quedan aplastados contra el sarcolema, y por tanto presentan un perfil alargado en los cortes histológicos (Gartner e Hiatt 1997).

La localización periférica de los núcleos es útil para distinguir el músculo esquelético del cardíaco, en que los núcleos están localizados en la parte central de las fibras. La superficie citoplásmica del sarcolema está cubierta por una proteína 400 kD llamada distrofina que parece proporcionar un refuerzo mecánico a la membrana, protegiéndola de la tensión que se produce durante la contracción muscular.

En el sarcoplasma existen todas las organelas celulares más comunes. Se puede observar un pequeño complejo de Golgi en uno de los dos polos de la mayor parte de los núcleos. Tras la tinción con ácido peryódico de Schiff, se demuestra la presencia de glucógeno en todo el sarcoplasma (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt 1997).

En los cortes longitudinales teñidos con hematoxilina férrica, las estriaciones transversales que son difícilmente detectables en el músculo en fresco se acentúan en gran medida y aparecen en forma de bandas intensamente teñidas alternando con bandas relativamente pálidas. Las bandas oscuras son anisotrópicas (birrefringentes) cuando se estudian con el microscopio de luz polarizada, y por ello se llaman bandas A, por su parte, las claras son isotrópicas y se denominan bandas I.

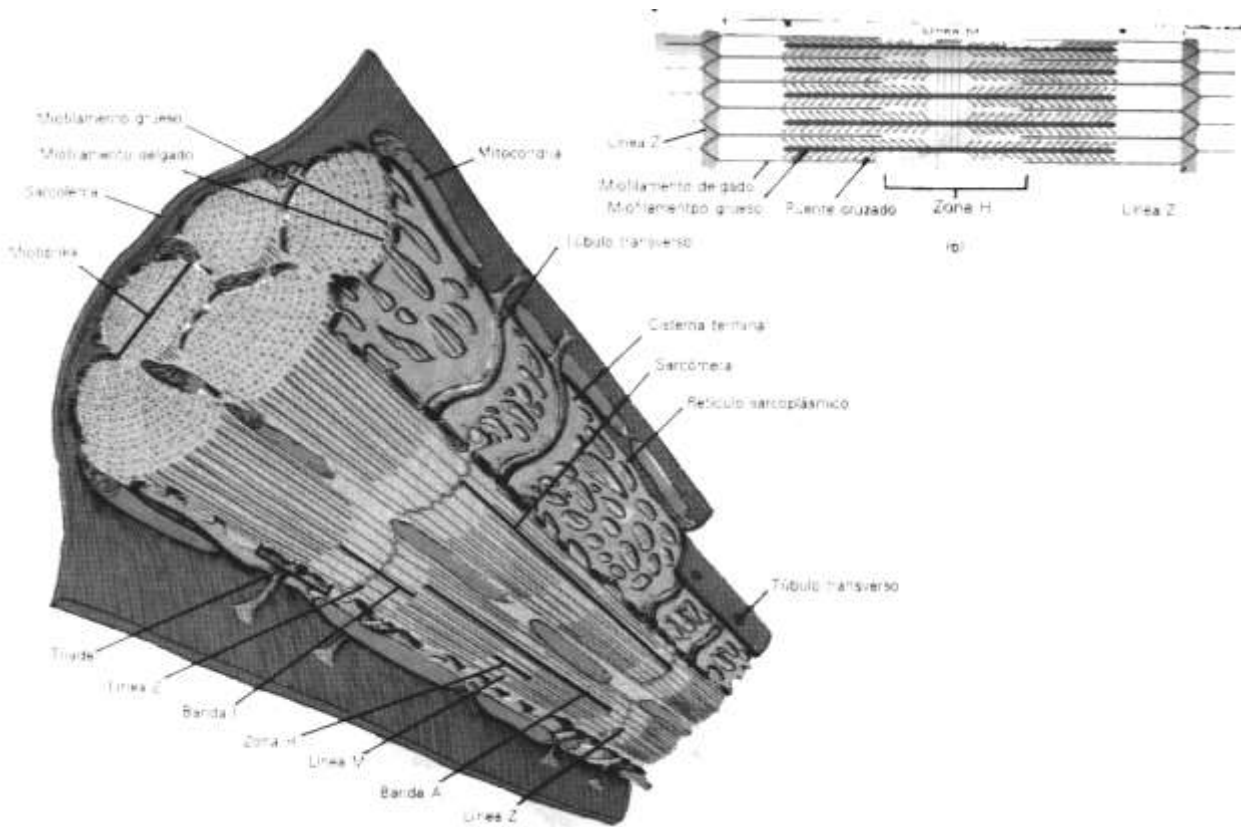
Cada banda I está dividida por una línea transversal, la línea Z o disco Z. Los segmentos de las miofibrillas que quedan entre dos líneas Z sucesivas se llaman sarcómeras. La sarcómera incluye una banda A y la mitad de las dos bandas I

contiguas. Ocasionalmente se puede detectar una zona más pálida, la banda H, atravesando el centro de la banda A.

Se distinguen dos tipos principales de fibras musculares: **fibras clónicas** (fibras de contracción rápida) que propagan un potencial de acción y responden con una contracción del tipo “todo o nada” y fibras tónicas (fibras de contracción lenta) que son incapaces de propagar un potencial de acción y que requieren una serie de impulsos nerviosos (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt 1997).

Los métodos citoquímicos de tinción permiten distinguir tres tipos de fibras que se han denominado tradicionalmente fibras rojas, fibras blancas y fibras intermedias. Las fibras rojas (fibras oxidativas y de contracción lenta) tienen un diámetro relativamente pequeño y un color oscuro; las bandas Z suelen ser más anchas que las de los otros tipos de fibras.

Las fibras blancas (fibras de contracción rápida y fugaz) son las de mayor tamaño. Los fisiólogos han reconocido otros subtipos de fibras de contracción rápida y fugaz; estas fibras son reconocidas por algunos autores como fibras de contracción rápida y fugaz resistentes a la fatiga (FR), y por otros como fibras de contracción rápida y fugaz oxidativas y glucolíticas (FOG). Se ha descrito también un cuarto tipo intermedio entre estas últimas y las fibras de contracción rápida y fugaz sin resistencia a la fatiga, sin embargo esto no está totalmente claro. Las fibras intermedias son las constituídas por fibras rojas y blancas. (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt 1997)



**Fig. 7. A) Esquema que muestra las características histológicas del tejido músculo esquelético donde se aprecian las miofibrillas de una fibra muscular. B) Sarcómera donde se observan los miofilamentos delgados y gruesos. Imágenes tomadas de Tórtora, 1989.**

## **G. HÍGADO.**

La mayor parte del hígado consiste en células parenquimatosas uniformes llamadas hepatocitos.

Como el hígado ocupa una posición central en el metabolismo, todos los nutrientes (salvo los quilomicrones) que se absorben por el tubo digestivo se transportan directamente hacia éste órgano por la vena porta.

Los hepatocitos convierten a gran parte de los materiales nutritivos que les llegan en productos de almacenamiento, como glucógeno, que se descargará en este caso como glucosa cuando lo requiera el cuerpo.

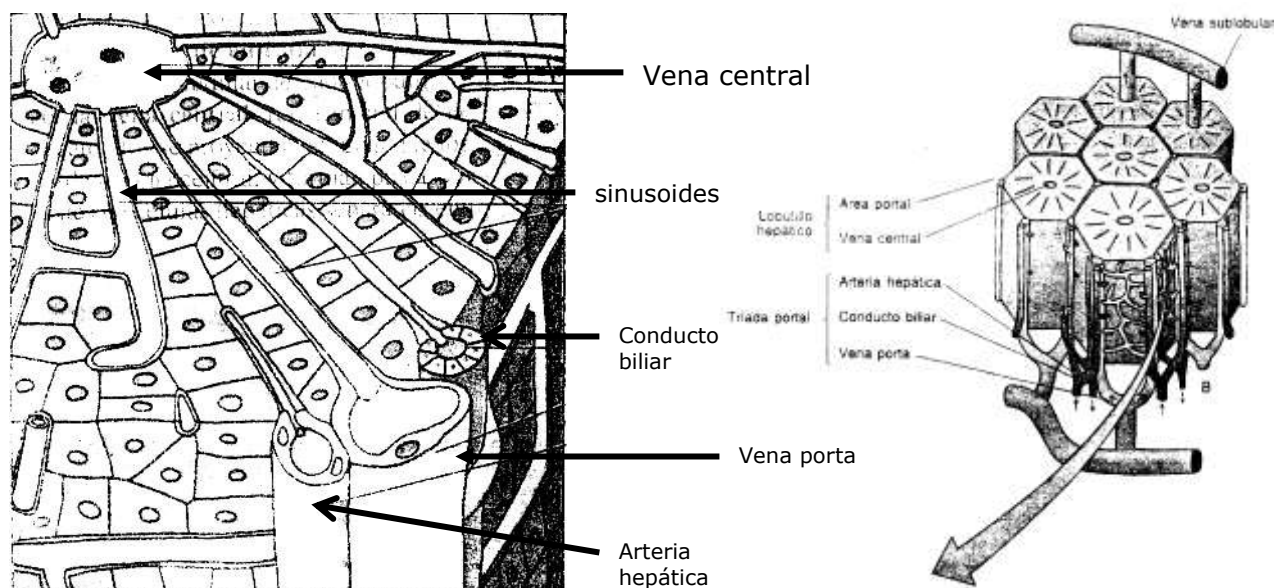
Los hepatocitos están distribuidos en lobulillos en forma hexagonal (lobulillos clásicos) de unos 2 mm de longitud y 700  $\mu\text{m}$  de diámetro. Estos lobulillos se encuentran limitados con claridad por elementos de tejido conectivo delgados en los animales tales como el cerdo; en el ser humano sólo es posible aproximar sus límites a causa de la escases de tejido conectivo y de la distribución estrechamente apretada de los lobulillos (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt 1997).

En el sitio en que tres lobulillos clásicos hacen contacto entre sí se incrementan los elementos del tejido conectivo, y estas regiones se conocen como áreas portales (tríadas). Las áreas portales albergan ramas más delgadas de la arteria hepática, tributarias de la relativamente grande vena porta, conductos biliares interlobulillares (reconocido por su epiteio cuboideo simple) y vasos linfáticos. Estos vasos y los conductos siguen el eje longitudinal de cada lobulillo. Las áreas portales están aisladas de parénquima hepático por la placa limitante, que es un manguito de hepatocitos modificados. Hay un espacio estrecho, el espacio de Möll que separa a la placa limitante del tejido conectivo del área portal (Bloom y Fawcett, 1989).

A toda la longitud de cada base y de cada conductillo biliar dentro del área portal surgen ramas finas, conocidas como arteriolas distributivas; al igual que los brazos estirados,

alcanzan a sus contrapartes en las áreas portales vecinas. Se ramifican vasos más pequeños, conocidos como arteriolas de entrada, desde las arteriolas distributivas.

El eje longitudinal de cada lobulillo clásico esta ocupado por la vena central, rama inicial de la vena hepática. Los hepatocitos se proyectan, al igual que los rayos de una rueda, desde la vena central, y forman placas fenestradas anastomosantes de células hepáticas separadas entre sí por grandes espacios vasculares, que se conocen como sinusoides hepáticos (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt 1997).



**Fig. 8.** Esquema donde se puede observar las estructuras constituyentes de los lobulillos hepáticos. Tomado de Gartner e Hiatt, 1997.

En los cortes histológicos, el lobulillo portal se define como la región triangular cuyo centro es el área portal y cuya periferia esta limitada por líneas rectas imaginarias que conectan a las tres venas centrales circundantes que forman los tres vértices del triángulo.



Este lobulillo ovoide a romboideo se conoce como acino hepático o acino portal de Rappaport. Este se considera como tres regiones concéntricas mal definidas de parénquima hepático que rodean a una arteria distributiva en el centro. La capa más externa, la zona 3, es, de las tres zonas, la más deficiente en oxígeno. La región restante se divide por igual en dos zonas (1 y 2), de las cuales la zona 1 es la que cuenta con más abundancia de oxígeno.

Los espacios entre las placas de hepatocitos están ocupados por sinusoides hepáticos, y la sangre que fluye por estos amplios vasos no puede hacer contacto con los hepatocitos por la presencia de una túnica endotelial compuesta por células de revestimiento de los sinusoides.

Las células de revestimiento sinusoidal tienen también fenestras que se encuentran en acúmulos y se conocen como placas de tamiz o colador (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt 1997).

Los macrófagos residentes, conocidos como células de Kupffer, se relacionan con las células de revestimiento sinusoidal en los sinusoides.

Las micrografías electrónicas de las células de Kupffer ponen de manifiesto numerosas proyecciones a manera de filopodios, mitocondrias, cierto retículo endoplásmico rugoso y aparato de Golgi pequeño, lo mismo que abundancia de lisosomas y endosomas tardíos.

Las células de revestimiento sinusoidal están separadas de los hepatocitos por un espacio perisinusoidal (espacio de Disse) estrecho, y el plasma que escapa de los sinusoides tiene acceso libre a este espacio. Las microvellosidades de los hepatocitos ocupan gran parte del espacio de Disse; el área de superficie extensa de las microvellosidades facilita el intercambio de materiales entre la sangre y los hepatocitos.

Aunque el espacio perisinusoidal contiene fibras de colágena tipo III (fibras reticulares) que brindan sostén a los sinusoides, no se encuentra lámina basal. En ocasiones se observan en este espacio fibras nerviosas amielínicas y células almacenadoras de grasa de forma estrellada (células de Ito). Se cree que las células de Ito almacenan vitamina A. Se ha observado en el espacio perisinusoidal del ratón y la rata células foveolares que manifiestan pseudópodos cortos y gránulos citoplásmicos. Estas células son consideradas asesinas naturales (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt 1997).

Los canalículos biliares se anastomosan entre sí y forman túneles laberínticos entre los hepatocitos. Conforme estos canalículos biliares llegan a la periferia de los lobulillos clásicos, se fusionan con los colangiololes, que son túbulos cortos compuestos por una combinación de hepatocitos y células cuboideas bajas. La bilis de los colangiololes entra en los conductos de Herring ramas delgadas de los conductos biliares interlobulillares que salen paralelos a las arteriolas y a las vénulas de entrada. Los conductos biliares interlobulillares se fusionan para formar conductos cada vez más grandes que por último se unen con los conductos hepáticos derecho e izquierdo.

Los hepatocitos son células poligonales, de 20 a 30  $\mu\text{m}$  de diámetro, que están muy empacadas entre sí para formar placas anastomosantes de células hepáticas, de una a dos células de espesor. Manifiestan variaciones en sus propiedades estructurales, histoquímicas y bioquímicas, según su localización dentro de los lobulillos hepáticos.

Los hepatocitos están distribuidos de tal manera que cada célula no sólo hace contacto con otras células, sino que además bordean a un espacio de Disse. Por tanto se dice que el plasmalema de los hepatocitos tienen dominios laterales y dominios sinusoidales (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt 1997).

Los dominios laterales de la membrana del hepatocito forman espacios intercelulares laberínticos de 1 a 2  $\mu\text{m}$  de diámetro que se llaman canalículos biliares, que conducen a la bilis entre los hepatocitos hacia la periferia de los lobulillos clásicos. Las membranas celulares que forman las paredes de los canalículos biliares ponen de manifiesto concentraciones elevadas de ATPasa, de sodio, potasio y adenilciclase.

Los dominios sinusoidales de las membranas plasmáticas del hepatocito tienen también microvellosidades que se proyectan hacia el espacio de Disse. Se ha calculado que estas microvellosidades incrementan el área de superficie del dominio sinusoidal por un factor de 6, lo que facilita el intercambio de materiales entre el hepatocito y el plasma en el espacio perisinusoidal (Bloom y Fawcett, 1989).

Cerca del 75% de los hepatocitos tienen un solo núcleo, y los restantes tienen dos. Los núcleos varían de tamaño, pues los más pequeños (cerca del 50% del total) son diploides, y los de mayor tamaño son polipliodes; estos últimos núcleos llegan a alcanzar una poliploidia de  $64n$ .

Los hepatocitos sintetizan activamente proteínas para su propio consumo lo mismo que para exportación, por lo tanto tiene ribosomas, retículo endoplásmico rugoso y aparato de Golgi abundantes. Cada célula alberga varios juegos de aparatos de Golgi, localizados preferencialmente en la vecindad de los canalículos biliares.

A causa de las grandes necesidades energéticas de los hepatocitos, cada célula tiene hasta 2000 mitocondrias. Las células cercanas a la vena central (zona 3 del acino hepático) tienen casi el doble de mitocondrias, aunque considerablemente más pequeñas, que los hepatocitos del área periportal (zona 1 del acino hepático). Las células hepáticas tienen también un complemento rico de endosomas, lisosomas y peroxisomas (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt 1997).

El complemento del retículo endoplásmico liso de los hepatocitos varía no solo según la región sino también la función. Las células de la zona 3 del acino hepático tienen una dotación mucho más rica de retículo endoplásmico liso que las del área periportal.

Los hepatocitos tienen cantidades variables de inclusiones en forma de gotitas de lípidos y glucógeno. Las gotitas de lípidos son principalmente de lipoproteínas de muy baja densidad.

Se encuentran depósitos de glucógeno en acumulaciones de gránulos electrodensos de 20 a 30  $\mu\text{m}$  conocidos como partículas  $\beta$ , en la vecindad del retículo endoplásmico liso.

El hígado produce entre 600 y 1200 mililitros de bilis al día. Este líquido, constituido principalmente por agua, contiene sales biliares (ácidos biliares), glucuronato de bilirrubina, fosfolípidos, lecitina, colesterol, electrolitos plasmáticos (en especial sodio y bicarbonato) e inmunoglobulina A. Absorbe grasa, elimina cerca del 80% del colesterol, lo sintetiza y excreta los productos de desecho transportados por la sangre, como la bilirrubina.

El hígado somete a endocitosis y degradación a las hormonas de las glándulas endócrinas. Las hormonas que se han sometido a endocitosis se transportan hacia los canalículos biliares en su forma nativa para que se digieran en la luz del tubo digestivo, o se descargan en endosomas tardíos para su degradación en enzimas lisosómicas. (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt 1997).

Las células de Kupffer, que se derivan de monocitos precursores, cuentan con receptores Fc lo mismo que con receptores para el complemento, y por tanto pueden fagocitar a las partículas de material extraño. Es apreciable la importancia de estas células, porque la sangre de la vena porta contiene un sin número de microorganismos que entran en la sangre desde la luz del tubo digestivo. Las células de Kupffer reconocen y someten a endocitosis a por lo menos 99% de estos microorganismos.; estas células retiran también los desechos celulares y los eritrocitos muertos de la sangre (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt 1997).

## H. RIÑÓN.

La vista del riñón cortado a lo largo pone de manifiesto que está separado en corteza y médula. La región cortical tiene color pardo oscuro y es granulosa, en tanto que la médula contiene de 6 a 12 regiones estrelladas definidas, pálidas y en forma de pirámide, que se denominan pirámides renales. La base de cada pirámide está orientada hacia la corteza, y construye el borde corticomedular, en tanto que el vértice, que se conoce como papila renal, está orientado hacia el hilio. El vértice está perforado por 20 o más aberturas de los conductos de Bellini; ésta región se conoce como área cribosa. El vértice está rodeado por un cáliz menor, cuya forma le dio ese nombre, que al unirse con dos o tres cálices menores vecinos forman un cáliz mayor.

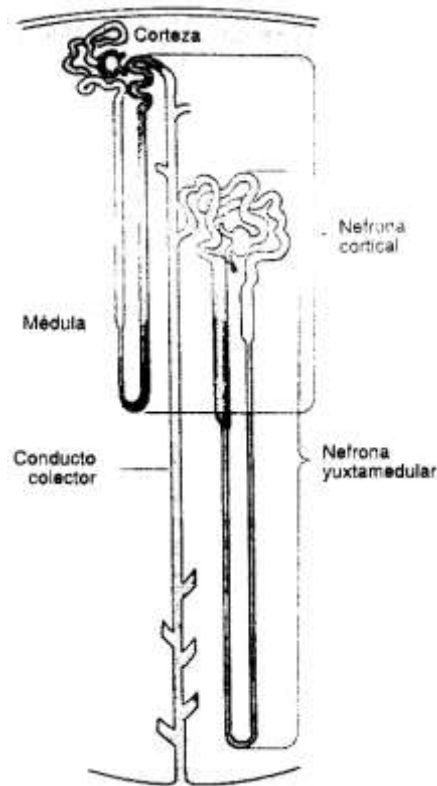
Los tres o cuatro cálices mayores son subdivisiones de mayor tamaño que se vacían en la pelvis renal, que es la continuación ampliada de la porción proximal del uréter. Las pirámides vecinas están separadas entre sí por material que da la impresión de corteza, y que se denominan columnas corticales (de Bertini).

La porción de la corteza que se encuentra sobre la base de cada pirámide se conoce como arco cortical. Se observan tres tipos de sustancias en la corteza: gránulos rojos a manera de puntos, que se denominan corpúsculos renales, túbulos contorneados, que constituyen el laberinto cortical y estriaciones longitudinales, que son los rayos medulares, continuaciones corticales del material localizado en las pirámides renales.

Cada pirámide renal con su arco cortical y sus columnas asociados representa a un lóbulo del riñón. Cada rayo medular y parte del laberinto cortical que lo rodea se considera un lobulillo renal, que se continúa hacia la médula como estructura en forma de cono (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt 1997).

La unidad funcional del riñón es el tubo urinífero que es una estructura muy contorneada que modifica al líquido que pasa por él para formar orina como su

producto excretado final, el túbulo urinífero está constituido por dos partes, cada una con origen embrionario diferente. la nefrona y el túbulo colector.



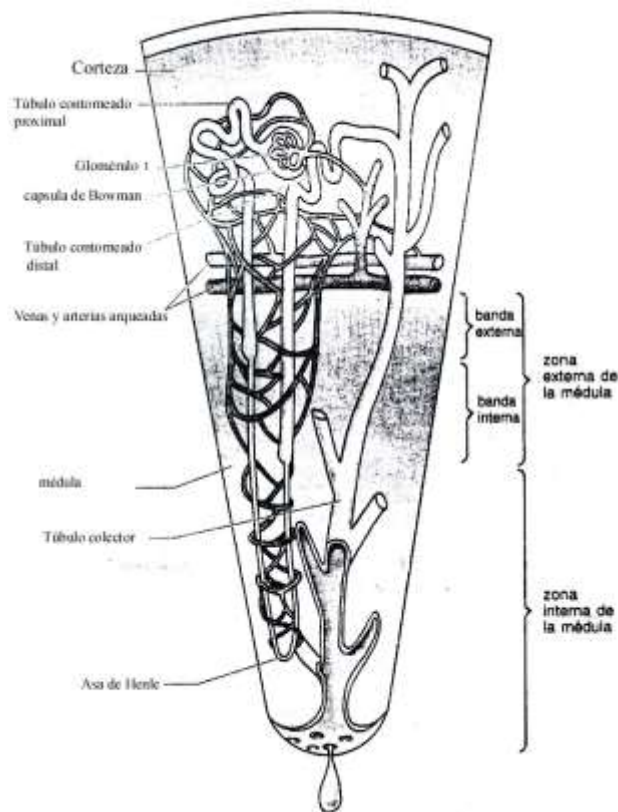
**Fig. 9. Esquema de un tubo urinífero donde se observan las disposiciones de las nefronas en relación con el conducto colector. Tomado de Gartner e Hiatt, 1997.**

Varias de las nefronas drenan por un sólo túbulo colector y se unen múltiples túbulos colectores en la porción más profunda de la médula para formar conductos cada vez más grandes. Los más grandes de estos conductos se llaman conductos de Bellini, perforan la papila renal y el área cribosa.

Son dos los tipos de nefrona que se encuentran en el riñón humano: las nefronas corticales y las nefronas yuxtamedulares, más largas el corpúsculo renal de cada una de estas nefronas se encuentra en la corteza y las partes tubulares lo están en la médula. La médula a su vez se subdivide en zona externa y zona interna. La zona

externa de la médula se subdivide en mayor grado aún en banda externa y banda interna.

El corpúsculo renal, estructura oval que mide 200 a 250  $\mu\text{m}$  de diámetro, está compuesto por un mechón de capilares, el glomérulo, que se invagina en la cápsula de Bowman.



**Fig. 10. Esquema de un corpúsculo renal y su aparato yuxtaglomerular, con las diferentes estructuras constituyentes. Tomado de Gartner e Hiatt, 1997.**

El glomérulo se encuentra en contacto íntimo con la capa visceral de la cápsula de Bowman compuesta por células epiteliales modificadas denominadas podocitos. La pared externa que rodea al espacio de Bowman, compuesta por células epiteliales

escamosas simples (que se asientan sobre una lámina basal delgada) es la capa parietal (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt 1997).

La región en la que los vasos se riegan y drenan el glomérulo entran en la cápsula de Bowman y salen de ella, se conocen como polo vascular. La región de continuación entre el corpúsculo renal y el túbulo proximal, que drena al espacio de Bowman se denomina polo urinario.

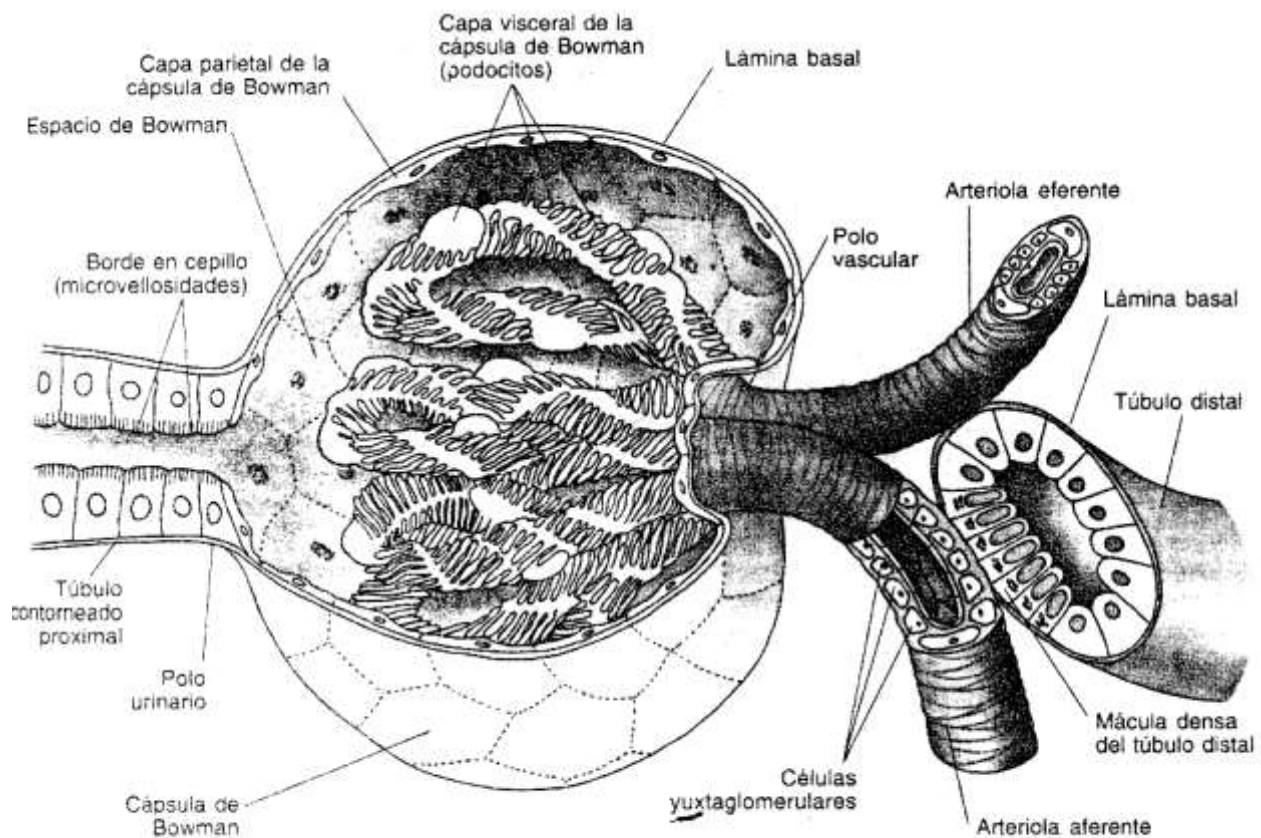


Fig. 11. Esquema del aparato yuxtaglomerular. Tomado de Gartner e Hiatt, 1997.

El glomérulo está formado por varios mechones de capilares anastomosantes que se originan en ramas de la arteriola glomerular eferente. Son dos las células mesangiales

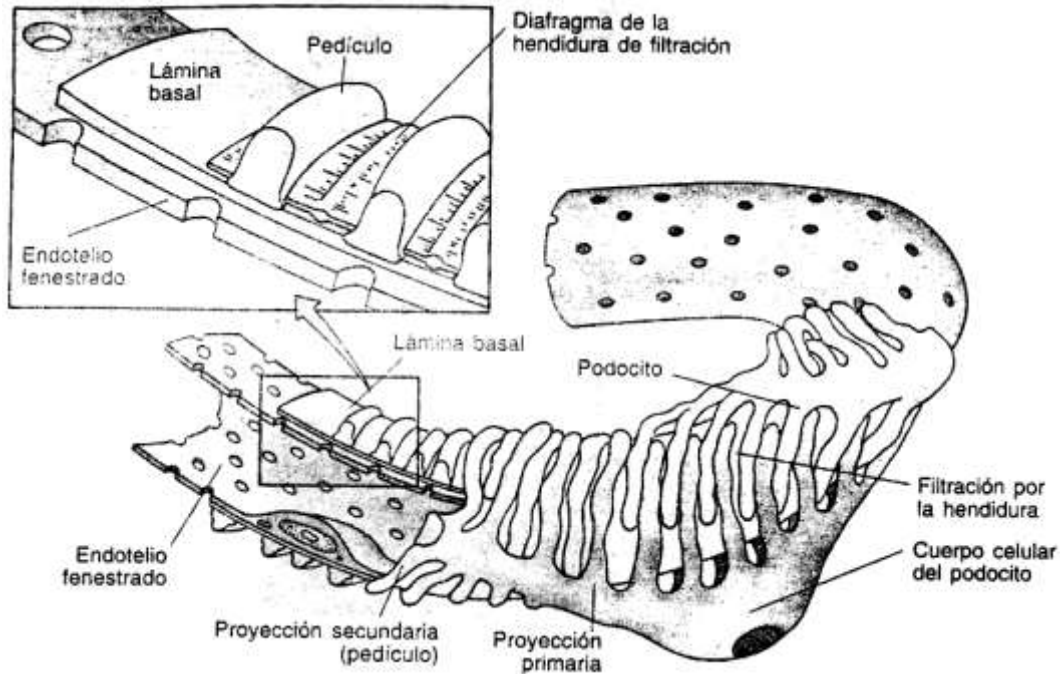


(parte de la arteriola aferente), las extraglomerulares, localizadas en el polo vascular y las **extraglomerulares**, situadas dentro del corpúsculo renal.

El glomérulo está revestido por una lámina basal, cerca de 300 nm de espesor, constituida por tres capas. La capa densa media, llamada lámina densa mide unos 100 nm de espesor y está constituida por colágena tipo IV. A cada lado de la lámina densa se encuentran capas electrodensas, las láminas raras, que contienen laminina, fibronectina y un proteoglicano polianiónico rico en heparán sulfato (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt 1997).

La capa visceral de la cápsula de Bowman está compuesta por células epiteliales muy modificadas para efectuar su función de filtrado. Estas células, denominadas podocitos, cuentan con numerosas extensiones citoplásmicas largas a manera de tentáculos, llamadas proyecciones o extensiones primarias (mayores).

Cada proyección primaria contiene varias proyecciones secundarias, llamadas pedículos, distribuídas de manera ordenada. Estos pedículos envuelven por completo a la mayor parte de los capilares glomerulares.



**Fig. 12** Esquema donde se muestran las diferentes relaciones entre el glomérulo, podocitos, pedículos y lámina basal. Tomado de Gartner e Hiatt, 1997.

El espacio de Bowman drena en el túbulo proximal a nivel del polo urinario. En esta región de unión, denominada en ocasiones cuello del túbulo proximal, el epitelio escamoso simple de la capa parietal de la cápsula de Bowman se une con el epitelio cuboideo simple del túbulo. El túbulo proximal, que constituye gran parte de la corteza renal, mide unos 60  $\mu\text{m}$  de diámetro y cerca de 14 mm de largo. Consiste en una región muy tortuosa, llamada parte contorneada (túbulo contorneado proximal), localizada cerca de los corpúsculos renales, y una porción más recta, la parte recta (rama descendente gruesa del asa de Henle) que desciende en los rayos medulares dentro de la corteza y posteriormente lo hace por la médula para continuarse con el asa de Henle a nivel de la unión de las bandas externa e interna.

La porción contorneada del túbulo proximal está compuesta por un epitelio de tipo cuboideo simple con citoplasma granuloso eosinofílico (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt 1997).

Con base en los aspectos ultraestructurales de sus células, el túbulo proximal se divide en tres regiones. Los dos primeros tercios de la parte contorneada reciben el calificativo S1. El resto de la parte contorneada y una buena porción de la parte recta se llama S2. Por último, el resto de la parte recta recibe el calificativo S3.

El tubulo distal está dividido en parte recta que da continuación a la rama ascendente del asa de Henle, se conoce también como rama ascendente gruesa del asa de Henle y la parte contorneada (túbulo contorneado distal). Interpuesta entre la rama ascendente gruesa y el túbulo contorneado distal se encuentra una región modificada del túbulo distal que se conoce como mácula densa. Las células de la mácula densa son altas y estrechas, los núcleos parecen estar mucho más cerca entre sí que los del resto del túbulo distal.

Las células epiteliales cuboideas bajas que componen el segmento grueso ascendente tienen núcleos redondos a ligeramente ovales de ubicación central, y unas cuantas microvellosidades cortas con forma de masa.

Los túbulos contorneados distales son cortos (4 a 5 mm) y miden de manera global 25 a 45  $\mu\text{m}$  de diámetro (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner e Hiatt 1997).

El aparato yuxtglomerular está constituido por la mácula densa del túbulo distal, las células yuxtglomerulares de la arteriola glomerular aferente adyacente y las células mesangiales extraglomerulares.

Las células yuxtglomerulares (células YG) son células de músculo liso modificadas localizadas en la túnica media de las arteriolas medulares aferentes. Los núcleos de estas células son redondeados en vez de alargados. En las células YG hay gránulos específicos que se ha demostrado contienen a la enzima proteolítica renina.

Los tubulos colectores miden unos 20 mm de longitud y tienen tres regiones reconocidas: cortical, medular y papilar.

El riñón está revestido por tejido conectivo de tipo colagenoso denso de distribución irregular, que tiene unas cuantas fibras elásticas intercaladas entre los haces de colágena, los dos componentes celulares del tejido conectivo cortical son fibroblastos y células que son probablemente macrófagos.

El componente del tejido conjuntivo intersticial medular es más extenso que el que se encuentra en la corteza.

La población celular de este tejido conjuntivo consiste en tres tipos de células: fibroblastos, macrófagos y células intersticiales. Las células intersticiales parecen estar colocadas como peldaños de escalera, una arriba de otra y son más numerosas entre los conductos colectores rectos y entre los conductos de Bellini (Bloom y Fawcett, 1989; Gartner y Hiatt, 1997).

## **I Planteamiento del problema.**

El uso y manejo de solventes orgánicos en la industria, sin las medidas de protección adecuadas ha ocasionado la aparición de diversas alteraciones dentro de la población que labora en la industria, por lo que surge la interrogante con base a si el uso indiscriminado de solventes orgánicos puede ocasionar alteraciones de tipo irreversible que no hayan sido atribuidos hasta la actualidad al uso de etilén glicol y metil-celosolve.

## **J Justificación.**

Por lo expuesto anteriormente y dada la amplia aplicación de los solventes orgánicos en productos de uso cotidiano como son cosméticos, pinturas, ensamblado de baterías, productos farmacéuticos y otros derivados, los cuales pueden llegar a ocasionar un efecto aditivo a corto o largo plazo, dependiendo de la concentración; lo que posiblemente induciría la manifestación clínica de efectos teratogénicos fenotípicos y genotípicos, lo cual obliga a establecer los niveles de concentración nociva para el ser humano, empleando modelos experimentales con diferentes concentraciones de las soluciones de los alcoholes etilén glicol y metil celosolve.

## **K. Objetivo general y específicos**

### **Objetivo general**

Establecer el tipo de efecto teratogénico que ocasionó el Etilén Glicol y el Metil-Celosolve en hueso, cartílago, músculo estriado, para determinar si la aparente macroglosia observada macroscópicamente es debida a la falta de desarrollo de los maxilares o a un crecimiento excesivo del músculo; así como en órganos con actividad metabólica importante como son hígado y riñón con técnica de microscopía fotónica, inducidos por la administración de las soluciones de Etilén Glicol y Metil Celosolve a concentraciones de 5, 10 y 20% por vía oral e intraperitoneal, comparándolos con los grupos control manejados con agua y solución salina administrada por las mismas vías.

### **Objetivos específicos**

Descartar si la macroglosia es verdadera o falsa en base a las características histológicas de los maxilares y de la lengua, y de esa forma determinar si la alteración metabólica en hígado y riñón influye en dicha macroglosia.

Determinar cambios citomorfológicos en el cartílago de los productos obtenidos por cesárea a nivel de maxilar, mandíbula y columna vertebral en muestras de Etilén Glicol y Metil Celosolve a concentraciones de 5, 10 y 20% administrados por vía oral e intraperitoneal.

Establecer la presencia o ausencia de calcificación en estructuras óseas a diferentes concentraciones de los solventes orgánicos establecidas anteriormente.

Valorar la presencia de cambios en el tejido muscular estriado en la lengua que pudiesen afectar el desarrollo de la cara.

Comparar con los grupos control si existen cambios reales a nivel estructural que se consideren teratogénicos.

Definir cambios en el parénquima de los tejidos hepático y renal que se puedan atribuir a los efectos de los solventes orgánicos en estudio.

## **L. Hipótesis**

Los solventes orgánicos etilén glicol y metil celosolve son capaces de provocar alteraciones en los tejidos duros y blandos de fetos de madres expuestas durante el período de gestación.

### **Hipótesis Nula**

Los solventes orgánicos etilén glicol y metil celosolve no son capaces de provocar alteraciones en los tejidos duros y blandos de fetos de madres expuestas durante el período de gestación.

---

## IV. MATERIALES Y MÉTODOS

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

Para la realización del presente estudio se manejaron 45 ratas hembras adultas, cepa wistar, distribuidas en 9 grupos de estudio con 5 ratas cada uno, se les administraron los solventes Etilen Glycol y Metil Celosolve en una relación de 1:1, a concentraciones de 5%, 10% y 20 % por vía oral (VO) e intraperitoneal (VIP).a una dosis de Los grupos control fueron 3, uno de ellos sin recibir ninguna manipulación o sustancia y dos grupos más a los que se les administró solución salina no glucosada al 10% tanto por VO y VIP.

### **Variables dependientes**

Efectos teratogénicos en cartílago, hueso, músculo estriado, hígado y riñón.

Variable cualitativa, tipo ordinal (leve, moderada y severa).

### **Variables independientes**

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

### **Criterios de inclusión**

Ratas hembras de la cepa Wistar.

Ratas preñadas con 19 días de gestación.

Compuesto de Etilén Glicol y Metil Celosolve en concentraciones del 5, 10 y 20%

Solución salina no glucosada al 10 %

### **Criterios de exclusión**



Ratas que manifestaron alguna enfermedad durante el periodo de observación

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

Ratas cuyos productos estuvieron muertos al momento de la cesárea.

Productos que presentaron reabsorciones, no desarrollándose en su totalidad.

### **Grupos de estudio, distribución:**

- **Grupo control 1:** No recibirán manipulación ni solvente alguno, sólo agua.
- **Grupo control 2.** Administración de solución salina por VO.
- **Grupo control 3.** Administración de solución salina por VIP.
- **Grupo experimental 1.** Mezcla de Etilén Glicol y Metil Celosolve al 5% en una relación de 1:1, administrada por VO.
- **Grupo experimental 2.** Mezcla de Etilén Glicol y Metil Celosolve al 5% en una relación de 1:1, administrada por VIP.
- **Grupo experimental 3.** Mezcla de Etilén Glicol y Metil Celosolve al 10% en una relación de 1:1, administrada por VO.
- **Grupo experimental 4.** Mezcla de Etilén Glicol y Metil Celosolve al 10% en una relación de 1:1, administrada por VIP.
- **Grupo experimental 5.** Mezcla de Etilén Glicol y Metil Celosolve al 20% en una relación de 1:1, administrada por VO.
- **Grupo experimental 6.** Mezcla de Etilén Glicol y Metil Celosolve al 20% en una relación de 1:1, administrada por VIP.

Se obtuvieron entre 1 y 17 fetos vivos por rata; de 1 a 8 fetos muertos y de 1 a 15 reabsorciones. El total de productos vivos fue de 293, 24 fetos muertos y 115 reabsorciones. Se eliminaron 8 ratas que no tuvieron fetos vivos (tabla 1).

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

### **Estudio histopatológico.**

Los productos previamente fijados, se procesaron en forma automatizada en un histokinette (deshidratación, clarificación, emulsificación y embebido en parafina), inclusión y cortes seriados a 3  $\mu\text{m}$  de espesor, para ser teñidos con Hematoxilina y Eosina y montados para su observación al microscopio óptico.

### **Observación microscópica.**

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

Los cortes fueron evaluados por la tesista, un anatomopatólogo y un Patólogo bucal. En los cortes se observaron cartílago de la zona maxilar, mandibular y vertebral, así como también hueso de los sitios antes especificados y músculo esquelético de la lengua, además de Hígado y Riñón. Todos los tejidos fueron comparados con las estructuras normales del grupo control

### **Equipo:**

Histokinette Leica Jung

Balanza analítica Ohaus

Balanza granataria Ohaus

Microtomo Leica Jung

Estufa felisa

Plancha

Baño María

Microscopio Carl Zeiss Standard 25 ICS

Axiophot Carl Zeiss.

**Cristalería:**

Matraces Erlenmeyer de 1000 mL

Vasos de precipitado de 1000 mL

Pipetas de 10 mL

**Consumibles:**

Portaobjetos

Cubreobjetos

Parafina

Resina

Cuchillas

**Reactivos:**

Etilén glicol

Metil cellosolve

Formalina al 10%

Etanol

Xileno

Acetona

Hematoxilina

Eosina

## V. RESULTADOS

De las 45 ratas hembras se obtuvieron 293 fetos en total (tabla1). Para el estudio histopatológico se revisaron 3 fetos vivos al azar por rata, por lo que fueron estudiados un total de 79 fetos (fig. 13).



**Fig. 13. Fotografía que muestra las características macroscópicas anormales de los productos obtenidos en el grupo experimental con administración de la mezcla al 5% por VIP.**

TABLA 1. Número de productos obtenidos de los 45 modelos experimentales.

GRUPO	FETOS VIVOS	FETOS MUERTOS	REABSORCIONES	TOTAL
CONTROL	46	0	3	49
SOLUCIÓN SALINA VO	37	0	4	41
SOLUCIÓN SALINA VIP	62	0	5	67
MEZCLA 5% VO	60	1	10	71
MEZCLA 5% VIP	35	6	17	58
MEZCLA 10% VO	5	9	34	48
MEZCLA 10% VIP	3	8	33	44
MEZCLA 20% VO	5	0	2	7
MEZCLA 20% VIP	16	0	4	20
TOTAL	269	24	112	405

### Descripción Histopatológica de los Grupos de Estudio:

- **GRUPO CONTROL 1:**

En este grupo solo se les administró su alimento y agua por VO, no tuvieron ninguna manipulación, procreando 46 fetos de los cuales 12 fueron estudiados bajo el microscopio fotónico (tabla 1).

**Cartílago:** Se observó cartílago hialino.

**Hueso:** Se observó osificación endocondral en maxilar, mandíbula y en la columna.

**Músculo:** Los haces musculares de la lengua se observaron bien orientados sin alteración alguna.

**Riñón e Hígado:** La arquitectura de ambos órganos no mostró alteraciones de ningún tipo, siendo éstos bien conformados.

- **GRUPO CONTROL 2 SOLUCIÓN SALINA VO.**

Treinta y siete fetos llegaron a los 19 días vivos y se presentaron 4 reabsorciones (tabla 1), se estudiaron 15 al microscopio óptico encontrando lo siguiente.

### Hallazgos microscópicos

**Cartílago:** Presencia de cartílago hialino y osificación endocondral principalmente en costillas y vértebras.

**Hueso:** Se encontraron grandes zonas de osificación.

**Músculo:** Se observó con buena orientación de sus haces y fibras musculares.

**Riñón:** Mostró una buena estructuración en cuanto a sus glomérulos, túbulos y médula.

**Hígado:** Presentó gran diferenciación de células sanguíneas, hepatocitos bien delimitados, vasos sanguíneos bien delimitados, con hemosiderina.

### **GRUPO CONTROL 3 SOLUCIÓN SALINA VIP.**

Sesenta y dos fetos se obtuvieron, se presentaron 5 reabsorciones (tabla 1), y fueron observados al microscopio 15.

#### **Hallazgos microscópicos**

**Cartílago:** Se observó presencia de cartílago hialino.

**Hueso:** Zonas de calcificación ósea.

**Músculo:** Las fibras musculares estaban bien orientadas; aunque se observaron algunas muestras en donde no había desarrollo completo de la lengua y los haces se observaban dispersos.

**Riñón:** No estaba bien desarrollado en la mayoría de las muestras, esto es, el tamaño era muy pequeño y su morfología no era la de un riñón bien desarrollado, en algunas muestras los glomérulos y los túbulos se observaban igualmente poco diferenciados, aunque en la mayoría de las mismas se observaron normales.

**Hígado:** Se observaron zonas con congestión, hemosiderina, hepatocitos, eritrocitos en distintas etapas de diferenciación.

## GRUPOS EXPERIMENTALES

- **GRUPO EXPERIMENTAL 1 MEZCLA 5% VO.**

En este grupo se estudiaron 15 fetos de los 60 que se obtuvieron, se presentaron 10 reabsorciones y un feto muerto (tabla 1).

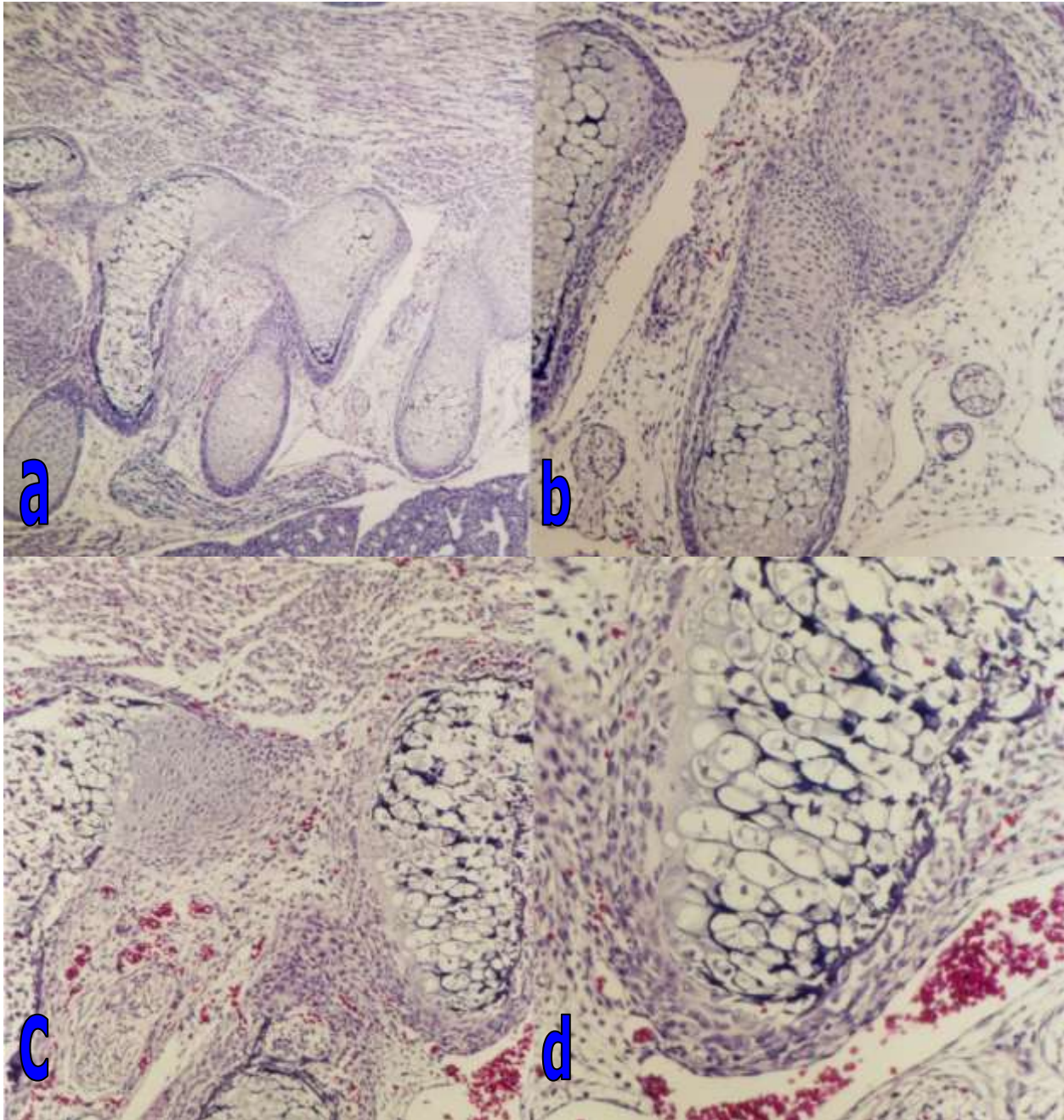
### HALLAZGOS MICROSCÓPICOS

**Cartílago:** Se observó lisis y necrosis de las áreas centrales de los discos vertebrales, así como falta de mineralización o mineralización anormal; presencia de núcleos con cariorrexis y picnosis, presencia de actividad mitótica; osteoblastos y osteocitos; disgregación celular y reemplazo por material de aspecto mineral; diferenciación retardada e hipomaduración, principalmente a nivel de las vértebras y la mandíbula.

También se observó pérdida de la estructura y de la construcción cartilaginosa; así mismo se observaron algunas zonas de osificación endocondral; y presencia de cartílago hialino (fig 14 a-d).

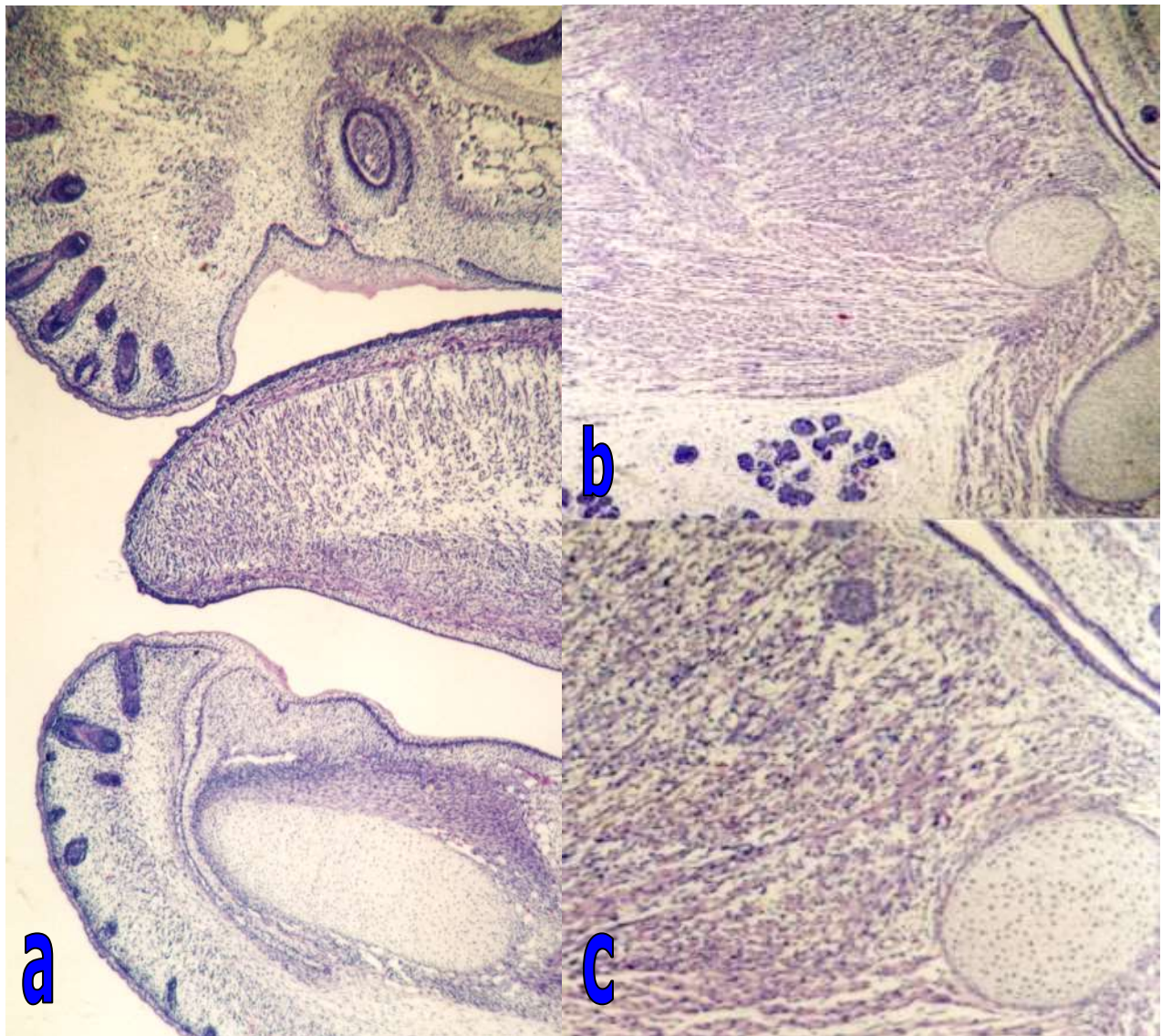
**Hueso:** No hubo osificación en la mayoría de los especímenes, aunque algunos no se observaron tan afectados e inclusive se pudo apreciar algunas zonas de osificación endocondral y se observó hipoplasia maxilar (fig 14 a-d).

**Músculo:** Se encontró atrofia muscular y disgregación del tejido así como fibras de colágena laxas intercaladas entre las fibras musculares, haces musculares largos; aparente hipotonicidad; zonas con lisis y falta de cohesión; aunque cabe mencionar que también se observaron zonas con buena organización muscular (fig. 15 a - c).



**Fig. 14** Fotomicrografía que corresponde a la zona de la columna vertebral de un feto del grupo experimental con mezcla al 5% administrado por VO donde podemos observar: (a), los discos vertebrales en un proceso de osificación endocondral predominando en ellos cartilago hialino, a un aumento de 5x. En b) y c) a mayor aumento observamos el proceso de mineralización alrededor de los grupos isógenos (10x). A un aumento de 20x (d) del mismo lugar se observan zonas de mayor actividad fibroblástica rodeando los discos vertebrales..

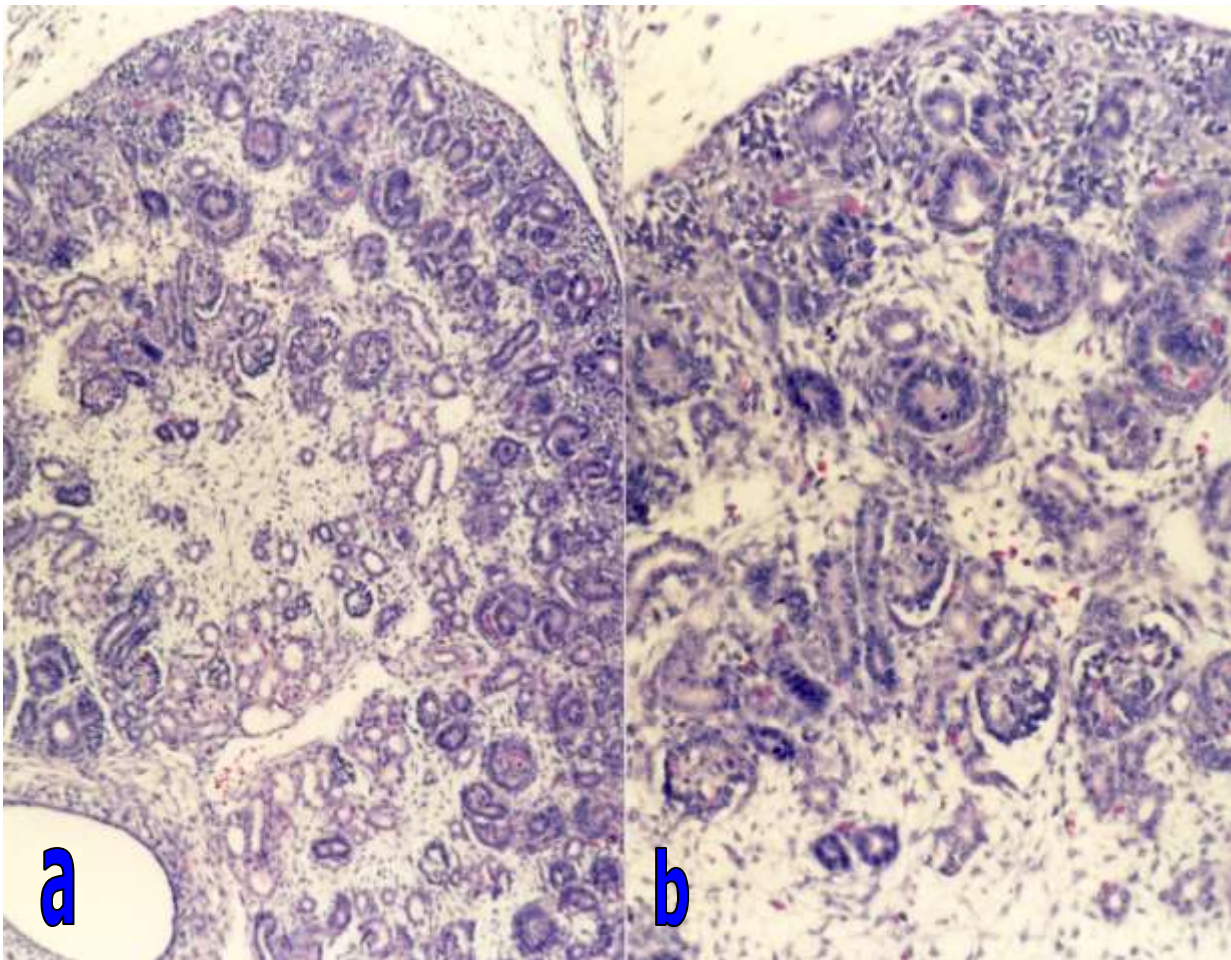




**Fig. 15** Grupo experimental al cual se le administró una mezcla al 5% por VO en el que podemos apreciar: (a), la cavidad bucal y la relación que guarda la lengua con los arcos maxilares (5x), (b) el tejido muscular presenta haces organizados en forma paralela, lo cual también es observado en la figura c), dichos haces musculares son delgados y presentan un acomodo en forma perpendicular en relación al epitelio bucal (20x) así como también se ve el cartilago de Meckel (flechas).

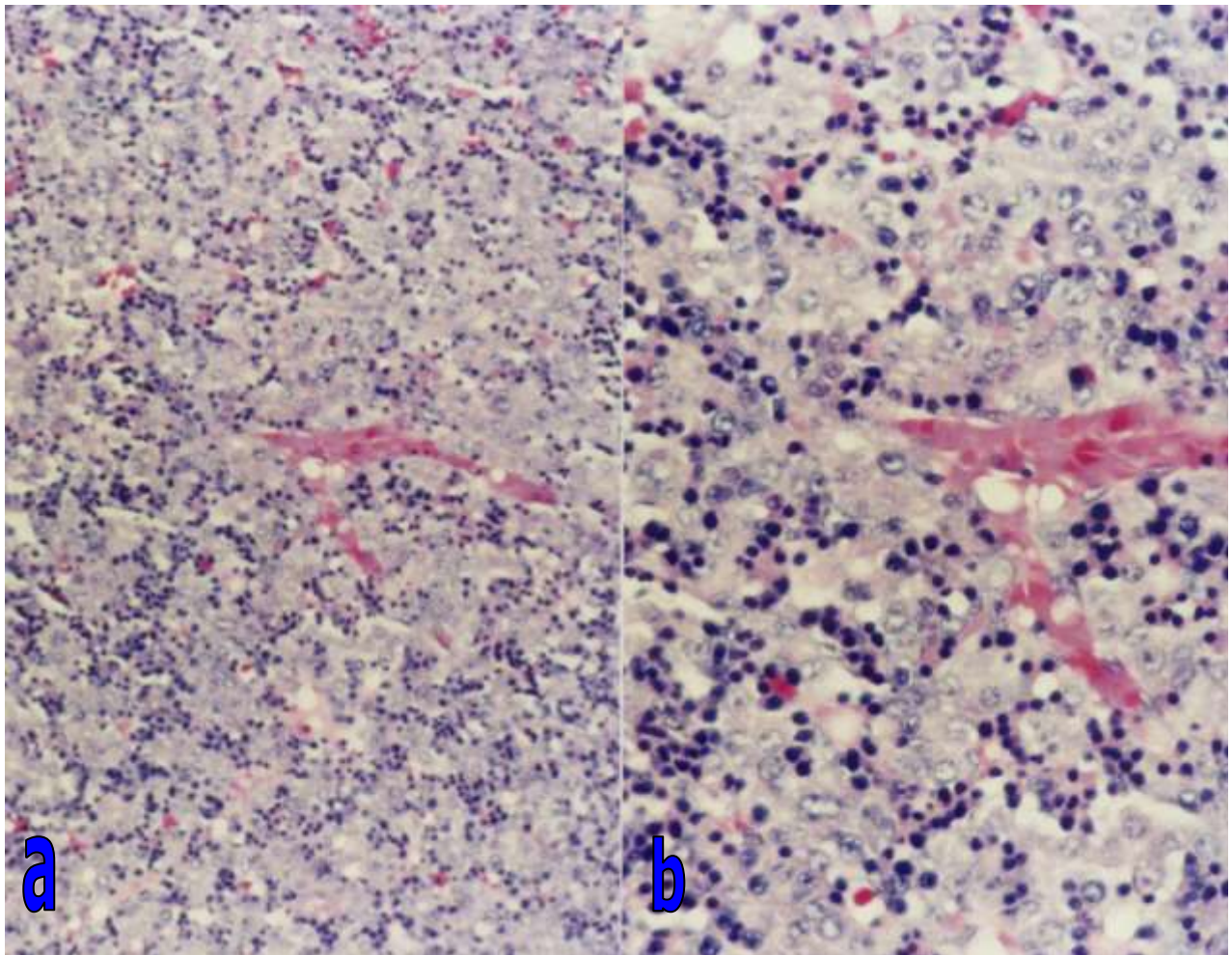


**Riñón:** Se observó la presencia de mitosis, desorganización, colapso y pérdida de la arquitectura glomerular, necrosis, atrofia del riñón, dilatación de los túbulos y de los conductillos; así mismo se observaron algunos especímenes cuyos túbulos y glomérulos se observaron lisados. En algunos casos la médula se perdió. También hubo dilatación vascular y congestión; por lo que sus características concuerdan con glomerulonefritis membrano-proliferativa del tipo I. Macroscópicamente los tejidos fueron muy friables (fig. 16).



**Fig. 16 a y b).** Muestra de riñón teñida con H-E que corresponde al grupo experimental al que se le administró la mezcla al 5% por VO y en la que se observa proliferación de la membrana glomerular (MG) colapso y dilatación de los túbulos (aumentos de 10x y 20x respectivamente).

**Hígado:** Se observaron cariorrexis, picnosis y lisis en los núcleos, congestión vascular y portal, estasis vascular, hemolisis, hemosiderina, células balonadas, atrofia celular, abundantes linfocitos y macrófagos, necrosis periportal, colapso del parénquima, agregados linfoides, atrofia de los corpúsculos de Mallory e hinchazón celular. Se observó congestión pasiva crónica. Macroscópicamente se encontró hepatomegalia (fig. 17).



**Fig. 17 a y b.** Corte de hígado en el que se observan: estasis vascular, daño a los hepatocitos, colapso del parénquima, atrofia de los corpúsculos de Mallory (cM), y células balonadas (20x y 40x, tinción con Hematoxilina y Eosina)

## **GRUPO EXPERIMENTAL 2 MEZCLA 5% VIP.**

Se obtuvieron 35 fetos se presentaron 17 reabsorciones y 10 fetos muertos y 10 fueron estudiados (tabla 1).

### **HALLAZGOS MICROSCÓPICOS**

**Cartílago:** Se encontró la presencia de condrocitos inmaduros circundados por estroma fibroso y zonas de lisis, necrosis y disgregación; así como hipomaduración a nivel de la columna; presencia de zonas de osificación a nivel de la cabeza (fig. 18).

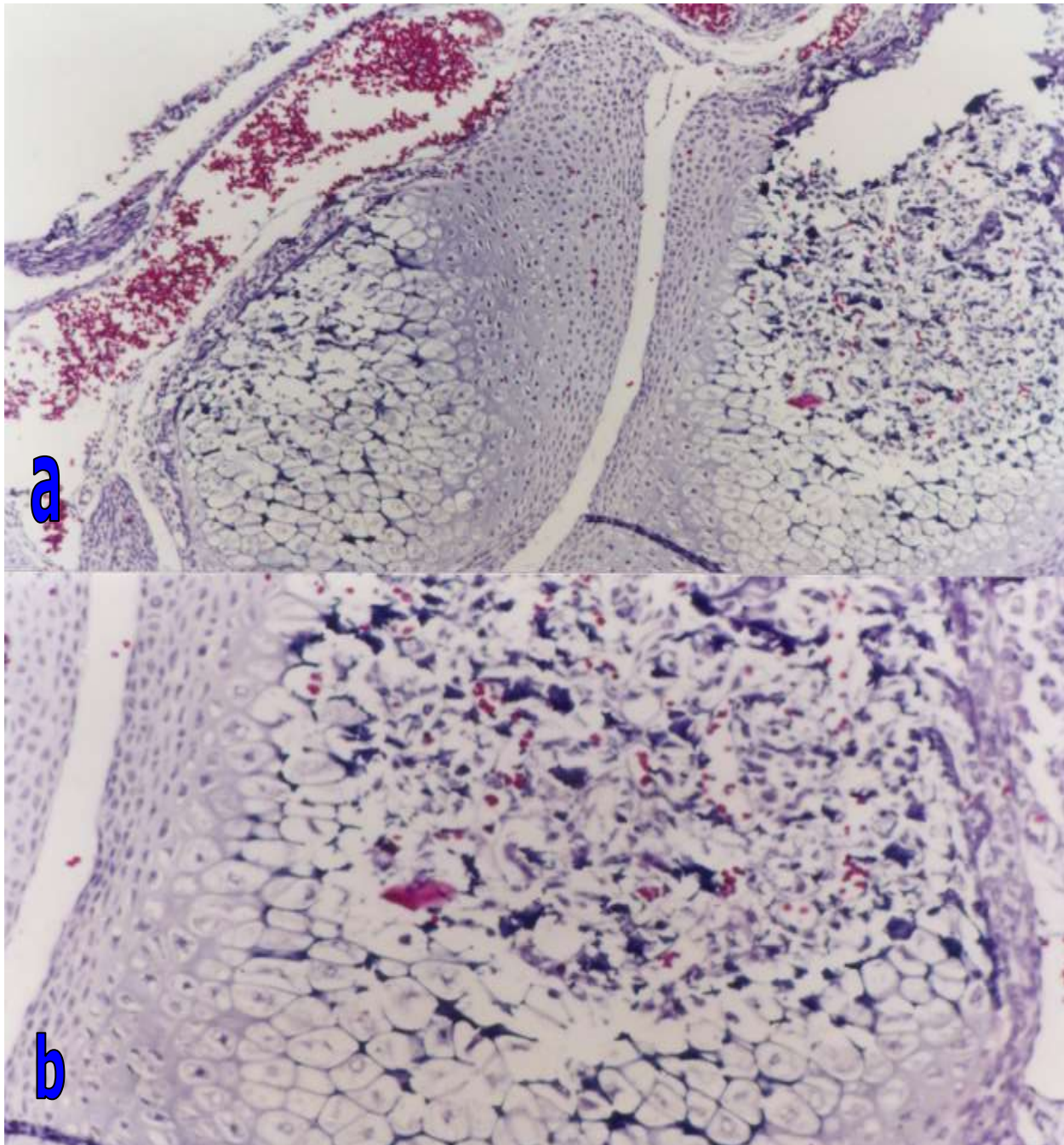
**Hueso:** Se observaron zonas con presencia de osificación endocondral y zonas donde no hubo alteración (fig. 18).

**Músculo:** Mostró atrofia del tejido, así mismo algunos especímenes con hipertrofia; repercutiendo en la lengua presentando clínicamente macroglosia de algunos especímenes.

**Riñón:** Se observó la presencia de mitosis, desorganización, colapso y pérdida de la arquitectura glomerular, necrosis, atrofia del riñón, dilatación de los conductillos y glomérulos. Lisados, pérdida de la médula, dilatación vascular y congestión. Las características microscópicas corresponden a lo que se observa en la glomerulonefritis membrano proliferativa del tipo I, así como en la necrosis tubular aguda (fig. 19).

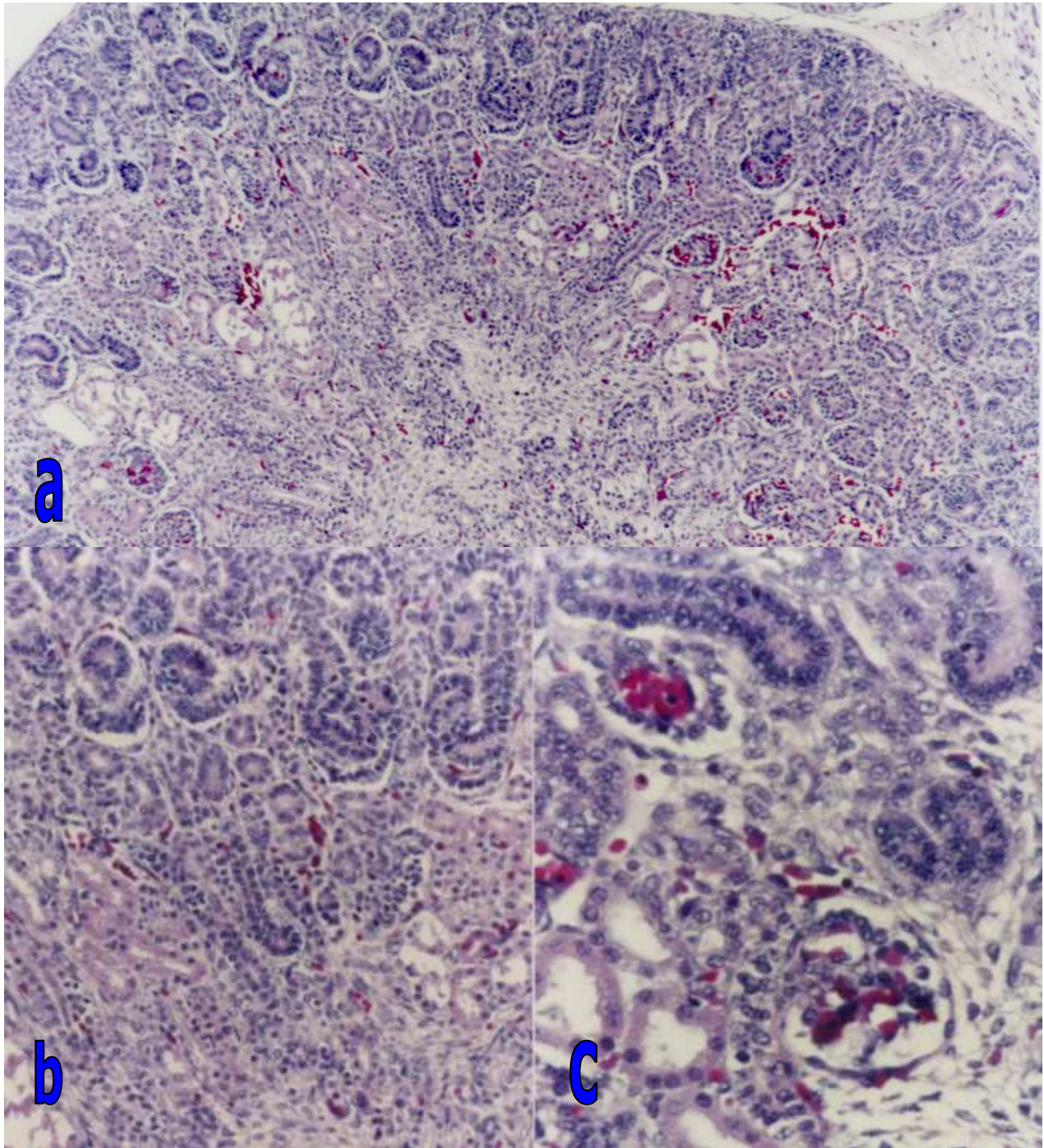
**Hígado:** Este órgano presentó congestión vascular, linfocitosis, necrosis, cariorrexis, picnosis y lisis en los núcleos, estasis vascular, hemólisis, presencia de células balonadas, atrofia celular, abundantes linfocitos y macrófagos, colapso del parénquima, agregados linfoides, e hinchazón celular. Se observó congestión pasiva crónica y esteatosis. Macroscópicamente se observó hepatomegalia (fig.20).





**Fig. 18.** Corte histopatológico de una muestra del grupo experimental 2 al que se le administró por VIP la mezcla al 5% en la que se observa: la presencia de fibro-cartilago (fc) así como material óseo (mo) en la parte central del mismo sin organización (aumentos 10 y 20x, tinción con H-E).





**Fig. 19.** Corte histopatológico del grupo al que se le administraron los solventes al 5% por VIP y en el que se observan: a) el abundante infiltrado linfocitario, así como la falta de desarrollo de los glomerulos, hemorragia intraglomerular y los conductillos renales (10x). b) a 20x se puede apreciar la relación núcleo citoplasma, figuras mitóticas, desorganización, colapso y pérdida de la arquitectura glomerular. c) dilatación de los conductillos y glomerulos, estasis vascular y congestión. (40x, tinción con H-E).



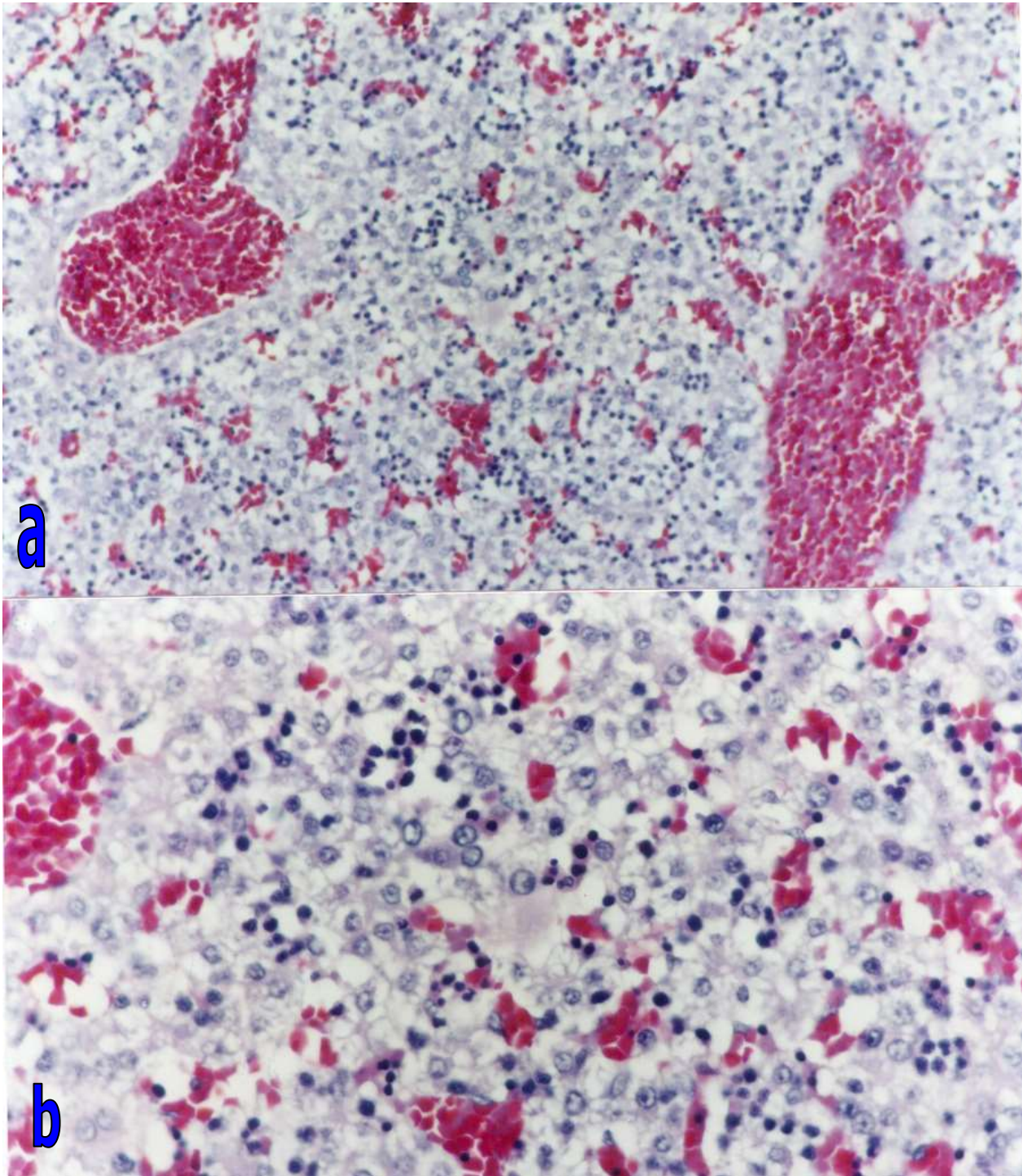


Fig. 20.a y b) Corte histopatológico de una muestra del grupo 2 al que se le administraron los solventes al 5% por VIP y que corresponde a Hígado teñido con H-E en el que se aprecian: congestión vascular), linfocitosis, células vacuoladas (cv) cariorrexis, picnosis y lisis en los núcleos, estasis vascular (ev), hemólisis, presencia de células balonadas (cb), atrofia celular, abundantes linfocitos (l) y macrófagos (m) también se observó congestión pasiva crónica y esteatosis. Macroscópicamente se observó hepatomegalia (aumentos a 20 y 40x respectivamente).

### **GRUPO EXPERIMENTAL 3 MEZCLA 10% VO.**

Cinco fetos vivos se obtuvieron, se presentaron 34 reabsorciones y 9 fetos muertos, las pruebas se repitieron sin obtenerse resultados positivos, por lo que solo 2 fetos de los vivos fueron observados bajo el microscopio óptico.

### **HALLAZGOS MICROSCÓPICOS**

**Cartílago:** Se observaron zonas de lisis, necrosis y otras donde las alteraciones fueron mínimas conservando en un 70% la arquitectura del órgano

**Hueso:** Se encontraron zonas de osificación endocondral; principalmente a nivel de la columna en las que no se observó completamente diferenciada.

**Músculo:** Se observaron zonas de disgregación e hipertrofia a nivel lingual. También hubo especímenes en los cuales no hubo diferenciación de la cavidad bucal únicamente se observó el estomodeo primitivo y la presencia de fibras musculares bien organizadas.

**Riñón:** Presentó agenesia.

**Hígado:** Se encontró congestión vascular, linfocitosis, necrosis, cariorrexis, picnosis y lisis nuclear de las diversas células, estasis vascular, hemolisis, presencia de células balonadas, atrofia celular, abundantes macrófagos, colapso del parénquima, e hinchazón celular. También se observó esteatosis. Macroscópicamente se observó hepatomegalia.

- **GRUPO EXPERIMENTAL 4 MEZCLA 10% VIP.**



En este grupo se obtuvieron solamente 3 fetos vivos, 33 reabsorciones y 8 fetos muertos y se estudiaron solo 2 productos.

## **HALLAZGOS MICROSCÓPICOS**

**Cartílago:** Se observaron zonas de lisis, necrosis; mayores que en los grupos anteriores (fig. 21).

**Hueso:** Mayores zonas de osificación y algunas zonas con las características ya descritas anteriormente (fig. 21).

**Músculo:** Se observó atrofia muscular en algunos especímenes, así mismo en algunos otros especímenes hipertrofia. La lengua presentó macroglosia (fig. 22).

**Riñón:** Se encontraron 4 mitosis por campo de 40x, desorganización del parénquima, colapso y pérdida de la arquitectura glomerular, necrosis de los glomérulos, atrofia del riñón, dilatación de los conductillos; y glomérulos; dilatación vascular y congestión. También agenesia en algunos especímenes (fig. 23).

**Hígado:** Congestión vascular, linfocitosis, necrosis, cariorrexis, picnosis y lisis en los núcleos, estasis vascular, hemolisis, presencia de células balonadas, atrofia celular, abundantes linfocitos y macrófagos, colapso del parénquima, e hinchazón celular congestión pasiva crónica y esteatosis. Macroscópicamente se observó hepatomegalia (fig. 24).

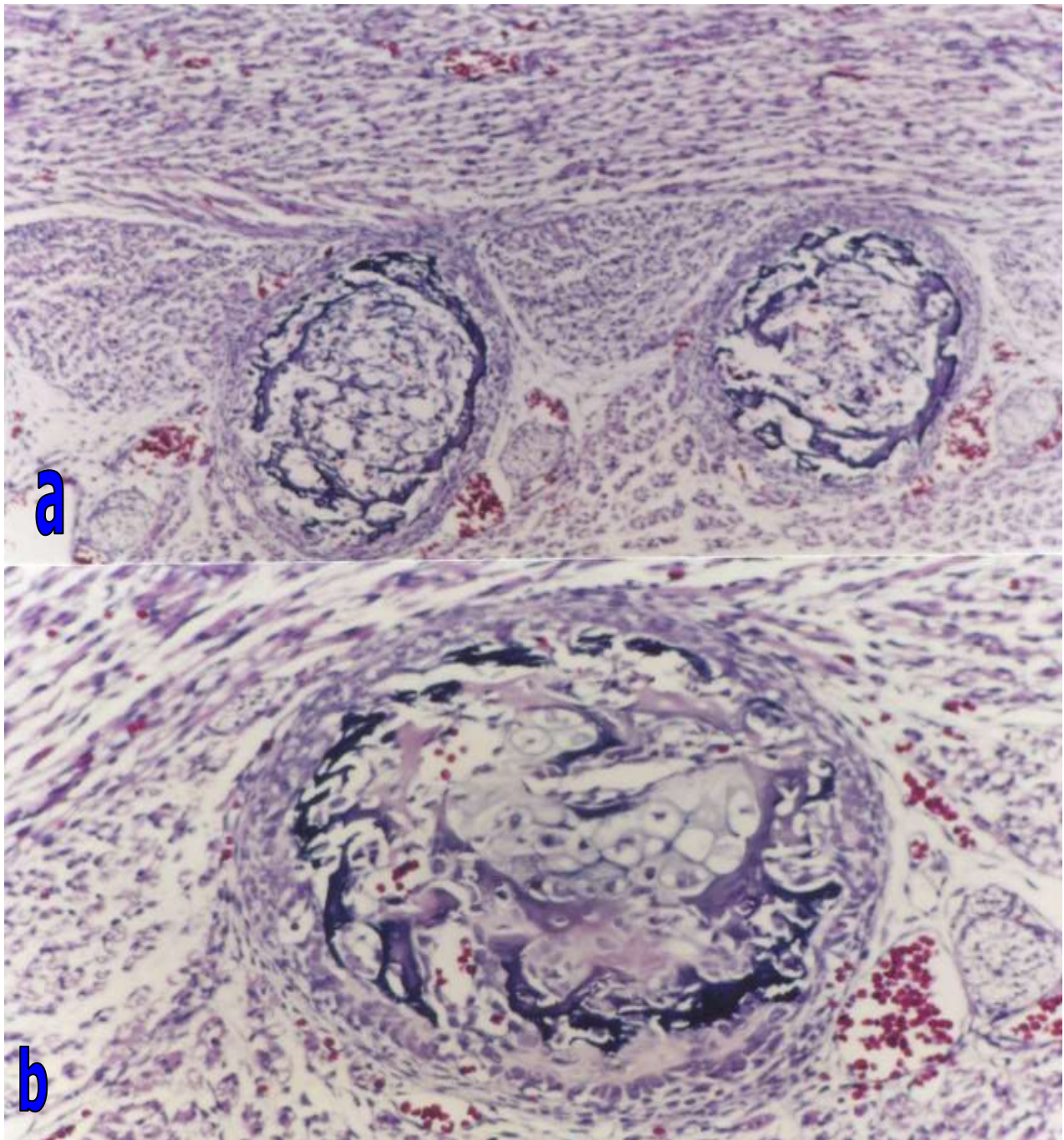
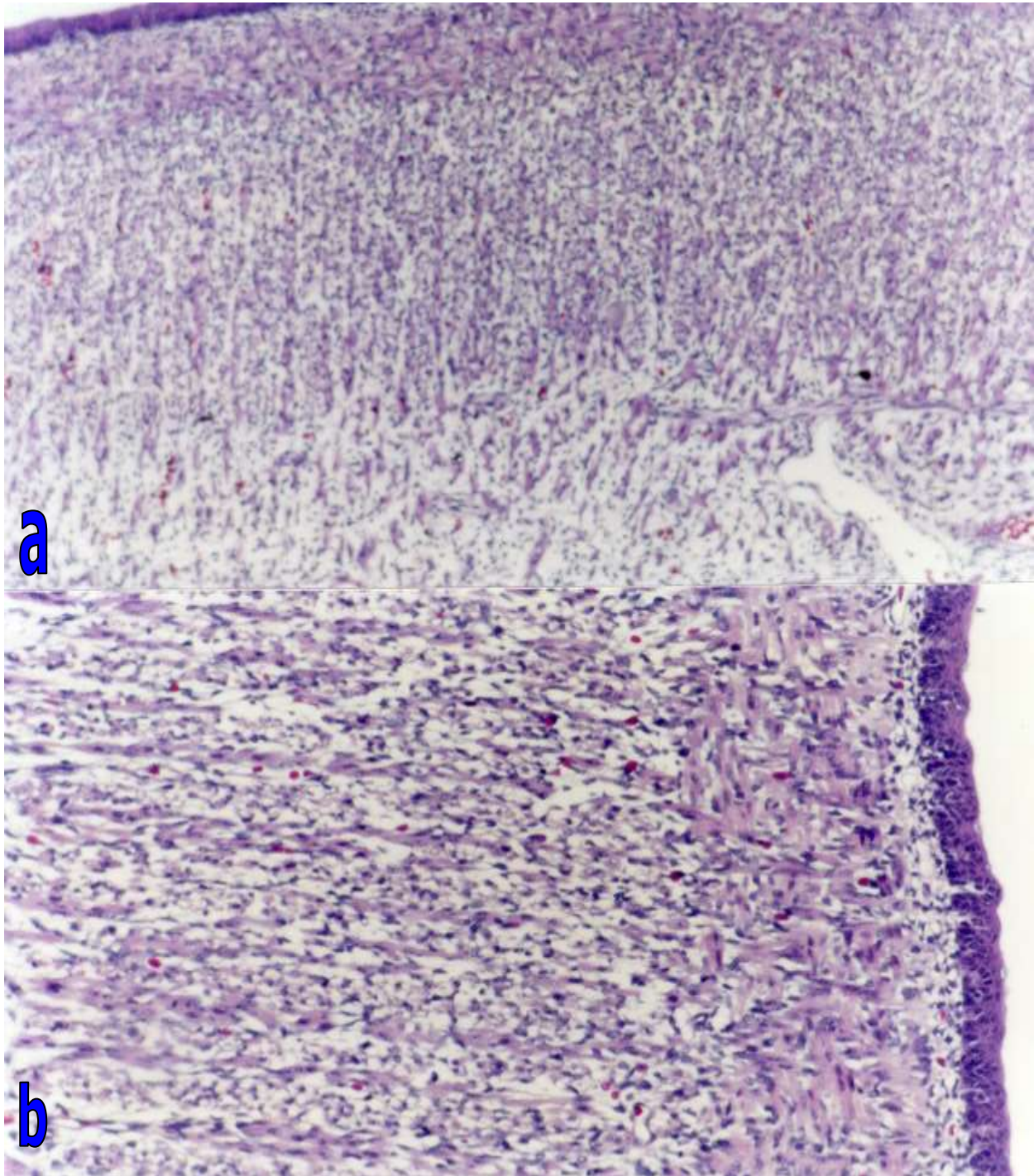


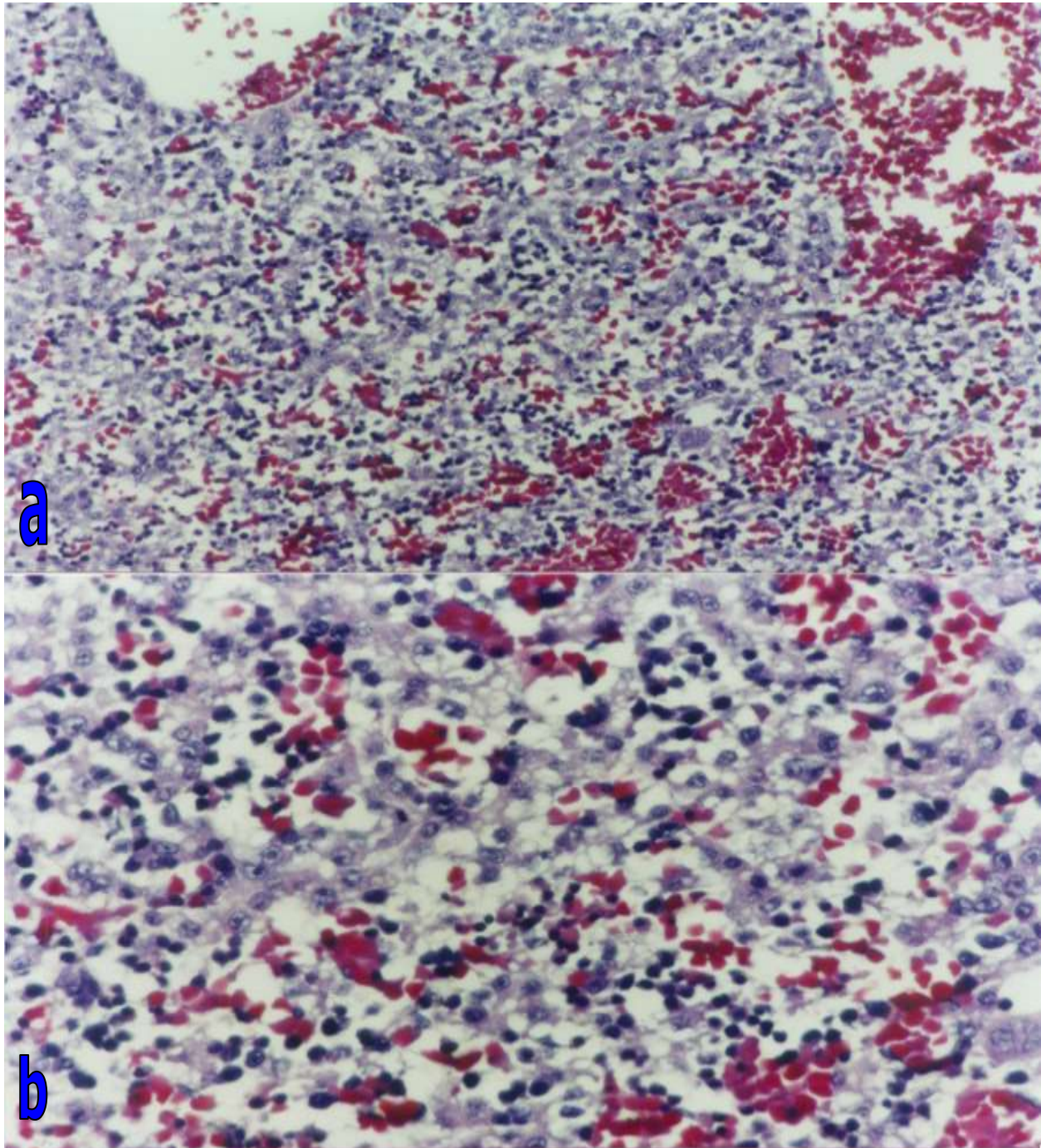
Fig. 21 a y b. En la fotomicrografía correspondiente al grupo 4 al cual se le administraron los solventes al 10% por VIP en la que se observa: al hueso (h) de la zona vertebral la cual presenta osificación endocondral (oe) mostrando hueso en diferentes etapas de mineralización así como la presencia de grupos isogénicos (gi) en la parte central de la misma; dichos cuerpos vertebrales se encuentran circundados por tejido fibroso (f) y muscular (m) sin cambio aparente. (Aumento 20x y 40x).





**Fig. 22 a y b. Corte histopatológico de una muestra del grupo 4 a la que se le administraron los solventes por VIP y en el que se observa: el tejido muscular (m) correspondiente a la lengua el cual presenta haces finos y delicados en un acomodo paralelo en la parte más profunda, en la parte adyacente al epitelio bucal (eb) se observa una trama con patrón de entrecruzamiento perpendicular y paralelo de haces gruesos. Los núcleos celulares son redondos e hiper cromáticos (aumentos 10x y 20x).**





**Fig. 23 a y b.** Corte histopatológico teñido con H y E de una muestra del grupo 4 a la que se le administraron los solventes por VIP y que corresponde a hígado el cual presenta: alteraciones microscópicas importantes como son hemorragia, congestión vascular (cv) y estasis; hepatocitos (h) con citoplasma vacuolado, megacariocitos (m), células plasmáticas (cp) linfocitos (l) y cuerpos de Mallory (cM) (aumento de 10x y 20x).



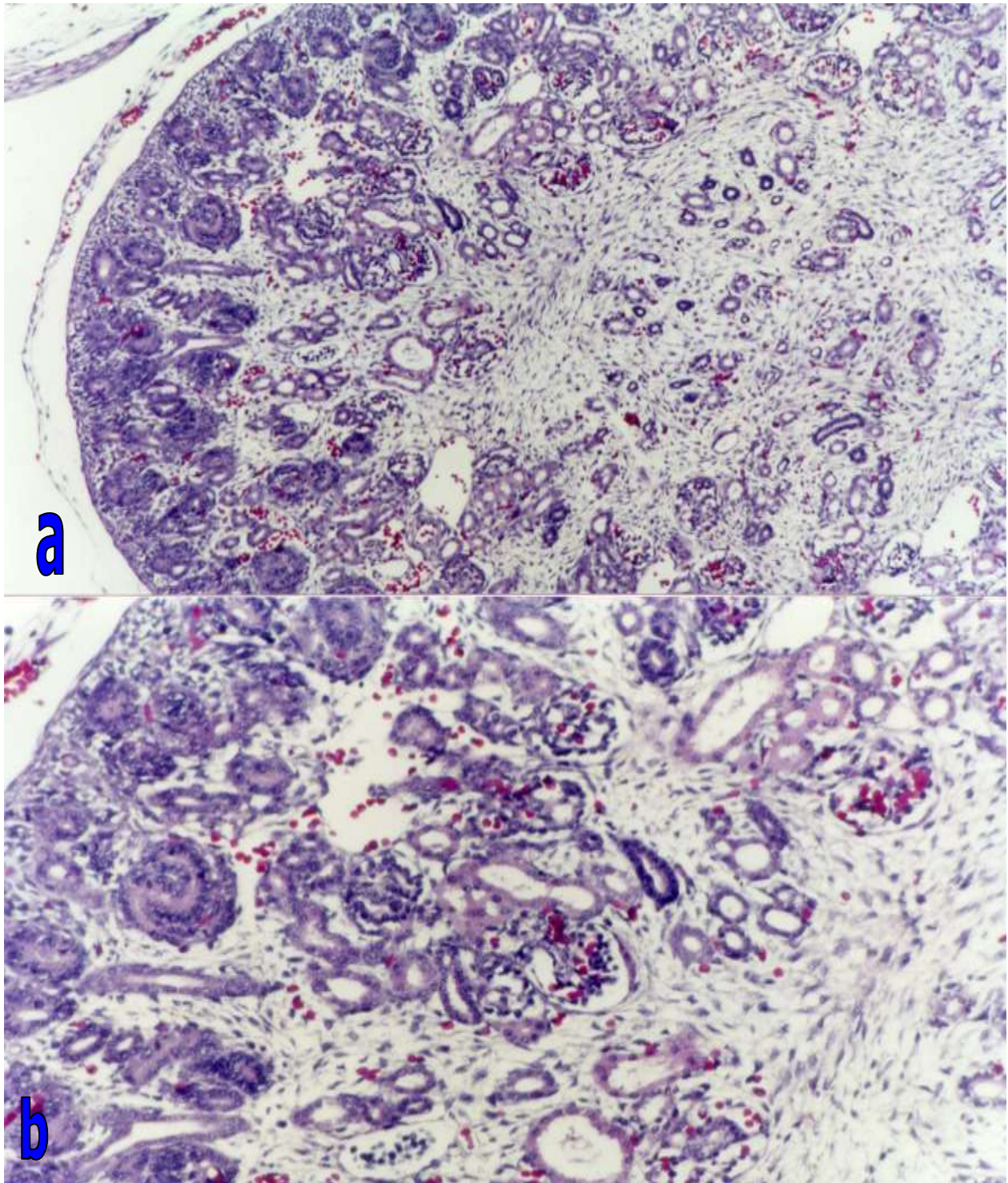


Fig. 24 a y b. Fotomicrografía que corresponde al grupo 4 al cual se le administraron los solventes por VIP correspondiente al riñón y en el que se observan: a nivel de la corteza los glomérulos (g) de tamaños variables con proliferación membranosa. Áreas de fibrosis, congestión vascular (cv) en la médula, pocos conductillos renales (aumento de 20x y 40x).

## **GRUPO EXPERIMENTAL 5 MEZCLA 20% VO.**

Se obtuvieron 5 fetos vivos y se estudiaron 2, se presentaron 2 reabsorciones, una rata madre se murió y 3 ratas madres en el momento del sacrificio no estuvieron preñadas, por lo que se repitió el estudio sin obtener resultados positivos.

### **HALLAZGOS MICROSCÓPICOS**

**Cartílago:** Se observaron zonas de lisis, necrosis (fig. 25).

**Hueso:** Zonas de osificación y zonas con alteraciones semejantes al grupo anterior, pero en menor proporción (fig. 25).

**Músculo:** Hipertrofiado .Macroscópicamente éstos especímenes mostraron macroglosia.

**Riñón:** Se observó la presencia de mitosis, colapso, necrosis glomerular, atrofia del riñón, dilatación vascular y congestión. También se observaron necrosis tubular aguda y glomerulonefritis membrano proliferativa (fig. 26).

**Hígado:** Se observaron congestión vascular, linfocitosis, necrosis, cariorrexis, picnosis y lisis en los núcleos, estasis vascular, hemolisis, presencia de células balonadas, atrofia celular, abundantes macrófagos, colapso del parénquima, e hinchazón celular. Se observó esteatosis. Macroscópicamente se observó hepatomegalia (fig. 27).



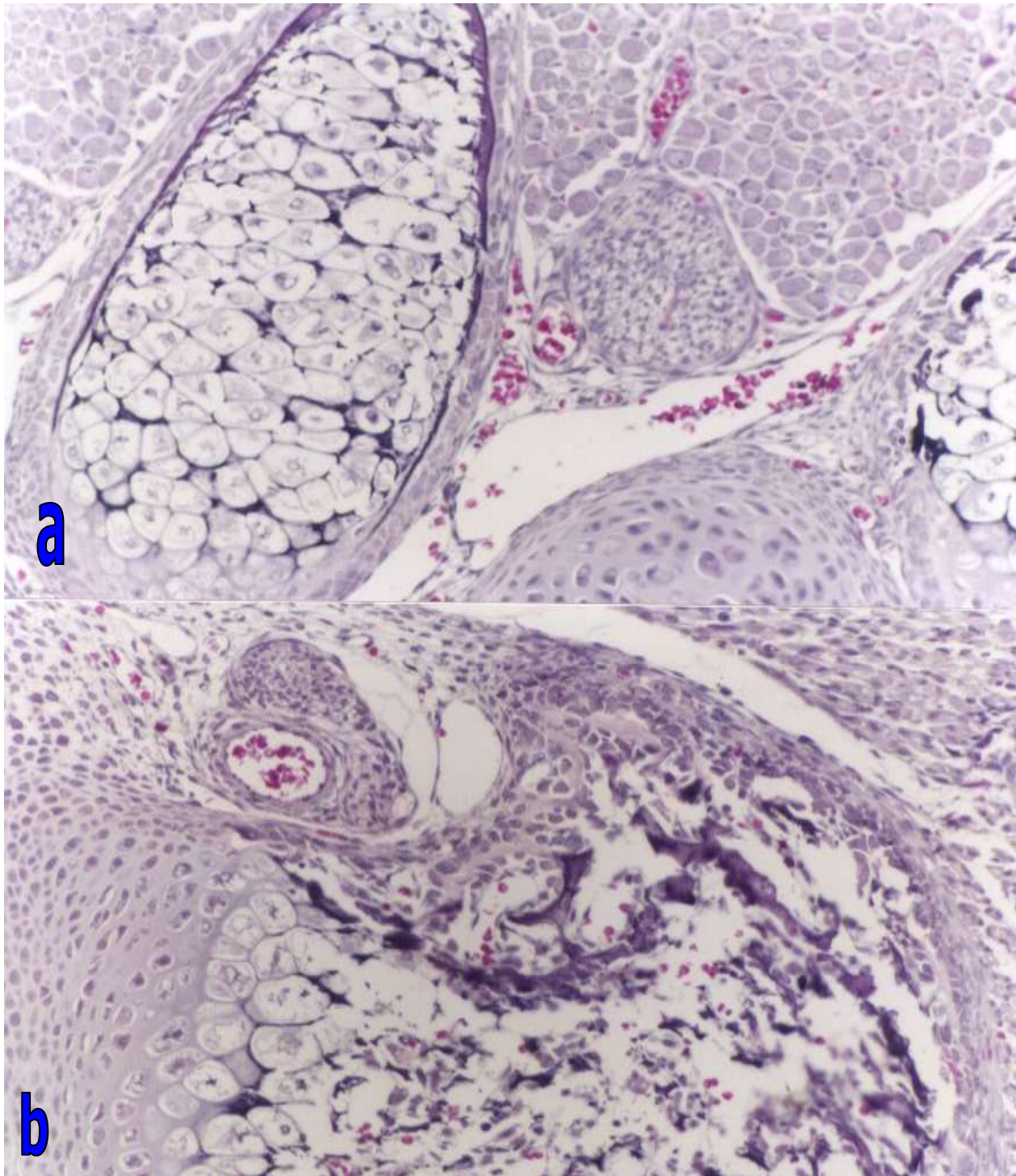
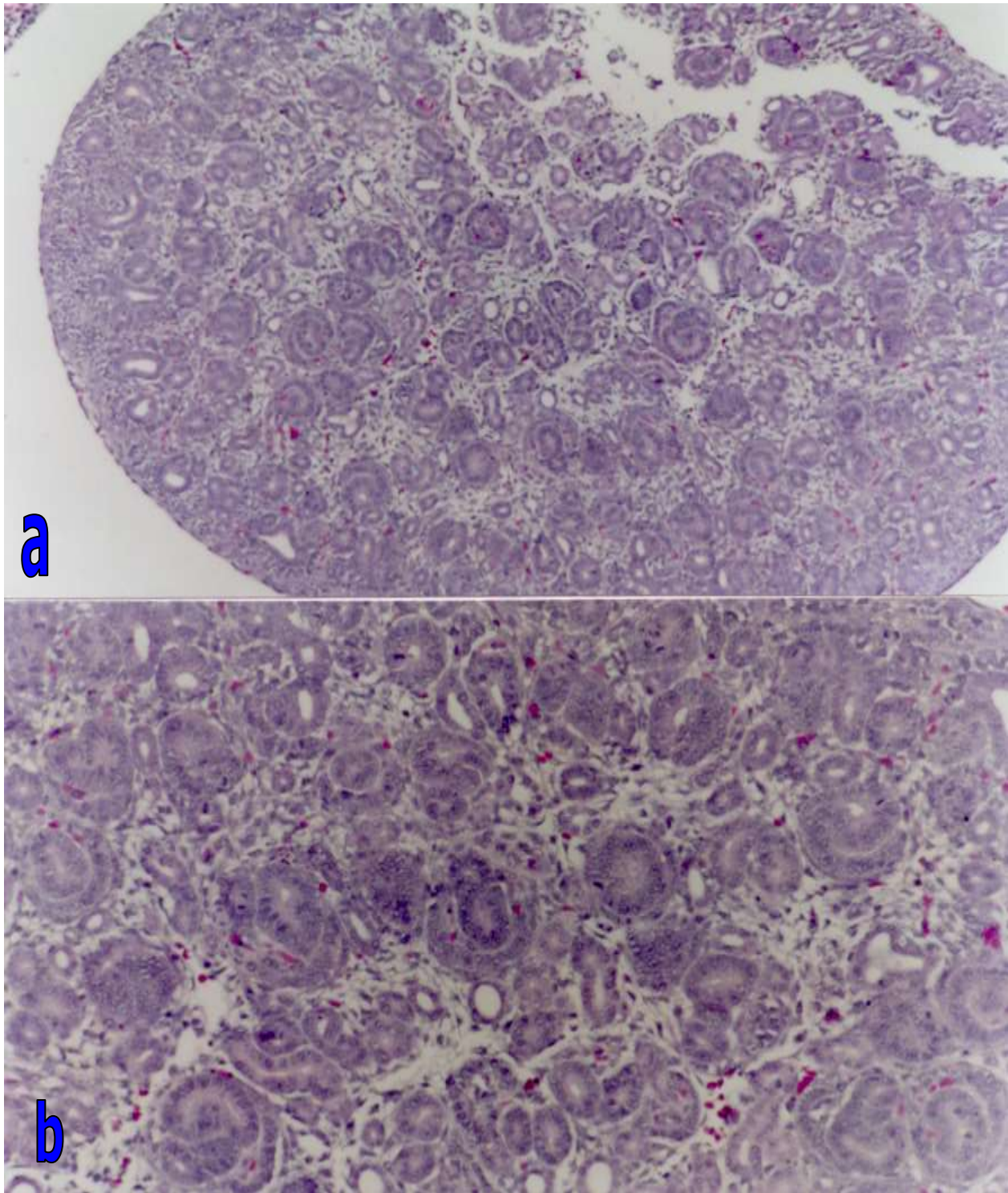


Fig. 25 a y b. Fotomicrografía correspondiente al grupo 5 al cual se le administraron los solventes por VO y en la que se observan: los cuerpos vertebrales (cv) así como la osificación endocondral (oe), presencia de grupos isógenos (gi) en diferentes etapas de maduración (aumentos 10x y 20x)





**Fig. 26 a y b.** Fotomicrografía correspondiente al grupo 5 y al cual se le administraron los solventes por VO y en la que se observan: una membrana hialina en los glomerulos (g) así como áreas hemorrágicas dentro de estos, con distribución tanto en la corteza (c) como la médula (m) y disminución en número de los túbulos renales (tr) (aumento 10x y 20x).



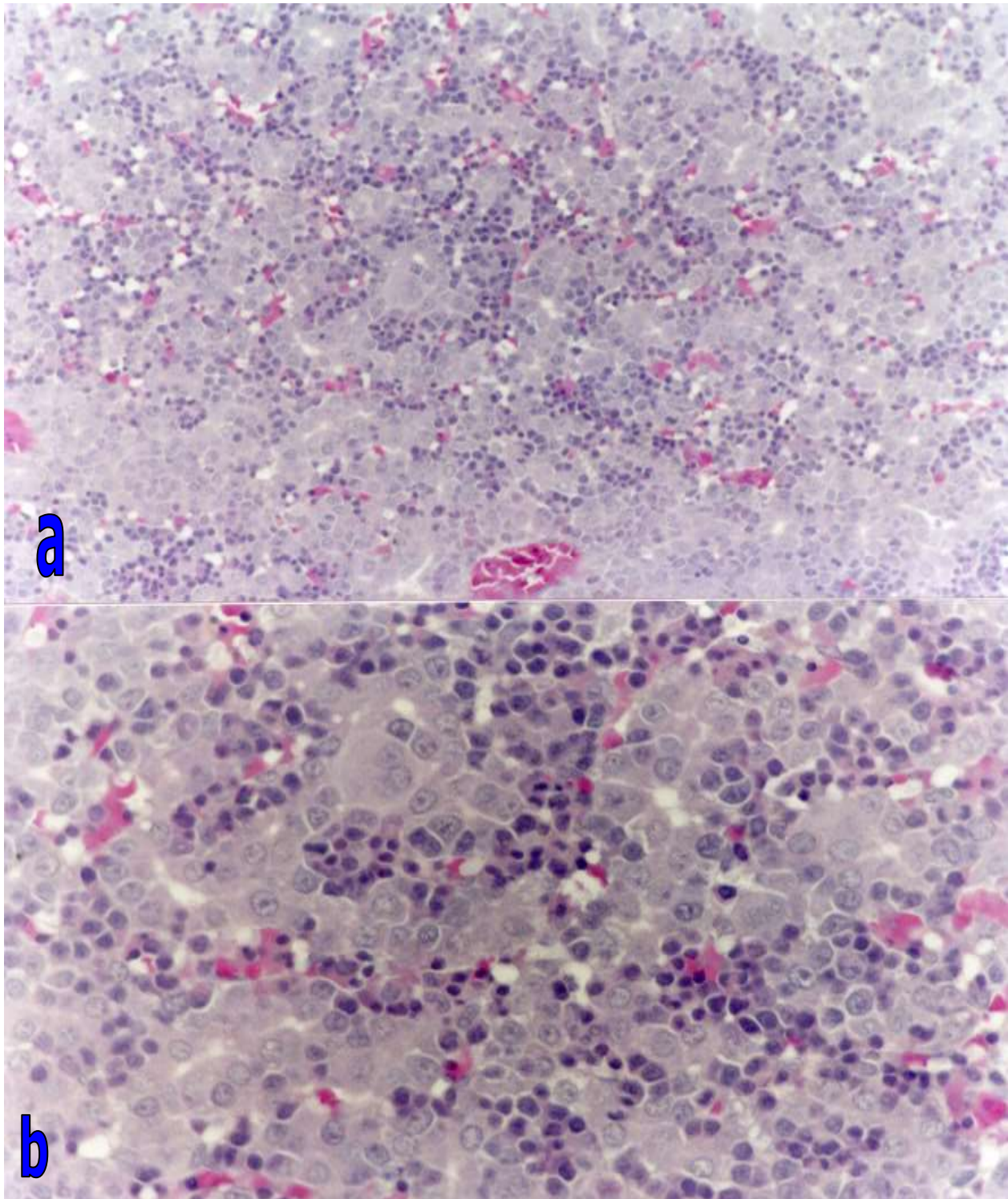


Fig. 27 a y b. Fotomicrografía correspondiente al grupo 5 al cual se le administraron los solventes por VO en el que se observan: agregaciones de hepatocitos con diferentes niveles de maduración así como la presencia de corpúsculos de Mallory (cM), dilatación y estasis vascular, nucleolos prominentes así como figuras mitóticas (m) de células hematopoyéticas (aumentos 20x y 40x).

- **GRUPO EXPERIMENTAL 6 MEZCLA 20% VIP.**

Se obtuvieron 16 fetos, 4 reabsorciones, se estudiaron 4 productos, solo dos ratas madres fueron preñadas y las otras tres murieron (tabla 1).

## **HALLAZGOS MICROSCÓPICOS**

**Cartílago:** Con zonas de lisis y necrosis.

**Hueso:** Se observaron zonas de osificación endocondral.

**Músculo:** Se observó hipertrofiado con algunas zonas de atrofia. Hubo especímenes los cuales presentaron estomodeo.

**Riñón:** Agenesia.

**Hígado:** Presentó congestión vascular, linfocitosis, necrosis, cariorrexis, picnosis y lisis en los núcleos, estasis vascular, hemolisis, presencia de células balonadas, atrofia celular, abundantes macrófagos, colapso del parénquima, e hinchazón celular. También un aumento en la actividad mitótica. Se observó esteatosis. Macroscópicamente hepatomegalia.

## VI. DISCUSIÓN

Los solventes orgánicos etilén glicol y metil celosolve por su composición química (forman parte de los alcoholes) se metabolizan por la vía alcohol deshidrogenasa (ADH), la cual se lleva a cabo en órganos importantes como es el hígado y excretándose por el riñón; debido a que tienen efecto aditivo y que no son eliminados en su totalidad, estos ocasionan daños de tipo irreversible principalmente en etapa embrionaria y fetal, esto se ha visto en reportes de la literatura (Price y cols., 1985, Horton y cols., 1985, Lamb y cols., 1985 Saavedra y cols. 1997, Saavedra y cols., 1998) que lo demuestran.

En estudio realizados se ha reportado la reducción en la densidad del citoplasma hepático, ruptura de la estructura lobular, elevación de fibrinógeno en el plasma, reducción de proteínas séricas y aumento en el peso del hígado (IPCS), en el presente trabajo se concuerda con la reducción del citoplasma, falta de organización del tejido hepático, pero principalmente por la etapa en la que se obtienen los resultados se presenta una alteración en la maduración de las células hematopoyéticas, así como también se encontraron daños con características a las de una hepatitis y de una cirrosis hepática, sin caer precisamente en estas patologías. Esto es importante de hacer notar porque durante el desarrollo fetal el hígado por su misma actividad metabólica y por ser el principal productor de células hematopoyéticas y por ende estas células ser transportadoras de los productos metabolizados, juega un papel importante dentro de la economía, por lo que es factible que a raíz de este efecto se encuentren daños en otros órganos y tejidos.

Además, a nivel renal se observaron características microscópicas semejantes a la glomerulonefritis membrano proliferativa tipo I recalando que el daño principal se encontró en la corteza renal, básicamente en los glomérulos, previamente se había reportado en una evaluación histopatológica, túbulos renales dilatados que contenían un número moderado de cristales de oxalato (Lamb I.V. y Maronpot, 1985). Los efectos del etilén glicol en cuanto a la reproducción ya han sido reportados en dosis del 0.5% y

del 1%, las cuales son lo suficientemente importantes como para suponer que la exposición crónica pudo resultar en un fallo renal significativo con el crecimiento de cristales de oxalato de calcio en los túbulos renales (Blood, 1965; Marshal, 1982).

Las complicaciones renales son generalmente una característica retardada que se observaron de 24 a 72 horas después de la ingestión, y consisten en dolor agudo costovertebral, oliguria y fallo renal. Dentro de las secuelas de envenenamiento por etilén glicol se ha encontrado fallo renal prolongado por el cual requiere de diálisis por meses, daño residual en el riñón y deficiencia en el nervio craneal. El etilén glicol es rápidamente absorbido en el tracto gastrointestinal y los síntomas de envenenamiento pueden ser experimentados dentro de los primeros treinta minutos de la ingestión (Ether y Mc Grath, 1998). El papel del metabolito ácido acético, el metoxietanol induce toxicidad, la cual fue demostrada por Miller et. al., (1982); quienes encontraron que las propiedades toxicológicas del ácido metoxiacético fueron similares a las observadas con el metoxietanol en ratas machos, sugiriendo la bioactivación del ácido metoxiacético por el metoxietanol *in vivo*. Moss et.al., (1983), encontraron que a dosis de 250 mg/kg (VO o IP), el daño testicular se había producido durante las primeras 24 horas.(Sleet et.al., 1988.

Yonemoto et.al. (1988) demostraron que el ácido metoxiacético fue tóxico para cultivos de embriones de rata (Kawamoto y Matsuno, 1990).

El hueso es un tejido que se forma a partir de la osificación del cartílago, por medio de un proceso de diferenciación celular del mismo por lo que el cartílago en algunas zonas mostró tanto osificación endocondral como intramembranosa, ésta ultima como se observa en la figura 13; es importante de establecer, ya que al estar involucrados tejidos duros en el proceso de asimilación de alcohol estos tejidos duros se ven involucrados en una falta de desarrollo por lo que no muestran un desarrollo acorde con los demás tejidos; ha sido demostrado que el etilén glicol tiene efectos en el desarrollo del cartílago y/o en los patrones de desarrollo esquelético. El etilén glicol es eventualmente metabolizado a ácido oxálico, con calcio quelado; esta quelación causa

hipocalcemia (Vale ,1979) y puede actuar en el desarrollo del hueso fetal por alteración del suministro biológico de este importante catión; los productos metabólicos potencialmente tóxicos incluyen al glicolaldehído, el cual puede alterar la síntesis protéica y de los ácidos nucleicos y afectar al SNC y ácido glicólico el cual está relacionado con la acidosis metabólica (Parry y Waltch 1974; Vale 1979), cuando la exposición al mismo se mantuvo hasta la etapa postnatal, (Price y Kimmel, 1985) afectó uno o más pares de costillas observándose éstas fusionadas, de forma anormal o sin formación. En lo que respecta a las vértebras, éstas también presentan una forma anormal y la espina dorsal torcida. (Lamb I. V. y Maronpot, 1985); se pueden encontrar asimetrías como las que observamos en el macizo facial, se han reportado hallazgos faciales inusuales con anterioridad en algunos de los hijos de los ratones tratados, los cuales consisten en nariz chata con amplia distancia entre los ojos, también se han observado acortamiento de la frente, de la nariz y de los huesos parietales, así como se han reportado algunos casos (tres) de labio hendido (Lamb I. V. y Maronpot, 1985); esto repercutió específicamente en la lengua dando una imagen de macroglosia por la falta de desarrollo de los procesos maxilares, por lo que daba una falsa impresión de macroglosia, así como también, la cubierta epitelial de la lengua se conservó íntegra. Dichos hallazgos concuerdan con este estudio en el que se observaron cambios macroscópicos significativos como hipoplasia de maxilar y mandíbula que repercute directamente en la falta de simetría facial mostrando una falsa macroglosia sin estar precisamente involucrado el tejido muscular, estas características tanto de los reportes previos como de éste estudio experimental concuerdan con los hallazgos clínicos previamente descritos por la Doctora Saavedra y colaboradores en el estado de Tamaulipas en 1997.

En el estudio, el tejido muscular histológicamente no presentó cambios significativos, éste conservó la misma organización celular y en cuanto al entrecruzamiento de fibras musculares no existen reportes que digan que están afectados por acción de los alcoholes en estudio.

Por otra parte y a consecuencia de la administración del etilén glicol en dosis suficientes, puede reducir el tamaño de la camada y el peso de la cría (Lamb y Gulati, 1997). Situación que en este estudio se presentó y que se puede observar en la figura 13 y tabla 1, ésta última muestra el número de crías obtenidas en las diferentes concentraciones de la solución empleada notándose una mayor disminución de las crías conforme se incrementaba la concentración de las mismas, por lo que el efecto es directamente proporcional. Así mismo se ha reportado la disminución del peso del hígado materno hasta la mitad de su peso total en los grupos de dosis altas y el peso del riñón aumentó en los grupos de dosis media y alta (Price y Kimmel, 1985).

En estudios experimentales se han encontrado un sinnúmero de alteraciones que involucran tejidos sensibles a los éteres glicolados como: son cerebro, tejido hematopoyético, hígado y riñón; uno de los efectos que frecuentemente se observa es la excencefalia como resultado de la administración de estos alcoholes durante las etapas tempranas de la gestación, específicamente cuando se presenta la neurulación, momento importante debido a que se da el desarrollo del tubo neural. La incidencia de la excencefalia se redujo cuando el etilén glicol monometil éter (EGME) fue administrado en etapas tardías de la gestación. El período de mayor susceptibilidad embrional para producir excencefalia fue entre los días gestacionales 7 y 9 (Horton y Sleet; 1985). Los fetos con malformaciones externas (defectos craneofaciales, en el cierre del tubo neural y en la pared abdominal) ocurren en un número significativamente alto de miembros de la camada de dosis alta (Price y Kimmel, 1985). Dada la susceptibilidad de este tejido, son los más estudiados para establecer el grado de daño que se ocasiona al SNC pero en algunas ocasiones pasan por alto el estudio de otros tejidos que son igualmente importantes para el crecimiento y desarrollo fetal como son el hígado y el riñón el cartílago el hueso y músculo que le dan una armonía al cuerpo. Los fetos con malformaciones externas o viscerales ocurren en un número alto en los miembros del grupo de dosis alta y éstas comprenden la afectación de los vasos sanguíneos mayores, riñones, hígado, timo, diafragma, testículos, y pulmones (esto se observó en ratones); también se observaron malformaciones en costillas y arcos braquiales (Price y Kimmel, 1985). También se han reportado crías que presentan un patrón de defectos

esqueletales afectando la cabeza, costillas y vértebras (Lamb I. V. y Maronpot, 1985) concordando esto con los aspectos morfológicos observados en las crías obtenidas en el estudio realizado, por lo que se corrobora la relación de las alteraciones con los solventes estudiados.

Así como el etilén glicol es eliminado por vía renal, el metil celosolve es excretado por la misma vía con la diferencia que puede emplear otras rutas de eliminación que incluyen la piel, el sistema respiratorio y el sistema digestivo (Sleet y Greene; 1988). También es necesario establecer que estos alcoholes se pueden absorber en estructuras y tejidos siendo evidentes estos daños a mayores concentraciones, de ahí que se establezca que las malformaciones son directamente proporcionales a la concentración y a la vía de administración; el etilén glicol es rápidamente distribuido a través del cuerpo seguido a la exposición intravenosa o a la inhalación (Marshal y Cheng, 1983) y se ha reportado que cruza también placentaria (Bissonnette y col., 1979; Thornburg y Faber, 1977) de éste modo tiene una acción la barrera directa sobre los tejidos fetales. Histopatológicamente encontramos daños de gran importancia a nivel hepático y renal siendo el riñón el más afectado durante una exposición crónica al etilén glicol (Balazs y col., 1982; FDA, 1978 a; Lyon y col., 1966) lo que podría lograr impedir la buena asimilación de elementos benéficos al organismo, debido al daño ocasionado por estos alcoholes, principalmente al hígado por la absorción a través de la piel, además de inhalar sus vapores, teniendo un efecto igualmente tóxico que los administrados por las vías oral e intraperitoneal que es como se llevó a cabo en este estudio, la distribución de las soluciones puede ser más rápida o lenta dependiendo la vía de entrada. En este estudio se observó que todas aquellas ratas a las que se les administró la solución por vía oral presentaron un menor daño al número de fetos así como a la estructura de los tejidos en concentraciones bajas, situación que no se observó en las camadas a las cuales se les administró la solución por vía intraperitoneal, observándose mayor daño en estas.

En un estudio se demostró que la incidencia de malformaciones digitales (sindactilia, oligodactilia y polidactilia) se produjo cuando el tratamiento a las madres con etilén

glicol monometil éter se efectuó entre los días gestacionales 9 y 11. Así mismo, incrementos significativos se dieron después de tres dosis entre los días gestacionales 8 al 11; así como también con dos dosis en los días gestacionales 10 y 11.

Una administración simple (500 mg de etilén glicol monometil éter/ kg) entre los días gestacionales 9 y 12 (etapas tardías de la gestación) producen elevaciones significativas en las malformaciones de las patas, situación que no se presentó en este estudio. Tres dosis (500 mg de etilén glicol monometil éter/ kg) diarias consecutivas, resultan en más fetos con excencefalia que a los que se les dio dos dosis diarias (Horton y Sleet, 1985).

Las dos mayores rutas en el metabolismo de los éteres glicolados son:

Una que envuelve una ruta de dealquilación y produce el alquilaldehído o ácido y etilén glicól.

La otra envuelve a las enzimas alcohol deshidrogenasa (ADH) y aldehído deshidrogenasa (ALDH), donde los éteres glicolados son oxidados a sus correspondientes ácidos alcoxialdehído y alcoxiacético.

Estas rutas metabólicas son prerrequisito para el desarrollo de toxicidad, así como los efectos teratogénicos, espermatotóxicos y hematotóxicos que fueron observados como resultado de la acción de los metabolitos ácidos.

La ADH y la ALDH son las enzimas responsables del alcohol y la aldehído oxidación en los mamíferos. Son detectadas en diferentes tejidos, pero las mayores concentraciones fueron encontradas en el hígado.

Tres isoenzimas de la ADH han sido detectadas en tejidos de rata (Julia et. Al., 1987). El hígado contiene dos de éstas, una isoenzima anódica (ADH-2) y una isoenzima catódica (ADH-3).



En estudios experimentales se ha demostrado que el nivel de actividad de la ADH en hígado de rata es fuertemente dependiente del sexo, presentando mayor actividad en machos que en hembras (Tescheke y Weise, 1982). Un dato de la actividad de la ADH en hígado humano, mostró mayor actividad en mujeres que en hombres (Maly y Sasse, 1991).

Varios estudios han demostrado que el metabolismo del 2 metoxietanol es una ruta importante que se presenta en las ratas (Medinsky et.al., 1990; Sabourin et. al., 1992), todas las concentraciones evaluadas de glicol éter metabolizado *in vivo* al metabolito ácido alcoxiacético incrementan cuando incrementa el cambio del 2 metoxietanol. Sin embargo, la fracción de dosis excretada como metabolito ácido alcoxiacético incrementa cuando incrementan las dosis del 2 metoxietanol (Medinsky et.al., 1990) (Aasmoe y Winberg, 1998).

El etilén glicol puede ser producido por la vía de la orto-alquilación. Green et.al., (1989) observaron la formación de etilén glicol en hepatocitos humanos expuestos al metoxietanol *in vitro*. Esta reacción de orto alquilación también produce cantidades equimolares de formaldehído, el cual puede ser rápidamente oxidado a formato. Similarmente a la toxicidad del etilén glicol, después de la exposición al formato también resulta en acidosis metabólica severa (Jacobsen y Mc. Martin, 1986). Así, la dealquilación del metoxietanol puede producir dos moléculas etilén glicol y formato, los productos tóxicos por los cuales puede ser aditivo.

La toxicidad testicular (Blackbum et.al. 1985) y la teratogenicidad (Yonemoto et. Al., 1984; Sleet et. Al., 1988) provocadas por el metoxietanol, son ambas resultado de la formación del metabolito metoxiacético.

El metoxietanol es ampliamente metabolizado a etilén glicol y dióxido de carbono. Nitter Hauge (1970); describió los efectos tóxicos en dos personas que ingirieron 100ml de metoxietanol; los cuales fueron: acidosis metabólica, siguiendo al síntoma inicial en

un intervalo de 8 a 18 horas. El fallo renal moderado y la cristaluria marcada fueron observados sólo en un individuo.(Kawamoto y Matsuno, 1990).

El 2 metoxietanol es metabolizado en roedores a etilén glicol por la vía de la oxidación microsomal y a 2 ácido metoxiacético (2-MAA), vía alcohol y aldehído deshidrogenasa (Fester et. al.,1984) . Basado en evidencias tanto *in vivo* como *in vitro*, el 2 metoxietanol ha sido identificado en todas las especies probadas (Miller et. al.,1983; Brown et. al., 1984; Ritter et. al. 1985).

El límite de exposición permisible (PEL) dentro de la exposición ocupacional, establecido por la OSHA en 1997, es de 25 ppm de 2 metoxietanol, el tiempo promedio calculado es de 8 horas (TWA)(NIOSH, 1997). El estándar fue establecido con base en la toxicidad en sangre, riñón, hígado y SNC.

Groeseneken et.al., (1989) determinaron la retención pulmonar del 2 metoxietanol y la excreción en orina del ácido 2-metoxiacético a partir de hombres humanos voluntarios expuestos a 16 mg/m<sup>3</sup> (5 ppm) de 2 metoxietanol.

Las enzimas responsables del metabolismo del 2 metoxietanol son inducidas durante el quinto día de exposición. Kawamoto et.al., (1990) hallaron que el 2 metoxietanol induce a la actividad de la alcohol deshidrogenasa en el citosol hepático de las ratas preñadas a las cuales se les administró 2 metoxietanol (100 y 200 mg/kg de peso corporal) con dosis orales por 5 y 20 días. Después del quinto día de exposición diaria a 300mg/kg de 2 metoxietanol puede resultar en un hígado con apariencia enfermiza a concentraciones de aproximadamente 200mg/L.

Los humanos no convierten el 2 metoxietanol en ácido 2 metoxiacético así de rápidamente en el hígado (4.9 L/h/kg en hígado de humanos; 31 L/h/kg en hígado de ratas).

Weilsh et. al., (1995) reportaron que las concentraciones en plasma materno de ácido 2 metoxiacético menores a 1 mM en ratones preñados resulta en desarrollo de toxicidad.

Las mujeres embarazadas expuestas a concentraciones inhaladas de 2 metoxietanol por 8 horas al día, durante 5 días a la semana durante la duración del embarazo no alcanzan la concentración sanguínea de ácido 2 metoxiacético que son conocida como para desarrollar toxicidad en ratones y ratas desde que la exposición alcanza las concentraciones de 60 ppm o más (Gargas y Tyler; 2000).

A corto plazo la exposición por inhalación (arriba de 90 días ) en animales de experimentación a altas concentraciones (mayores de 9313 mg de 2 metoxietanol/m<sup>3</sup>); se ha observado que producen efectos adversos en los parámetros sanguíneos, al sistema nervioso, el timo, el riñón, el hígado y el bazo. A bajos niveles de exposición los efectos observados en el sistema hematopoyético y los testículos.

A concentraciones muy altas de 2 metoxietanol se ha reportado mutagenicidad positiva *in vitro*.

La ruta de inhalación fue investigada por la IPCS y los efectos fueron observados siguiendo una ruta simple de exposición (4 horas, 1944mg/m<sup>3</sup>). Las malformaciones fueron observadas a 62.5mg/kg por día y las variaciones esqueléticas a 31.25 mg/kg.

El envenenamiento fatal se da como resultado de la ingestión de 400ml de 2 metoxietanol, los hallazgos postmortem revelaron hemorragia gástrica aguda, degeneración grasa en el hígado y cambios degenerativos en los túbulos renales.

Los efectos hematológicos de los éteres glicolados en humanos han sido documentados así como el desarrollo de anemia macrocítica en un trabajador expuesto al 2 metoxietanol (105 mg/m<sup>3</sup> en promedio), aunado a otros solventes.

La toxicidad en la médula ósea ha sido reportada en trabajadores expuestos dérmicamente al 2 metoxietanol y los efectos inmunológicos han sido notados siguiendo una ruta de exposición prolongada (8 a 35 años, 6.1 mg/m<sup>3</sup> de exposición).

La exposición a los alcoholes da como resultado decremento de la fertilidad e incremento en la muerte perinatal y alteraciones en el desarrollo.

El metabolismo del metoxietanol resulta de dos formas: una involucra a la alcohol y aldehído deshidrogenasa, resultando en la producción del metabolito ácido alcoxiacético correspondiente, la otra forma y más usual, involucra una reacción de dealquilación produciendo alquil aldehído o ácido y etilén glicol (Medinsky y Singh, 1990).

Una vez que el metoxietanol es oxidado a ácido metoxiacético, algo de este ácido es conjugado en glicina y forma metoxiacetilglicina. La alcohol deshidrogenasa juega un papel importante en el desarrollo de la toxicidad del metoxietanol, ya que el incremento en la actividad de la alcohol deshidrogenasa por tratamientos repetidos con metoxietanol resulta en mayor producción de ácido metoxiacético (Kawamoto y Matsuno, 1990).

Los hallazgos de otros estudios también indican que los eventos subsecuentes a la oxidación del compuesto origen y la acumulación de metabolitos por el embrión contribuyen a la presencia de efectos teratogénicos del metoxietanol. Por ejemplo, al producirse el ácido fórmico, el acetato, la glicina y la glucosa, reduce significativamente la incidencia de malformaciones digitales en ratas cuando resultan de concomitancia con metoxietanol (Sleet y Greene, 1988).

El etilén glicol monometil éter (EGME) disminuye el número de leucocitos (linfocitos y neutrófilos) con efectos menores marcados en los eritrocitos (Nagano y Nakayama, 1979; Miller y Ayres, 1981; Miller y Ayres 1983; Doe y Samuels, 1983; Grant y Sulsh, 1985).

El EGME reduce en la médula ósea la producción de células eritroides y mieloides; elimina la hemopoyesis extramedularmente normal, daña las células endoteliales de la médula de los senos y disminuye la linfocitosis a partir del timo, ganglios linfáticos y

bazo (Miller y Ayres, 1981; Miller y Ayres 1983; Doe y Samuels, 1983; Oudiz y Zenick , 1984; Grant y Sulsh,1985;House y Lauer, 1985).

Observaciones hechas al etilén glicol monometil éter (EGME) han mostrado que el daño causado a nivel hematopoyético, linfoide y testicular es como resultado de un mecanismo similar en todos estos tejidos con división rápida (Miller y Ayres, 1981). El inhibidor 4 metilpirazole o el etanol protegen al feto de los efectos teratógenos. La competencia de los metabolitos del ácido metoxiacético con los ácidos carboxílicos endógenos puede contribuir al desarrollo de la toxicidad de EGME (Sleet y Greene, 1986; Kalf y Post, 1987).

El etilén glicol y el metil celosolve son extensamente empleados en la industria de manera tal vez indiscriminada y sobre los cuales no se ha tomado mucho en cuenta sus efectos embriotóxicos; debido a que continúan siendo ampliamente utilizados en la industria automotriz, textil, comercial, industrial, alimenticia, química, fotográfica, farmacéutica, cosmetológica entre otras.

Al ser tóxicos tanto el formato como el etilén glicol, el proceso se convierte en aditivo; esto es, también se suma al proceso de conversión a ácido metoxiacético.

En este estudio observamos que:

1. Los casos clínicos que presentaron macroglosia reportados por la doctora Saavedra y cols. fueron de las denominadas macroglosias falsas, ya que en realidad éste efecto es provocado por la hipoplasia que se presentó tanto en el maxilar como en la mandíbula. Esto es debido a que los haces musculares presentan buena organización (fig. 28).
2. Dentro de las alteraciones que nosotros observamos en músculo se encuentran zonas de hipertrofia, atrofia y disgregación.
3. Los patrones de desarrollo esquelético están alterados por zonas que van desde mineralización anormal, zonas de hipomaduración (esto se observó principalmente en la columna y las costillas); hasta la lisis y la necrosis del cartílago. Cabe

mencionar que también se presentaron zonas normales a nivel del cartílago, pero con retraso en el desarrollo (en las extremidades) y zonas con osificación en el hueso, y aunque sí hubo calcificación ésta fue lo suficientemente pobre como para producir suficiente desarrollo de los huesos y esto da como resultado las características macroscópicas que se observan en los fetos. Con base en lo anterior pudimos observar lo que en realidad sucedía y lo asentamos, ya que en los estudios anteriores, no se habían descrito las causas de las alteraciones observadas macroscópicamente.

4. En el riñón observamos desde mitosis anormales, pérdida de la médula, glomerulonefritis membrano proliferativa tipo I, necrosis tubular aguda e inclusive agenesia del riñón.
5. En cuanto al hígado observamos cariorrexis, picnosis, lisis de los núcleos, hemólisis, presencia de hemosiderina, células balonadas, atrofia de los corpúsculos de Mallory, hinchazón celular, congestión pasiva y esteatosis, también observamos macroscópicamente hepatomegalia.

En el caso de estos dos últimos órganos es pertinente mencionar que estos hallazgos no habían sido reportados como tal y que son los que en su conjunto provocan las alteraciones que conducen al fallo de los mismos.

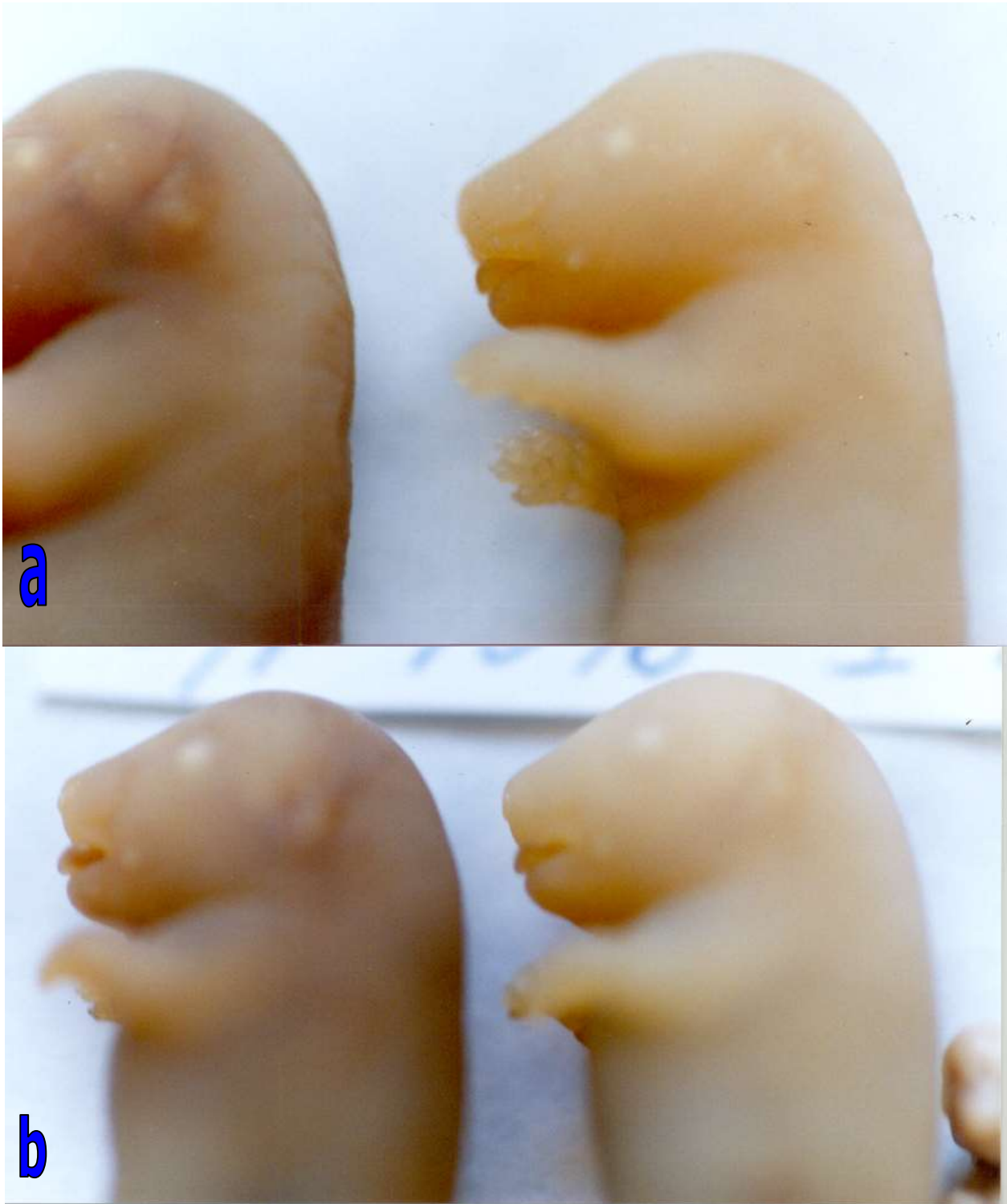


Fig. 28 a y b. En las figuras se observa la aparente macroglosia que los fetos presentaron, pero histológicamente se comprobó que existe una hipoplasia de los huesos faciales.

## VII. CONCLUSIONES

- Ha sido comprobado que el etilén glicol y el metil celosolve producen embriotoxicidad, reducción de peso y tamaño de la cría (a dosis altas).
- El etilén glicol y el metil celosolve causan daños en el cartílago, hueso, músculo, hígado y riñón en diferentes grados y esto depende principalmente de la idiosincracia del modelo experimental.
- El ácido metoxiacético, metabolito del metil celosolve es causante del daño renal y hepático e influye directamente sobre el hueso ya que según aumenten el número de exposiciones al metoxietanol aumentará la producción de ácido metoxiacético.
- Se observó daño hepático parecido a hepatitis crónica en algunos fetos combinado con características de cirrosis (en dosis medias y altas); las cuales ya se han reportado antes.
- El etilén glicol y el metil celosolve tienen efectos en el desarrollo del cartílago y/o en los patrones de osificación esquelética por la quelación del calcio, lo cual produce hipocalcemia.
- El efecto del etilén glicol es aditivo, más aún cuando la persona ha sido expuesta o es expuesta a una dosis constante por tiempo prolongado.
- Debido a sus propiedades (hidrofílicas y lipofílicas) es que el etilén glicol atraviesa la membrana epitelial logrando así su absorción.
- Se observó que los fetos tenían la nariz chata, la distancia entre los ojos estaba aumentada (hipertelorismo), el tercio facial superior acortado, las cuatro extremidades también estaban acortadas.



- Debido a las anomalías observadas se puede asegurar que el etilén glicol y el metil celosolve cruzan la barrera placentaria provocando alteraciones a nivel de los distintos tejidos, en este estudio se evaluaron los daños en cartílago, hueso, músculo, hígado y riñón; en los cuales se encontraron ciertas alteraciones. En cartílago, hueso y músculo las alteraciones fueron menores pero en hígado y riñón las alteraciones fueron totales llegando a daños irreversibles de los tejidos.
- El daño en la reproducción es evidente, esto es, ya que se presentó un alto número de reabsorciones por lo que se puede asegurar que a mayor concentración menor reproducción y mayor alteración en los tejidos.
- La vía de administración intraperitoneal produjo más alteraciones que la vía oral, posiblemente debido a la rápida difusión del etilén glicol y el metil celosolve en la sangre, creando una gran área de superficie de absorción.
- Ya sea por la vía oral o la vía intraparenteral tanto el etilén glicol como el metil celosolve terminan siendo metabolizados en el hígado y eliminados por el riñón (por la vía oral; estómago, sangre e hígado [en las células de Kupffer]; por la vía intraperitoneal: directamente a la sangre).
- Los hallazgos en el hígado (hígado graso, a altas concentraciones) son característicos también en el alcoholismo crónico.
- La alteración grasa observada en el hígado es similar a la observada en la esteatosis microvesicular (caracterizada por pequeñas vacuolas de grasa alrededor del citoplasma y el núcleo se mantiene en su posición central).
- Las alteraciones se presentaron desde la concentración mínima y las mismas fueron aumentando o agravándose en algunos casos según se incrementó la concentración de la dosis; esto es:

- Cartílago y hueso las alteraciones variaron desde mínimas hasta la mineralización anormal y la falta de osificación a todas las concentraciones.
  - Músculo las alteraciones fueron mínimas.
  - Hígado presentó esteatosis (grupos de dosis baja y media) y después congestión pasiva crónica.
  - En el caso del riñón se observó glomerulonefritis membrano proliferativa tipo I (a cualquier concentración), y necrosis tubular aguda (a dosis altas); y las zonas de necrosis fueron aumentando según la concentración a la cual fueron expuestos.
- 
- Las dosis altas pueden provocar incluso la agenesia del riñón.
- 
- Las alteraciones en el cartílago y en el hueso fueron mínimas, pero lo suficientemente importantes como para producir alteraciones en la estructura ósea de la cara y que estas repercutieran en la musculatura (en este caso la musculatura facial provocando una falsa macroglosia, ya que realmente la musculatura de la lengua no está alterada); corroborando los hallazgos reportados por la Dra. Saavedra en 1997 y reportando los hallazgos microscópicos que nosotros encontramos.

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

AASMOE, L., WINBERG, J., AND AARBAKKE J. The role of liver alcohol dehydrogenase isoenzymes in the oxidation of glycoethers in male and female rats. Toxicology and Applied Pharmacology 1988;150:86-90.

ASH, M. Y ASH, I. Handbook of Food Aditives. Editorial Gower 1995 Primera Edición. Páginas 457, 581, 963.

BALAZS, T., JACKSON, B. AND HITE, M. Nephrotoxicity of Ethylene glycols, Cephalosporins and Diuretics. Monogr. Appl. Toxicol. 1982; 1:487-497.

BAUD F.J., GALLIOT, M. Treatment of ethylene glycol poisoning with intravenous 4-methylpyrazole. 1988;319: 97-100.

BISSONNETTE, J. M., CRONAN, J. Z., RICHARDS, L. L., Placental transfer of water and nonelectrolytes during a single circulatory passage. Amer. J. Physiol. 236, C47-C52; 1979

BLACKBURN, D. M., FOSTER, P.M. D. AND LLOYD. S. C. Correlaton between testicular effects produced *in vivo* and *in vitro* by ethylene glycol monomethyl ether (EGME) and 2-metoxiacetic acid (MAA) in rats. J. Pathol. 145, (NI), 124; 1985.

BLOOD, I. R. Chronic toxicity of ethylene glycol in rat. Food. Cosmet. Toxicol. 1965;3:229-234.

BLOOM, WILLIAM Y FAWCETT D. W. Textbook of Histology. Editorial Philadelphia. 1989. Páginas 304-328.

BLOOMFIELD, M.M. Chemistry and the living organism. Editorial Wiley Inc. U.S.A. 1992 5a. Edición Páginas: 517-521.

BROWING, E. (1965) Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents, Ch. 12 Elsevier New York.

CLAYTON, G. D. Y CLAYTON, F. E. Patty's Industrial and Higiene Toxicol. Editorial New York Wiley. 1991(A) Parte A 4a. Edición. Páginas 87, 88, 89.

CLAYTON, G. D. Y CLAYTON, F. E. Patty's Industrial and Higiene Toxicol. Editorial New York Wiley. 1991(B) Parte B 4a. Edición. Páginas 123, 124.

COLLINS, J. M. HENNES, D. M. Recovery and prolonged oliguria due to ethylene glycol intoxication. Arch. Inter. Med. 1970; 125: 1059-62.

DOE, J. E. SAMUELS, D. M. Comparative aspects of the reproductive toxicology by inhalation in rats of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1983; 69:43-47.

EDER, F. A. Y MC GRATH, C.M. Ethylene glycol poisoning: toxicocinetic and analytical factors affecting laboratory diagnosis. Clinical Chemistry 1998, Vol. 44:1 páginas 168-177.

FDA, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, DHEW. Ethylene oxide, ethylene chlorohydrin and ethylene glycol: Proposed maximum levels of exposure. 1978<sup>a</sup>. Fed. Reg. 43. 27474-27483, June 23.

FOSTER, P.M., CREASY, D. M., FOSTER, J. R. AND GRAY, T. J. Testicular toxicity produced by ethylene glicol monomethyl ethers in the rat. Environ. Health. Perspect. 1984;57:207-217.

GARGAS, M. L., TYLER, T. R., SWEENEY, L. M. A toxicokinetic study of inhales ethylene glycol monomethyl ether (2-ME) and validation of a physiologically based

---

pharmacokinetic model for the pregnant rat and human. Toxicology and Applied Pharmacology. 200;165:53-62.

GARTNER, L.P Y HIATT, J. L. Histología Texto y Atlas. Editorial McGraw Hill Interamericana 1997, 1a. Edición. Páginas 114-136,366-403.

GRANT, D. SULSH, S. Acute toxicity and recovery in the hemopoietic system of rats after treatment with ethylene glycol monomethyl and monobutyl ethers. Toxicol. Appl. Pharmacol.1985;77:187-200.

GREEN, C. E. GORDON, G. R., LIN, E., COHEN, P. M., NOLEN, H. W., PETERS, J. H. AND TYSON, C.A. Comparative Metabolism of Glycoethers in rat and human hepatocytes. Toxicologist. 1989;9(1):239.

GROESENEKEN, D., VEULEMANS, H., MASSCHELEIN, R. AND VAN VLEM, E. Experimental human exposure to ethylene glycol monomethyl ether. Int. Arch. Occup. Environ. Health. 1989; 61:243-247.

GUTMAN, R. A., HAMON, C. B. STRIKER, G. E. Recovery after prolonged oliguria. Arch. Inter. Med. 1970;126:914-5.

HAMPEL, C.A. Y HAWLEY, G.G. The Encyclopedia of Chemistry. Editorial Van Nostrand Reinhold Company. 1973 8a. Edición. Páginas 85, 87, 506-508- 1025-1029.

HARDIN, B. D. Reproductive toxicity of the glycol ethers. Toxicology 1983; 27: 91-102.

HARRY, P., TURCANT A. Efficacy of 4-methylpyrazole in ethylene glycol poisoning: clinical and toxicokinetic aspects. Hum. Exp. Toxicol 1994; 13: 61-4.

HAYS, S. M., ELSWICK, B. A., BLUMENTHAL, G. M. Development of a physiologically based pharmacokinetic model of 2-Methoxyethanol and 2-Methoxyacetic acid disposition in pregnant rats. Toxicology and Applied Pharmacology. 2000;163:67-74.

HOLUM, J. R. Fundamentals of General Organic and Biological Chemistry. 5ª. Edición, Ed. Wiley N. Y. 1994. Página 158.

HORTON, V. L. Y SLEET, R.B. Developmental Phase-Specific and Dose-Related Teratogenic Effects of Ethylene Glycol Monomethyl Ether in CD-1 Mice. *Toxicology and Applied Pharmacology* 80,108-118 (1985).

HOUSE, R. V., LAUER, L.D., MURRAY, M. J. Immunological studies in B6C3F1 mice following exposure to ethylene glycol monomethyl ether and its principal metabolite metoxiacetic acid. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1985; 77:358-62.

IPCS International Programme of Chemical Safety. ENVIRONMENTAL HEALTH CRITERIA 115. 2-Metoxiethanol, 2-Ethoxyethanol and their acetates. World Health Organization, 1990 Philadelphia. pp12-73.

JACOBSEN, D. AND Mc MARTIN, K: E: Methanol and ethylene glycol poisonings, mechanism of toxicity, clinical course, diagnosis and treatment. *Med. Toxicol*, 309-334; 1986.

JACOBSEN, D., HEWLETT, T. P., WEBB, R. BROWN, S. T. Ethylene glycol intoxication: evaluation of kinetics and cristalluria. *Am. J. Med.* 1988;84:145-51.

JULIA, P., FARRÉS, J. AND PARES, X. Caracterización of three isoenzymes of rat alcohol deshydrogenase. *Eur. J. Biochem.* 1987; 162:179-189.

KALF, G. F., POST, G. B., SNYDER, R. Solvent toxicology: Recent advances in the toxicology of benzene, the glycol ethers, and carbon tetrachloride. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1987;27:399-427.

KAWAMOTO, T. Y MATSUNO, K. Effect of ethylene glycol monomethyl ether and diethylene glycol monomethyl ether on hepatic metabolizing enzymes. Toxicology, Vol. 62, 1990 265-274.

LAMB, J.C. Y MARONPOT, R.R. Reproductive and Developmental Toxicity of Ethylene Glycol in the Mouse. Toxicology and Applied Pharmacology, Vol. 81, 1985; 100-112

LARESE, F. F. Y FIORITO, A. Skin absorption in vitro of glycol ethers. Int. Arch. Occup. Environ Health Vol 72; 1999, Páginas 480-484.

LYON, E. S., BORDON, T. A., AND VERMEULEN, C. W. Experimental Oxalate lithiasis produced with Ethylene glycol. Invest. Urol. 1966;4:143-151.

MALY, I. S. AND SASSE, D. Intraacinar profiles of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase activities in human liver. Gastroenterology. 1991;101:1716-1723.

MARSHALL, T. C.; Dose-depend disposition of ethylene glycol in the rat after intravenous administration. J: Toxicol. Environ. Health 10, 397-409; 1982.

MARSHALL, T. C. AND CHENG, Y. S. Deposition and fate of inhaled ethylene glycol vapor and condensation aerosol in the rat. Fundam. Appl. Toxicol.. 3, 175-181; 1983.

MEDINSKY, M. A., SINGH, G., BECHTOLD, W. E. Disposition of three glycol ethers administred in drinking water to male F344/N rats. Toxicology and Applied Pharmacology. 1990;102:443-455.

MILLER, R. R., AYRES, J. A., CALHOUN, L. Comparative short-term inhalation toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether in rats and mice. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1981;61:368-77.

MILLER, R. R., AYRES, J. A., YOUNG, J. Ethylene glycol monomethyl ether. Subchronic vapor study with rats and rabbits. Fundam. Appl. Toxicol. 1983;3:49-54.

MILLER, R. R., HERMANN, E. A. Comparative metabolism and disposition of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether in male rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 67, 229-237; 1983.

MOSS, E. J., THOMAS, L. V. The role of metabolism in 2-methoxyethanol-induced testicular toxicity. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1985;79: 480-489.

NAGANO, K., NAKAYAMA, E., KOYANO, M. Testicular atrophy of mice induced by ethylene glycol mono alkyl ethers. Jpn. J. Ind. Health 1979;21:29-35

NITTER-HAUGE, S. Poisoning with ethylene glycol monomethyl ether. Acta Med. Scand. 188. 1970;188:277-280.

ODDIZ, D. J., ZENICK, H. Male reproductive toxicity and recovery associated with acute ethoxyethanol exposure in rats. J. Toxicol. Environ. Health 1984; 13:763-75.

PARRY, M. F. AND WALLACH, R. Ethylene glycol poisoning. Amer. J. Med. 1974;57:143-150.

PRICE, C.J. Y KIMMEL, C.A. The Developmental Toxicity of Ethylene Glycol in Rats and Mice. Toxicology and Applied Pharmacology Vol. 81, 1985, 113-127.

RIDDICCK, J.A. Y BUNGER, W. B. Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification. Editorial Wiley Interscience. 1986 (Techniques of Chemistry Vol II). 4a. Edición Páginas 2645.

RUBIN, EMANUEL. FARBER, J. F. Essential Pathology. J. B. Lippincott Company. 1990 Philadelphia pp. 330,342,381.



SAAVEDRA, O. D. Y ARTEAGA, M. Preventive Strategies for Living in a Chemical World. Annals of the New York Academy of Sciences. Vol 837. December 26, 1997 Páginas 126-137.

SAAVEDRA, O. D. Y TENA, S. M. Alteraciones Craneofaciales y del Sistema Nervioso Central producidas por Solventes Orgánicos. Estudio experimental en Ratas. Rev. Hospital General Dr. M. Gea González. Vol I No.I Octubre-Diciembre 1998. Páginas 08-15.

SABOURIN, P. J., MEDINSKY, M. A., THURMOND, F., BIRNBAUM, L. S., AND HENDERSON, R. F. Effect of dose on the disposition of methoxy ethanol, ethoxy ethanol administered dermally to male F344/N rats. Fundam. Appl. Toxicol. 1992;19:124-132 [published erratum appears in Fundam. Appl. Toxicol. 1993;20:508-510].

SAX, N.I. Y LEWIS, R. J. Diccionario de Química y Productos Químicos. Hawley. Editorial Omega 1993 7a. Edición. Páginas 427, 428.

SHARP, P. E. LA REGINA, M. C. The Laboratory Rat. Ed. CRC Press. 1998. Páginas 4-14.

SLEET, R. B. Y GREENE J.A., WELSCH, F. Reduction of methoxyethanol (ME)-and methoxyacetic acid (MAA)-induced paw malformations in CD-1 mice by small endogenous carboxylic acids. Teratology 1986;33:45C.

SLEET, R. B. Y GREENE J.A. The teratogenicity and disposition the glycol ether 2-methoxyethanol and their relationship in CD-1 mice. In Approaches to Elucidate Mechanisms in Teratogenesis (F. Welsch, Ed.), pp. 33-57. Hemisphere. Washington, DC; 1987.

SLEET. R. B. Y GREENE J.A. The Relationship of Embriotoxicity to Disposition of 2-Methoxyethanol in Mice. Toxicology and Applied Pharmacology 1988; Vol.93, p.p. 195-207.

SPILLANE, L., ROBERTS, J.R., MEYER, A. E. Multiple cranial nerve deficits after ethylene glycol poisoning. Ann. Emerg. Med. 1991;20:208-210.

TESCHKE, R. AND WIESE, B. Sex-dependency of hepatic alcohol metabolizing enzymes. J. Endocrinol Invest. 1982;5:243-250.

THORNBURG, K: L: AND FABER, J: J: Transfer of hidrophilic molecules by placenta and yolk sac of the guinea pig. Amer. J. Physiol. 233, C111-C124; 1977.

WAHL, A. Y AZAROUAL, N. Poisoning with methanol and ethylene glycol: H NMR spectroscopy and effective clinical tool for diagnosis and quantification. Toxicology Vol 128 April 1998 Páginas 73-81.

WELSCH, F. Reduction of the incidence of 2-metoxiethanol (ME) induced digit malformations by d-glucose. Toxicologist 7, 3<sup>a</sup> ; 1987<sup>a</sup>

WELSCH, F., BLUMENTAL, G. M. AND CONOLLY, R. B. Physiologically Based pharmacocinetic models applicable to organogenesis: Extrapolation between species and potential use in prenatal toxicity risk assessments. Toxicol. Lett. 1995;21:97-102.

WINDHOLZ, M. (1976). The Merck Index: An encyclopedia of chemicals and drugs. 9th de. p. 499 Merck and Co., Rahway, NJ.

[Ethylene glycol/EMERG/topic 177.htm](#)

[www.emedicine.com](http://www.emedicine.com)

[Ethylene glycol](#)

[www.thehea/thConnection.com](http://www.thehea/thConnection.com)

Ethylene Glycol

[www.yahoo.com](http://www.yahoo.com)

<http://physchem.ox.ac.uk/MSDS>

YONEMOTO, I., BROWN, N: A: AND WEBB, M. Effects of dimethoxyethyl phtalate, monometoxy-ethyl phtalate, 2-metoxiethanol and metoxiacetic acid on post implantation rat embryos in culture. Toxicol Lett. 21, 97-102; 1984.

YONG NAM, S.y MOO LEE Y. Pervaporation of ethylene glycol-water mixtures I. Pervaporation performance of surface crosslinked chitosan membranes. Journal of Membrane Science 1999; Vol 153 p.p. 155-162.