
UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS



"ALTERACIONES SOMATOMETRICAS DE RATAS EXPUESTAS A
LA INHALACION DE TOLUENO DURANTE DISTINTOS
PERIODOS DE LA GESTACION".

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
LICENCIADO EN BIOLOGIA
P R E S E N T A
TRINIDAD GARCIA IGLESIAS

GUADALAJARA, JALISCO, FEBRERO 1992



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
FACULTAD DE CIENCIAS

Expediente

Número ...1053/90.....

SRITA. TRINIDAD GARCIA IGLESIAS
P R E S E N T E . -

Manifestamos a usted que con esta fecha ha sido aprobado el tema de Tesis "ALTERACIONES SOMATOMETRICAS EN PRODUCTOS DE RATAS EXPUESTAS A LA - INHALACION DE TOLUENO DURANTE DISTINTOS PERIODOS DE LA GESTACION" para obtener la Licenciatura en Biología.

Al mismo tiempo le informamos que ha sido aceptado como Director de dicha Tesis el M. en C. Joaquin Garcia Estrada.



FACULTAD DE CIENCIAS

EL SECRETARIO

M.V.Z. MIGUEL CARBAJAL SORIA

A T E N T A M E N T E
"PIENSA Y TRABAJA"

Guadalajara Jal., 23 de Julio de 1990

EL DIRECTOR

ING. ADOLFO ESRINOZA DE LOS MONTEROS CARDENAS

c.c.p. El M. en C. Joaquín Garcia Estrada; Director de Tesis.- Pte.
c.c.p. El expediente del alumno

cglr.



Consejo Superior de Investigaciones Científicas
 INSTITUTO CAJAL
 Avenida Doctor Arce, 37. 28002 Madrid, España
 Tel. (91) 585 41 50. Fax (91) 585 41 54

Joaquín García Estrada
 Calle Dr. Arce No. 37
 28002 Madrid España.
 Telefax: (91) 585-41 54

(Llamar al tel: 18 84 29 y preguntar por TRINIDAD GARCIA IGLESIAS).

C. Dr. Carlos Beas Zárate
 Director de la Facultad de Ciencias Biológicas de La Universidad de Guadalajara.
 TELEFAX (07)(52)(36)145973

ATN. H. COMISION DE TESIS

Por este conducto me permito hacer constar que el trabajo de investigación que realizó la P. de Biol. TRINIDAD GARCIA IGLESIAS bajo mi dirección inicial titulado "ALTERACIONES SOMATOMETRICAS EN PROGENIE DE RATAS. EXPUESTAS PRENATALMENTE A SOLVENTES ORGANICOS" ha sido debidamente concluido con base a todos los objetivos originalmente propuestos.

Asimismo, debido a que me encuentro como becario de la U. de G. realizando estudios de Doctorado en Ciencias Biológicas en el Instituto Cajal y la Universidad Complutense de Madrid desde el mes de Septiembre de 1991 y por espacio de tres años, he designado a la M en C. ESTHER ALBARRAN RODRIGUEZ., Profesor-Investigador de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia como Director de tesis en mi ausencia, por lo que la autorizo a realizar cualquier modificación sobre el trabajo antes mencionado y a quien podran dirigirse para cualquier situación administrativa que resulte.

Debido a que existen otros estudiantes de la Facultad de Ciencias Biológicas en la misma situación que la presente, ruego a Uds. designar como Director suplente a la referida Investigadora.

Sin otro particular aprovecho la oportunidad para agradecer anticipadamente las atenciones que tengan a bien brindar al presente.

En Madrid, el 14 de Octubre de 1992.

ATENTAMENTE
 "Piensa y trabaja"

M. en C. Joaquín García Estrada.

17 Feb/92.



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

FACULTAD DE MEDICINA
VETERINARIA Y ZOOTECNIA

Sección

Expediente

Número

M en C. Carlos Beas Zarate
Director de la Facultad de
Ciencias Biológicas de la
Universidad de Guadalajara
P R E S E N T E.

Apreciable Maestro Beas por este conducto me permito informarle que la P. de Biol. TRINIDAD GARCIA IGLESIAS ha concluido satisfactoriamente el trabajo de Tesis titulado: "ALTERACIONES SOMATOMETRICAS DE RATAS EXPUESTAS A LA INHALACION DE TOLUENO DURANTE DISTINTOS PERIODOS DE LA GESTACION", bajo mi dirección.

Por lo anterior solicito a Ud. su autorización a fin de programar la presentación de su exámen de Tesis y Profesional.

Sin otro particular aprovechado esta oportunidad para enviarle un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E
"PIENSA Y TRABAJA"
"AÑO DEL BICENTENARIO"
Guadalajara, Jal., a 24 de Febrero 1992

M en C. Esther Albañán Rodríguez
Investigador Asociado "C" de la
Facultad de Medicina Veterinaria y
Zootecnia.

DEDICATORIAS

A MIS PADRES:

Manuel García Fragoso

Enmerenciana Iglesias Monroy

Con amor y respeto porque tanto debo y que con su ejemplo infundieron en mí el valor de seguir adelante siempre.

A MIS HERMANOS:

Catalina García de Blancas

Evelia García de Rodríguez

Santiago García Iglesias

Ma Librada García de Padilla

Por su ayuda, apoyo y confianza que me brindaron; por todos los momentos que hemos vivido juntos porque somos una verdadera familia.

A MI ESPOSO:

Eduardo Huerta Rivas

Por darme su amor, confianza y respeto, por el apoyo que me impulsan siempre a seguir adelante. Comparto contigo este momento porque esta dicha no es solo mía, es de ambos.

A MIS HIJOS:

Laura Yessenia y Eduardo.

Por su comprensión y paciencia que me brindan al robarles parte de su tiempo para que pueda seguir adelante y así forjarles un futuro mejor.

A LA FAM. HUERTA RIVAS:

Por ofrecerme su ayuda siempre que la necesito.

A MIS COMPAÑERAS Y AMIGAS:

Estela Bastidas y Angélica Anguiano, a ustedes que estuvieron conmigo apoyándome siempre.

A DELIA ROMAN MONTES:

Por tu ayuda y dedicarme parte de tu valioso tiempo.
Gracias Delia, nunca te olvidaré.

A MIS MAESTROS:

Por sus enseñanzas y por su amistad GRACIAS.

AGRADECIMIENTOS

A todas las personas que hicieron posible la realización de este trabajo, por su ayuda desinteresada y amistad, por permitirme vivir un sinfín de experiencias, por alentarme a seguir adelante aún en los momentos más difíciles y trasmitirme su espíritu de superación.

Porque durante todo este tiempo de trabajo en equipo, conocí el verdadero compañerismo y disfruté cosas inolvidables e invaluable. Gracias por los consejos que me brindaron, los cuales me acompañarán a donde quiera que vaya mientras viva.

AGRADECIMIENTOS

AL DR. PEDRO GARZON DE LA MORA

Por su confianza y oportunidad de trabajo, que me brindó.

AL M en C. JOAQUIN GARCIA ESTRADA

Por todas sus enseñanzas, su comprensión y su valiosa amistad.

AL DR. ADOLFO BALLESTEROS GUADARRAMA

Por las facilidades prestadas para la realización de este trabajo, en el Laboratorio de Neurociencias, así como su gran amistad.

AL M.V.Z JACINTO BANUELOS PINEDA

Por su apoyo e increíble paciencia que me brindó para la realización de este trabajo.

A la M en C. ESTHER ALBARRAN RODRIGUEZ

Por su inapreciable ayuda y su amistad.

A la M en C. BLANCA ESTELA BASTIDAS RAMIREZ

Por su apoyo y su invaluable amistad.

A MIS AMIGOS Y COMPANEROS

Del Laboratorio de Investigación, por su amistad y apoyo.

En particular, a todos mis compañeros, amigos, instituciones y personas que hicieron posible mi formación como profesionalista y ser humano.

MUCHAS GRACIAS

ALTERACIONES SOMATOMETRICAS EN PRODUCTOS DE RATAS EXPUESTAS
A LA INHALACION DE TOLUENO DURANTE DISTINTOS PERIODOS DE LA
GESTACION.

Trabajo que presenta la P. de Biol. TRINIDAD GARCIA IGLESIAS
(Código 078273658) para obtener el grado de Licenciatura en
Biología.

DIRECTOR DE TESIS:

M en C Esther Albarrán Rodríguez

ASESORES:

M en C Joaquin García Estrada

M.V.Z Jacinto Bañuelos Pineda

EL PRESENTE TRABAJO SE REALIZO EN EL LABORATORIO DE
NEUROCIENCIAS DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION CIENTIFICA
DE LA FACULTAD DE MEDICINA, CON APOYO FINANCIERO DEL
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION CIENTIFICA Y SUPERACION
ACADEMICA DE LA UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA.

ACUERDO 89/3939/MB01-01/3657.

ALTERACIONES SOMATOMETRICAS EN PRODUCTOS DE RATAS EXPUESTAS
A LA INHALACION DE TOLUENO DURANTE DISTINTOS PERIODOS DE LA
GESTACION.

I N D I C E

Contenido	Paginas
Resumen.....	5
Introducción.....	6
Fundamentos y Antecedentes.....	12
Justificación.....	14
Planteamiento del Problema.....	15
Hipotesis.....	16
Objetivos.....	17
Materiales y Métodos.....	18
Resultados.....	21
Discusión.....	28
Conclusiones.....	31
Referencias Bibliográficas.....	32

RESUMEN

Con el objeto de identificar las alteraciones somatométricas en las progenies de ratas expuestas a tolueno durante la gestación, 20 ratas adultas de la cepa Sprague-dawley de segundo parto, divididas en 4 grupos de 5 animales c/u se sometieron a exposición sub-aguda de vapores de tolueno durante distintas etapas de la gestación: El primer grupo fue expuesto toda la gestación, el segundo grupo a partir del día 8 y el tercero a partir del día 15 de gestación, y un grupo no expuesto (control).

Al nacimiento, 20 y 60 días postnatales se registraron parámetros somatométricos de todos los productos.

Dos crías de cada camada a las diferentes edades se perfundieron vía intracardiaca para obtener canal y vísceras (hígado, riñón y pulmón), los cuales se pesaron en fresco y se deshidrataron en un horno de calor por conveccion a 58°C por un periodo de 24 horas.

Los valores de los parámetros somatométricos revelaron que el grupo expuesto del día 15-21 presentó mayor peso corporal difiriendo del grupo control.

El análisis de peso húmedo y seco de canal y vísceras reveló que el grupo 15-21 presentó edema y crecimiento desproporcionado debido probablemente a la toxicidad del solvente.

Por su parte el grupo 1-21 resultó con escaso desarrollo corporal. Por lo tanto, se puede concluir que la exposición durante la gestación a solventes tales como el tolueno causa alteraciones en el desarrollo corporal y visceral de las crías.

INTRODUCCION.

El tolueno (Metil-benceno, toluol, tonsol o fenilmetano) es un hidrocarburo líquido volátil que tiene olor característico parecido al de las resinas balsámicas, fue descubierto por Pelletier y Walter en 1835 en los productos de la destilación seca de las resinas naturales que contienen ésteres de ácidos toluicos.

Las fuentes industriales más importantes del tolueno son el petróleo y la hulla grasa, este solvente se emplea como materia prima para obtener el explosivo Trinitrotolueno (T.N.T.) y productos químicos intermedios como el ácido benzoico, benzaldehido, los viniltoluenos, las toluidinas y perfumes. También se utiliza como disolvente industrial y componente de la gasolina (1,2).

Los límites de concentración de vapor de tolueno en la atmósfera aceptables para un individuo pueden ser de hasta 200 p.p.m., cantidades mayores pueden provocar mareos, ansiedad, cefalea, fatiga, confusión ó en otros casos nauseas, vómitos y trastornos de equilibrio (3).

La inhalación aguda provoca pérdida de la conciencia, depresión, narcosis e incluso conducta psicópata, el restablecimiento es rápido al suprimir la exposición (4).

En los últimos años los solventes orgánicos

se han introducido como drogas de abuso en nuestro país, este hecho ocupa un lugar principal como problema social y de salud pública (1,5,6).

El tolueno se popularizó como un agente recreativo y psicotrópico al ser inhalado directamente en solución, ó a través de vapores que se desprenden de productos como aerosoles, pinturas y pegamentos. Lo anterior se vió favorecido por la facilidad con que los niños y adolescentes pueden tener acceso a este compuesto, debido a que numerosos adultos lo adquieren en las industrias proveedoras de estos solventes para posteriormente comercializarlo y darle uso ilegal, lo que sumado a su bajo costo lo ha convertido en favorito de los farmacodependientes (7).

Este compuesto es altamente lipofílico, por lo que se concentra mayormente en los tejidos ricos en lípidos como el sistema nervioso central (SNC), cápsulas suprarrenales, tejido celular subcutáneo y mesenterio, entre otros (8).

También tiene afinidad con los componentes lipídicos de la membrana celular (9).

El tolueno se considera más neurotóxico que hepatotóxico debido a que en el cerebro sucede la principal transformación metabólica a ácido benzóico a través de oxidación, y en menor grado a p-cresol por su elevada lipofilidad (9). En el tejido hepático rápidamente se producen metabolitos hidrofílicos como el ácido benzoico, hipúrico, creosol y fenol que se

eliminan fácilmente por la orina. Pequeñas cantidades pueden eliminarse a través de secreciones glandulares como el sudor y la leche (10,11).

La incorporación al organismo sucede por motivos ocupacionales, accidentales, terapéuticos y por intoxicación voluntaria deliberada a través de la inhalación directa, así como la absorción en pequeñas cantidades por piel intacta y por vía intestinal. Una vez que penetra, se une a fosfolípidos sanguíneos; posteriormente se separa de éstos y se deposita en los tejidos que contienen lípidos, a los que penetra fácilmente por difusión desde el lecho capilar sanguíneo (8).

En la industria frecuentemente se utilizan distintos solventes orgánicos, por lo que determinados trabajadores continuamente están expuestos a éstos.

Anteriormente, el principal solvente orgánico de pinturas, lacas y gomas era el benceno; en las pasadas dos décadas el tolueno y n-hexano lo reemplazaron debido a su fácil obtención, como los principales constituyentes orgánicos de numerosos compuestos industriales (1).

Los solventes más utilizados para autointoxicación son compuestos que contienen tolueno, benceno, metanol, acetona y N-hexano (12). También se utilizan sustancias neurocitotóxicas compuestas por

mezclas de solventes con efectos sistémicos diversos. Los efectos tóxicos de los solventes en los sistemas hematopoyético, cardiovascular, renal, respiratorio y en la función hepática no han sido completamente estudiados (7). La acción de los solventes sobre el SNC tampoco está claramente entendida.

La susceptibilidad a los compuestos es individual, pero los efectos tóxicos directos que se observan en el SNC son similares en todos los sujetos expuestos, manifestandose inicialmente con sensación placentera de mareo seguida de depresión central (13).

En estudios donde se analizaron pintores de casas, se evidenció una disminución del débito sanguíneo cerebral y de los procesos oxidativos que se traducen en un detrimento intelectual aún en ausencia de atrofia cerebral (14).

Algunas de las manifestaciones descritas en humanos también se han observado en animales de experimentación después de exposición repetida aguda (14,5).

Los estudios experimentales bajo condiciones controladas de exposición describen sobre todo, efectos sobre el comportamiento y en la actividad motora como son: salivación, polipnea e incoordinación, así como reducción en la ganancia de peso corporal (14,15).

A nivel neuroquímico se afecta la concentración de

monoaminas y catecolaminas. Puede producirse incremento de algunos aminoácidos cerebrales como P y M tiramina (14,11,16,17).

En el espacio intracitoplásmico los solventes producen trastornos en las estructuras lipídicas de las crestas mitocondriales, sobre las que provoca inhibición de la cadena respiratoria y de la fosforilación oxidativa, por lo que puede alterarse la neurotransmisión a nivel de síntesis y liberación de compuestos (8,17).

En las últimas décadas se determinó que los solventes orgánicos provocan embriotoxicidad, los productos son más susceptibles al efecto lipolítico por la inmadurez de su SNC, y las lesiones se reflejan posteriormente en un deficiente desarrollo físico y mental (8,18,19,20).

Cuando la exposición sucede durante el periodo postnatal temprano los solventes pueden interferir con el desarrollo de las estructuras nerviosas córticales y subcorticales que intervienen en actividades como el nado y la locomoción (cerebelo, pedúnculos cerebelosos y áreas motoras encefálicas) (21), que sufren aceleración de su desarrollo en esta etapa. El uso crónico de éstos después del nacimiento causa lesiones en cerebro, médula ósea, hígado y riñón (22). La fisiopatología exacta del mecanismo de producción de lesiones por solventes orgánicos en órganos inmaduros aún no está bien definida (23,24).

En la actividad desintoxicante interviene la enzima hepática citocromo P-450 cuya síntesis se estimula por el incremento de P-cloro-N-metilanilina hepática (25,26).

En productos de madres que inhalaron grandes cantidades de tolueno puro durante el embarazo se encontró microcefalia, anencefalia, dislalia, disfunción del SNC, menor perímetro cráneo-facial, miembros anormales y retraso en el desarrollo corporal. Otras alteraciones fenotípicas fueron; fisura palpebral corta, ojos profundos, micrognancia, diámetro bifrontal estrecho y anomalías leves de los dedos (18,19).

Por la exposición aguda de ratas preñadas a solventes orgánicos se observó incoordinación, salivación, ataxia y polipnea, los animales se recuperaron inmediatamente después de la exposición. Al realizar el estudio posterior de la progenie, se presentó una mortalidad del 20% de las expuestas al thinner y un 59% en los productos de madres expuestas al aguarras. En el estudio histológico del cerebelo se identificó retardo en la maduración (27-29).

Debido a que son poco conocidas las alteraciones en el desarrollo corporal por la exposición prenatal a tolueno, se realizó el presente estudio cuyo objeto fue exponer, de manera controlada, a ratas gestantes por distintos períodos de tiempo, con el propósito de analizar las alteraciones morfométricas que resultan en la progenie.

FUNDAMENTOS Y ANTECEDENTES.

El tolueno y otras sustancias que lo contienen han sido preferidos por los adictos a las drogas. La inhalación de tolueno puro y pegamentos tiende a ser más frecuente en las últimas tres décadas, estas sustancias se han popularizado como agentes recreativos psicotrópicos de inhalación directa y provocan neurotoxicidad con el uso crónico con degeneración cerebral, atrofia cortical cerebral y cerebelar y efectos sobre la actividad intelectual. Los efectos tóxicos también se manifiestan en otros órganos como el hígado, riñones y corazón. Se llega ocasionalmente a producir la muerte repentina por arritmias cardíacas (5,6,13).

En otro reporte sobre la inhalación crónica de tolueno se describen ataxia cerebelar, encefalopatía irreversible, atrofia óptica con anomalías en la respuesta visual, pérdida sensorial del oído y debilitamiento muscular asociado con imbalance electrolítico (22,14,30).

En un estudio realizado en ratas que fueron expuestas a la inhalación de thinner y/o aguarrás en el último tercio de la gestación, se observó un 20 y 59% de mortalidad neonatal respectivamente, sin que se afectara el número de crías al nacimiento debido a que la exposición se realizó en una etapa avanzada de la

gestación. Por lo que respecta a las crías sobrevivientes éstas registraron disminución del peso corporal (27,15).

Por lo anteriormente señalado, la inhalación de vapores de tolueno ofrece el mayor grado de alteración en las funciones del SNC que otros solventes, es de bajo costo y es de fácil obtención.

Además su posesión y uso tienen pocas regulaciones legales y desafortunadamente la mayoría de los adictos al tolueno no manifiestan toxicidad sistémica o neurológica durante el tiempo necesario para el desarrollo de dependencia; es por eso que cuando estos efectos son observables en el individuo, la farmacodependencia ya está establecida.

JUSTIFICACION.

Actualmente existe una adicción creciente a la inhalación de solventes, entre éstos encontramos al tolueno y sustancias que lo contienen. Además de la intoxicación voluntaria al tolueno existen otras formas de exposición como la ocupacional, ya que en la industria este compuesto se utiliza frecuentemente. Los efectos que resultan por la exposición a tolueno ocasionan un grave problema de salud pública por sus consecuencias nocivas en órganos de perfusión y en la actividad cerebral normal de los individuos.

Por otra parte, existen pocos estudios acerca de los efectos del tolueno en el desarrollo intrauterino músculo-esquelético, hígado, riñones y pulmones de los productos de madres expuestas en distintas etapas de la gestación, por esta razón, el principal objetivo del presente trabajo fue determinar en ratas, las alteraciones somatométricas y el desarrollo de los órganos descritos, al nacimiento, 20 y 60 días de edad, como consecuencia de la exposición prenatal a este solvente. Para ésto, se utilizó un modelo experimental animal que permite identificar la distinta vulnerabilidad de los productos según su estadio de desarrollo prenatal.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Debido al amplio uso industrial del tolueno y por el abuso de éste para intoxicación voluntaria recreativa aguda o crónica, se producen daños de severidad variable en sujetos jóvenes, adultos y productos durante su crecimiento intrauterino. Por su elevada lipofilicidad, los solventes atraviesan la barrera hematoplacentaria y se depositan en órganos que contienen lípidos.

La exposición prolongada de hembras gestantes a solventes ocasiona daños a sus productos. Los efectos son más severos cuando la exposición sucede durante la etapa de máxima aceleración de desarrollo fetal. Lo anterior, se debe a la disminución en los niveles normales de oxígeno en la sangre materna y a las alteraciones que los solventes provocan en la presencia de nutrientes en ésta. Por esta razón, los principales órganos de perfusión resultan afectados en distinta forma, según su estado de desarrollo en el momento en que se inicia la exposición, y los daños son permanentes o reversibles dependiendo de lo anterior y de las condiciones socio económicas y nutricionales en que se crían los individuos durante su vida postnatal.

HIPOTESIS.

La inhalación repetida de tolueno por ratas gestantes afecta el crecimiento corporal de sus productos y la severidad de las alteraciones dependerá del estado de desarrollo prenatal de los mismos al inicio de la exposición.

OBJETIVO GENERAL.

Quantificar los trastornos del desarrollo corporal en la progenie de ratas expuestas a tolueno en distintos estadios de la gestación.

OBJETIVOS PARTICULARES.

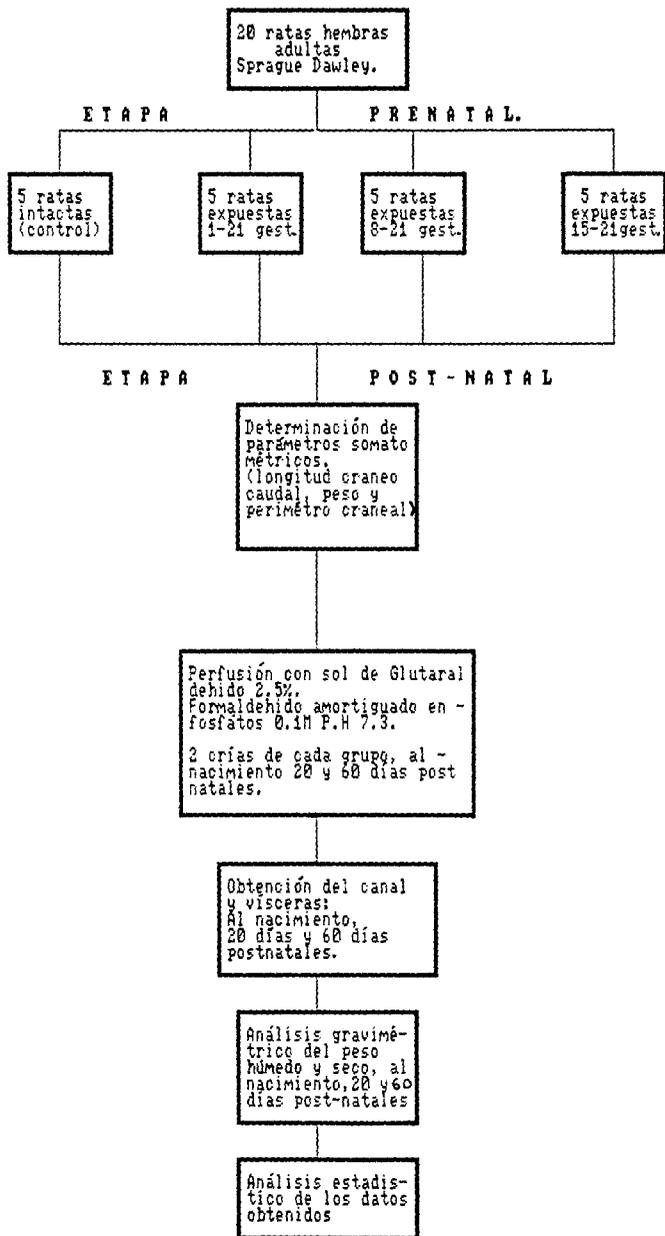
1.- Determinar las alteraciones somatométricas de los animales controles y experimentales (peso, longitud cráneo-caudal, perímetro craneal).

2.- Analizar las modificaciones en el peso húmedo y seco del canal de los productos experimentales y control.

3.- Registrar el peso seco de hígado, riñones y pulmones en las crías control y experimentales al nacimiento y a los días 20 y 60 postnatales.

4.- Describir las variaciones en los parámetros morfométricos de las progenes al nacimiento, 20 y 60 días postnatales.

MODELO EXPERIMENTAL



MATERIALES Y METODOS.

Se utilizaron 20 ratas albinas Sprague-Dawley del segundo parto de alrededor de 260 gr de peso, alimentadas con dieta balanceada para roedores y agua "ad-libitum" con ciclos de 12 hr luz-12 hr oscuridad. Se determinó la etapa de estro de todas las hembras mediante citología exfoliativa vaginal y se permitió el apareamiento de un macho con tres hembras durante una noche, posteriormente se estableció el primer día gestacional por la identificación de espermatozoides en el moco vaginal.

Con las ratas gestantes se formaron 4 grupos de 5 ratas; y GRUPO testigo. Sin manejo y sin exposición a vapores de Tolueno.

GRUPO I .Exposición a vapores de tolueno toda la gestación desde el día 1 al 21 día gestacional.

GRUPO II. Exposición a vapores de tolueno el 2do y 3er tercio de la gestación a partir del día 8 al 21.

GRUPO III. Exposición a los vapores de tolueno durante el 3er. tercio de la gestación desde el día 15 al 21 gestacional.

La exposición se llevo a cabo mediante el uso de una cámara de cristal con capacidad de 37 lts. de 50cm x 25cm x 30 cm con dos orificios laterales, en esta se introdujeron 2 recipientes de cristal conteniendo 300 ml del solvente, durante 30 min. antes de iniciar la exposición,

posteriormente se introdujeron dos ratas a las que se les permitió la entrada de aire a través de los orificios laterales. La exposición se realizó durante 10 min 2 veces al día con un intervalo de 8 hrs entre cada exposición.

Al momento del parto se registró el número de crías por rata y se pesaron por separado, se midió su longitud cráneo-caudal y el perímetro craneal. Se ajustaron las camadas a 8 crías por rata. Al nacimiento, 20 y 60 días de edad se seleccionaron 2 crías por grupo al azar para perfundirlos por vía intracardiaca, luego de lo cual se separó la canal (masa musculoesqueletica desprovista de cabeza, extremidades, piel y vísceras). Además de las vísceras (hígado, riñones y pulmones).

Para la perfusión, los animales se anestesiaron profundamente con cloroformo, se realizó una toracotomía para exponer el corazón y se introdujo en el ventrículo izquierdo una aguja biselada corta calibre 23, para inmediatamente después, seccionar la aurícula derecha y hacer pasar una solución lavadora inicial de Ringer-Krebs con procaina (1g/l de sol.) y heparina 1,000 U.I. a 37°C, pH de 7.3, 0.1 M y 283 mosm/l durante 4 min., enseguida se introdujo una solución fijadora de glutaraldehído: 2.5% y formadehído al 1% amortiguados en fosfatos al 0.1 M, pH 7.3 y 583 mosm/l durante 8 min. (31)

Una vez perfundidos los animales, se procedió a la obtención del canal y las vísceras, hígado, riñones y pulmones de las ratas seleccionadas y se registró el peso

húmedo. Todo este material se deshidrato y se pesó (peso seco) en un horno de calor por convección a 58°C, por un periodo de 24 horas. Los datos obtenidos se analizaron por el método estadístico de varianza simple, y prueba de Duncan a un ($P < 0.05$) (32).

RESULTADOS

Durante los primeros días de exposición las ratas se rehusaban a entrar a la cámara, después de tres o cuatro días ya no oponían resistencia por lo que no se produjo "estrés" como resultado de la manipulación. Una vez dentro de la cámara las ratas caminaban en círculos alrededor del recipiente que contenía el Tolueno y se paraban constantemente sobre sus extremidades posteriores para alcanzar con la nariz los orificios de ventilación de la cámara, asimismo, efectuaban movimientos de acicalamiento y se tocaban la nariz y los ojos.

La micción y la defecación sucedieron frecuentemente durante los primeros 5 minutos de la exposición en que los animales se mostraban bastante intranquilos. Posteriormente, se redujo la actividad locomotora y la mayoría de los animales se encontraban quietos.

En ningún momento se manifestaron signos de asfixia, ni pérdida de la conciencia, tampoco se produjeron enfermedades respiratorias durante el periodo experimental. Al finalizar los 10 min. de exposición las ratas tenían flacidez muscular y algunas eran incapaces de sostenerse por sí mismas y cuando se levantaban mostraban marcha tambaleante. Después de los primeros 30 min. post-exposición, las ratas se habían recuperado casi completamente. La exposición a tolueno no redujo el consumo de alimento en ninguno de los grupos

experimentales por esta razón, se mantuvo un incremento normal en el peso de los animales durante toda la etapa de gestación.

El número de crias nacidas por rata fue semejante al de las hembras control y las experimentales. Al momento del parto no se observaron distosias maternas; sin embargo, se produjeron muertes durante el nacimiento en el grupo de animales expuesto a partir del último tercio de la gestación (Cuadro 14), esta mortalidad no difirió en forma significativa con la encontrada en el grupo control. Las crias que murieron del grupo expuesto el último tercio de la gestación nacieron de bajo peso y con menor tamaño que el resto de la progenie experimental y control, al abrir cavidad abdominal se encontró licuefacción de las vísceras abdominales y torácicas. Por esto no fue posible distinguir otras alteraciones anatómicas en los órganos que pudieran relacionarse con el solvente; sin embargo, se apreció que la columna vertebral presentaba malformación.

PARAMETROS SOMATOMETRICOS

LONGITUD CRANEOCAUDAL (LCC).

Las crías del grupo experimental E3 mantuvieron un promedio mas alto de L.C.C que el control y experimentales en las diferentes edades de estudio, la prueba reveló significancia de este grupo respecto del control al nacimiento y a los 20 dias de edad ($P<0.05$) (Cuadro 2).

PESO CORPORAL.

El grupo experimental E3 presentó el promedio más alto al nacimiento y a los 20 dias, solo al nacimiento se encontro diferencia significativa de este grupo respecto del control ($P<0.05$) (Cuadro 2).

Sin embargo a los 60 dias los grupos E1 y E2 presentaron promedios menores que el control con diferencia significativa ($P<0.05$) (Cuadro 2).

PERIMETRO CRANEAL

Al nacimiento todos los grupos experimentales tuvieron menor perimetro craneal que el grupo control con diferencia significativa en el grupo E1 respecto del control.

A los 20 días no se observaron diferencias en el perímetro craneal de las crías experimentales y las no expuestas, sin embargo a los 60 días de edad los grupos expuestos fueron significativamente menores que el grupo control.

ANÁLISIS DE PESO HUMEDO Y SECO

CANAL

Recién nacidos: En peso húmedo el mayor promedio lo presentaron los grupos experimentales E1 y E3, difiriendo significativamente del grupo control y el grupo E2 ($P < 0.05$) (cuadro 3).

En peso seco todos los grupos expuestos mostraron un menor promedio que el grupo control con diferencia significativa ($P < 0.05$) (cuadro 3).

20 días de edad: El grupo experimental E1 presentó el mayor promedio de peso húmedo, difiriendo significativamente del grupo control y E2. De igual manera en peso seco el grupo E1 mantuvo el promedio significativamente más alto que todos los demás grupos ($P < 0.05$) (cuadro 3).

60 días postnatales: En peso húmedo, el grupo E2, presentó un mayor peso promedio con diferencia significativa respecto del control y E2. En peso seco el mayor promedio se encontró en el grupo E2 que difirió significativamente solo con el grupo E3.

HIGADO.

El peso húmedo del hígado de las crías recién nacidas de los grupos experimentales se observó más alto que las del grupo control pero solo el grupo E3, presentó significancia ($P < 0.05$) (cuadro 4). En peso seco todos los grupos experimentales mantuvieron sus pesos elevados difiriendo del grupo control ($P < 0.05$) (cuadro 4).

A los 20 días de edad el peso húmedo de los grupos E2 y E3 mantuvieron su promedio mayor que el grupo control difiriendo significativamente de este y del grupo E1 ($P < 0.05$) (cuadro 4). En peso seco el grupo E3 se mantuvo por arriba de los demás grupos en forma significativa.

A los 60 días postnatales el peso húmedo del hígado del grupo E3 presentó un promedio significativamente mayor que el grupo control y experimentales restantes ($P < 0.05$) (cuadro 4). En peso seco todos los grupos experimentales presentaron mayor promedio que el control difiriendo significativamente de este (cuadro 4).

RIÑONES

En el análisis en peso húmedo de riñones de las ratas al nacimiento se encontró que el grupo E3 presentó un promedio más alto que el grupo control y experimentales, los otros dos grupos de estudio presentaron promedios por debajo del control, sin embargo no se encontró diferencia significativa en ninguno de los grupos (cuadro 5). Al deshidratar las

muestras los grupos experimentales presentaron promedios menores que el control difiriendo de este solo los grupos E1 y E3 ($P < 0.05$) (Cuadro 5).

A los 20 días de edad el peso húmedo del grupo E1 presentó el menor promedio difiriendo significativamente del grupo control y experimentales, por su parte los grupos E2 y E3 tuvieron un promedio mayor, lo cual resultó estadísticamente significativo ($P < 0.05$) (cuadro 5). En el análisis de peso seco los grupos experimentales presentaron un mayor promedio en comparación con el grupo control, con diferencia significativa ($P > 0.05$) (Cuadro 5).

A los 60 días en peso húmedo solo el grupo E3 difirió del control presentando un promedio mas alto ($P < 0.05$) (Cuadro 5). En peso seco no hubo diferencia significativa de los grupos experimentales respecto al grupo control a pesar de que el grupo E3 mantuvo el promedio más alto.

PULMONES

Al nacimiento el peso húmedo de los grupos experimentales se observó similar al del control, en esta misma edad el peso seco de los grupos expuestos fue menor que el del grupo control, solo difirió en forma significativa en los grupos E1 y E3 ($P < 0.05$) (Cuadro 6).

A los 20 días los grupos E2 y E3 mantuvieron un mayor promedio que los otros dos grupos con diferencia significativa ($P < 0.05$) (Cuadro 6). Esta misma relación se

mantuvo al deshidratar las muestras sin embargo no resultó significativa.

A los 60 días el mayor promedio se mantuvo en los grupos E2 y E3 con significancia, en peso seco se observó que en los grupos experimentales persistió el mayor promedio pero solo fue significativo en el grupo E3 ($P < 0.05$). (Cuadro 6).

GRUPO	No. MADRES	No. de PROD.	X	MORT. X
C	5	50	10.4	2.8
E1	5	38	9.1	1.3
E2	5	55	11.0	0.0
E3	5	54	10.2	14.3

CUADRO 1

C=control.

E1= Exposición toda la gestación.

E2= Exposición últimos dos tercios de la gestación

E3= Exposición últimos tercio de la gestación

X= Promedio.

Cuadro 1. Analisis de productos nacidos, promedio e indice de mortalidad.

PARAMETROS SOMATOMETRICOS
 EDAD (DIAS)

Gpo	n	1				20				60			
		X	± D.E	C.V (%)	n	X	± D.E	CV (%)	n	X	± D.E	CV (%)	
Longitud	C	6.63 a	0.45	6.78	110	15.32 a	1.50	9.79	110	34.07 a	2.04	5.98	
Craneo-	E1	5.53 b	0.27	4.13	110	16.21 ab	0.84	5.15	110	33.50 a	0.46	1.36	
Caudal	E2	6.48 ab	0.39	5.01	110	16.44 ab	1.20	7.29	110	33.18 a	1.78	5.38	
	E3	6.31 c	0.38	5.58	110	17.09 b	1.45	8.48	110	32.66 a	2.92	8.69	
	C	6.19 a	0.90	14.53	110	33.64 a	7.14	21.27	110	153.64 a	22.70	11.72	
Peso	E1	5.27 ab	0.71	11.32	110	37.64 a	3.94	9.27	110	136.00 b	2.00	1.45	
Corporal	E2	5.41 ab	0.71	11.07	110	37.59 a	7.37	19.60	110	159.08 b	19.02	10.66	
	E3	6.80 b	1.02	15.00	110	35.66 a	8.38	21.66	110	176.41 a	23.42	13.61	
	C	9.33 a	0.62	6.60	110	15.66 a	0.83	4.82	110	19.58 a	1.78	9.09	
Perimetro	E1	8.97 b	0.61	6.80	110	15.54 a	0.60	3.86	110	16.65 b	0.67	4.04	
Craneal	E2	9.19 ab	0.56	6.42	110	15.46 a	0.82	5.38	110	18.56 b	1.32	7.11	
	E3	9.33 a	0.60	5.43	110	15.00 a	1.28	8.00	110	17.94 b	1.52	8.49	

CUADRO 2

literales diferentes indican diferencia significativa entre los grupos experimentales (P<0.05)

- C=Control
- E1=Exposición toda la gestación (1-21)
- E2= Exposición últimos dos tercios de la gestación (8-21)
- E3= Exposición último tercio de la gestación (15-21)

X=Media
 D.E ±= Desviación. estandar
 C.V(X)= Coeficiente de Variación

CUADRO 2. Parametros somatometricos en peso, longitud craneo-caudal y perimetro craneal.

CANAL

		PESO HUMEDO			PESO SECO		
		RECIBIEN			NACIDOS		
[Espol_n]	X	D.E ±	C.V(%)	X	D.E ±	C.V(%)	
EC	101	1.864 a	0.33	17.70	0.744 a	0.12	0.16
E1	101	2.306 b	0.24	16.40	0.420 b	0.169	37.20
E2	101	1.306 a	0.42	23.25	0.425 b	0.061	14.11
E3	101	2.312 b	0.28	16.42	0.488 b	0.093	18.44
20 D I A S							
[Espol_n]	X	D.E ±	C.V(%)	X	D.E ±	C.V(%)	
EC	101	13.255 a	2.47	18.53	3.084 a	0.40	12.87
E1	101	15.430 b	2.31	15.23	4.373 b	1.05	24.01
E2	101	12.113 a	2.46	18.76	2.975 a	0.94	31.59
E3	101	14.150 ab	4.34	32.08	2.947 a	1.31	53.79
60 D I A S							
[Espol_n]	X	D.E ±	C.V(%)	X	D.E ±	C.V(%)	
EC	101	70.122 a	5.46	10.93	23.815 ab	4.27	17.42
E1	101	73.602 ab	13.50	18.29	20.370 a	1.36	6.67
E2	101	84.050 b	13.79	16.40	24.250 a	5.97	28.32
E3	101	72.541 a	15.75	21.71	22.451 b	4.75	

CUADRO 3

Liberales diferentes indican diferencia significativa de $P < (0.05)$.

X= media

D.E ± Desviación estandar

C.V (%) Coeficiente de Variación

C= CONTROL

E1= Exposición toda la gestación (1-21)

E2=Exposición últimos dos tercios de la gestación (8-21)

E3=Exposición último tercio de la gestación (15-21)

CUADRO 3. Analisis de peso humedo y seco en las diferentes edades experimentales.

PESO HUMEDO Y SECO

HIGADO

PESO HUMEDO				PESO SECO			
GRUPO	n	RECIBEN		NACIDOS			
		X	D.E ±	C.V (%)	X	D.E ±	C.V (%)
IC	110	0.333 a	0.37	21.02	0.065 a	0.01	1.53
IE1	110	0.436 ab	0.3	66.80	0.079 b	0.06	75.34
IE2	110	0.388 ab	0.13	33.45	0.119 b	0.02	16.80
IE3	110	0.525 b	0.21	40.00	0.156 b	0.03	18.86
20				D I A S			
		X	D.E ±	C.V (%)	X	D.E ±	C.V (%)
IC	110	1.430 a	0.28	19.55	0.240 a	0.05	20.83
IE1	110	1.224 a	1.13	42.31	0.305 a	0.28	78.02
IE2	110	2.975 b	1.50	56.42	0.331 a	0.07	18.37
IE3	110	2.010 b	0.79	39.30	0.620 b	0.15	24.82
60				D I A S			
		X	D.E ±	C.V (%)	X	D.E ±	C.V (%)
IC	110	4.810 a	1.08	22.45	0.115 a	0.10	89.49
IE1	110	3.340 a	2.74	82.08	0.850 b	0.73	82.33
IE2	110	3.350 a	1.21	36.17	1.132 b	0.50	50.90
IE3	110	7.694 b	2.17	28.20	0.968 b	0.45	45.62

(CUADRO 4)

Literales diferentes indican diferencia significativa de $(P < 0.05)$.

n= Número de muestras

X= Media

D.E ±= Desviación estándar

C.V(%)= Coeficiente de variación

C= grupo control

E1= Exposición toda la gestación (1-21)

E2= Exposición dos últimos tercios de la gestación (8-21)

E3= Exposición último tercio de la gestación.

CUADRO 4. Analisis, peso humedo y seco en Higado en las diferentes edades experimentales.

PESO HUMEDO Y SECO

RIÑONES

PESO HUMEDO					PESO SECO		
GRUPO	n	RECIBEN			NACIDOS		
		X	D.E ±	C.V (%)	X	D.E ±	C.V (%)
C	110	0.390 a	0.06	20.59	0.213 a	0.06	28.15
E1	110	0.215 a	0.16	74.07	0.041 b	0.03	73.17
E2	110	0.255 a	0.14	54.53	0.125 a	0.04	32.00
E3	110	0.394 a	0.08	20.30	0.182 c	0.48	61.38
20					D I A S		
		X	D.E ±	C.V (%)	X	D.E ±	C.V (%)
C	110	0.810 a	0.11	13.58	0.097 a	0.03	30.92
E1	110	0.551 b	0.47	91.97	0.156 bc	0.04	25.64
E2	110	2.094 c	1.69	80.22	0.156 b	0.04	25.64
E3	110	1.240 c	0.32	25.60	0.305 c	0.07	22.95
60					D I A S		
		X	D.E ±	C.V (%)	X	D.E ±	C.V (%)
C	110	2.126 a	0.33	10.34	0.730 ab	0.19	26.02
E1	110	1.380 a	1.19	86.23	0.782 a	0.48	61.38
E2	110	3.356 ab	1.21	36.17	0.732 a	0.48	61.38
E3	110	3.550 b	1.42	40.00	1.075 ab	0.44	40.93

(CUADRO 5)

Letrales diferentes indican diferencia significativa de (P<0.05).

n=Número de muestras.

X= Media

D.E ±= Desviación estandar

C.V(%)= Coeficiente de variación

C= grupo control

E1= Exposición toda la gestación (1-21)

E2= Exposición dos últimos tercios de la gestación (0-21)

E3= Exposición último tercio de la gestación.

CUADRO 5. Analisis, peso húmedo y seco en riñones en las diferentes edades experimentales.

PESO HUMEDO Y SECO

PULMONES

PESO HUMEDO				PESO SECO				
GRUPO	EXPOSICIÓN			NACIDOS				
		X	D.E ±	C.V (Z)		X	D.E ±	C.V (Z)
IC	110	0.196 a	0.05	25.51	0.133 a	0.13	37.74	
E1	110	0.173 a	0.11	63.58	0.076 b	0.07		
E2	110	0.238 a	0.09	37.81	0.100 a	0.05	50.00	
E3	110	0.275 a	0.16	56.18	0.072 b	0.04	55.50	
20				D I A S				
		X	D.E ±	C.V (Z)		X	D.E ±	C.V (Z)
IC	110	0.740 a	0.23	31.08	0.063 a	0.02	31.76	
E1	110	0.566 a	0.54	95.07	0.111 a	0.09	81.06	
E2	110	1.700 b	1.41	82.94	0.125 a	0.05	40.00	
E3	110	1.230 b	0.99	46.13	0.205 a	0.07	26.00	
60				D I A S				
		X	D.E ±	C.V (Z)		X	D.E ±	C.V (Z)
IC	110	1.581 a	0.49	30.99	0.320 a	0.06	18.75	
E1	110	1.920 a	1.85	95.35	0.220 a	0.19	96.36	
E2	110	2.550 b	1.29	35.56	0.342 a	0.04	11.69	
E3	110	4.325 b	0.68	19.72	0.439 b	0.14	51.89	

(CUADRO 6)

Literales diferentes indican diferencia significativa de ($P < 0.05$).

n= Número de muestras.

X= Media

D.E ±= Desviación estándar

C.V(Z)= Coeficiente de variación

C= grupo control

E1= Exposición toda la gestación (1-21)

E2= Exposición dos últimos tercios de la gestación (6-21)

E3= Exposición último tercio de la gestación.

CUADRO 6. Analisis, peso húmedo y seco en Pulmones en las diferentes edades experimentales.

DISCUSION

Durante el estudio las hembras gestantes mantuvieron su consumo normal de alimento lo cual favoreció un proceso de gestación normal, solo al inicio de los experimentos se presentó "estres" después de exposiciones repetidas las ratas se resistían a ingresar a la cámara.

El aumento en la actividad motora durante la exposición y el relajamiento posterior observado en los animales experimentales se debió a que el solvente alteró la concentración de monoaminas y catecolaminas cerebral, este efecto se ha visto con anterioridad en ratas expuestas a dosis agudas de tolueno (17). Otros autores explican el aumento en la locomoción de los animales expuestos como un efecto del tolueno puro y el relajamiento subsecuente como efecto de los metabolitos producto del solvente (33).

Debido a que nuestro modelo no fue muy lesivo no se produjeron abortos ni reabsorciones embrionarias, sin embargo se produjeron muertes postnatales en algunas de las crías del grupo expuesto a partir del día 15 al 21 de la gestación, esta mortalidad no pudo relacionarse directamente con el solvente como un efecto-causa. Las crías muertas nacieron con bajo peso y malformación en la columna vertebral, en cavidad abdominal se identificó licuefacción de las vísceras, por lo que no se pudo establecer la causa de muerte. Sin embargo existen estudios en niños de madres

expuestas a solventes orgánicos durante el embarazo que nacieron con bajo peso, deformidades de los miembros y cara así como retardo en el desarrollo intelectual (19)

Los parámetros somatométricos de los animales expuestos no revelaron lesiones evidentes por efecto del solvente, pero en general se observó que el grupo 1-21 mostró el menor tamaño probablemente por inhibición en la síntesis de proteínas causadas por el solvente (19).

Por otra parte las crías expuestas durante el último tercio de la gestación revelaron mayor peso y menor perímetro craneal, al parecer el tolueno afectó el equilibrio hidrostático intravascular (8) lo que permitió la retención de líquidos dando como resultado el sobrepeso corporal observado. Además probablemente debido a una sobre extensión de la columna vertebral causada por la teratogenicidad del solvente (19) este grupo presentó una mayor longitud cráneo-caudal.

En el análisis de pesos en fresco y seco se encontró que hubo retención de líquidos en la masa musculoesquelética de los grupos expuestos, ya que estos presentaron los pesos húmedos más altos que el control, y pesos menores que este al deshidratar la canal de los grupos experimentales.

En hígado se encontró crecimiento desproporcionado en todas las edades de este grupo ya que los pesos más altos persistieron aún después de la deshidratación. En estudios histopatológicos experimentales realizados con ratas

sometidas a inhalación de solventes se determinó la existencia de degeneración vacuolar (12), lo cual parece deberse a la hiperactividad a que se ve sometido el hígado, puesto que el principal órgano encargado de la depuración de sustancias tóxicas tales como el tolueno (34).

En riñones y pulmones se encontro edema y crecimiento desproporcionado sin que se pueda precisar en cual etapa existio más suceptibilidad a los efectos del solvente.

CONCLUSIONES

- 1.- Se observo tolerancia en los animales experimentales a los efectos del solvente en relación directa con el tiempo de exposición.
- 2.- A niveles de exposición sub-aguda no se altera el número de crias por parto.
- 3.- Se manifestó edema corporal por efecto del solvente asi como extensión en la columna vertebral en las crias expuestas durante el último tercio de la gestación.
- 4.- En la canal de las crias expuestas durante toda la gestación se presentó edema y menor desarrollo musculoesqueletico.
- 5.- Los grupos mas afectados fueron los grupos expuestos toda la gestación y el último tercio de la gestación.
- 6.- En visceras se observó crecimiento desproporcionado y edema, probablemente debido a la exposición del solvente.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.- Escobar A., Aruffo C., Jiménez G. (1984) Efecto neurotóxico de los disolventes industriales y otros compuestos. Boletín de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas. Vol. 5. No. 3. 4-6.
- 2.- Raymon E. K., Donald F. D. (1965) Enciclopedia de Tecnología Química. Primera Edición. Tomo XV. 540-551.
- 3.-Lindstrom K., Wickstrom, G. (1983) Physiological function changes among maintenance house painters exposed to low levels of organic solvent mixtures. Acta. Psychiat Scand., 67: 81-91
- 4.- Dick R.B., James V. S., Robert W., Mary B. H., Bobloy J. T., Taylor B., T., Vern P. A. (1984) By acute exposure to toluene and metil-etil-ketona in performance psychomotor. Int. Arch. Occup. Environ. Health., 54: 91-110
- 5.- Lazar R. B., Ho S. V., Melen O., Daghestani A. M. (1983) Multifocal central nervous system damage caused by toluene abuse. Neurology, 4: 1337-40.
- 6.- Juntunen J., Hernberg S., Eistiola. P., Hupli, V. (1980) Exposure to industrial solvents and brain atrophy. Eur. Neurol., 19: 366-375.
- 7.- Hannen H., Seppalainen A.M., Liira J. (1985) Occupational exposure to toluene: neurotoxic effects with

special emphasis on drinking habits. Int. Arch Occup Environ Health, 56: 31-40.

8.-Stumph M.J., Weir W.F., Noall, M.W. (1985) Comparison of blood and brain toluene concentrations and circulating triglyceride levels resulting from acute and repeated exposures in rats. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 46: 224-250.

9.- Chism J.P., Turner M.J. Jr., Rickert D.E. (1984) The metabolism and excretion of mononitrotoluenes by Fisher 344 rats. Drug. Metab. Dispos., 12: 596-602.

10.-Savolainen H., Pfaffli P. (1978) Effects of long-term turpentine inhalation on rat brain metabolism. Chem. Biol. Interactions, 6: 133-38.

11.- Brukner J.V., Peterson R. G. E. (1981) Evaluation of toluene and acetone inhalant abuse: Pharmacology and pharmacodynamics. Toxicol. Appl. Pharmacol., 61: 27-38.

12.-Press M.D., H.P.M (1967) Physiologic effects and community control Measures for intoxication from intentional inhalation of organic solvent. Pediatrics., 39: 451-461.

13.- Axelson D., H., Hogstedt C. (1976). Neuropsychiatric ill-health in workers exposed to solvents. A case control study. Lakartidningen., 73: 322-325.

14.- Schikler K.N., Seitz K., Raice J.F., Strader T. (1982) Solvent abuse associated cortical atrophy. Journal of adolescent Health Care 3: 37-39.

15.- Rodriguez Segura A. Efectos de la exposición materna a

thinner o agarrás al final de la gestación sobre el desarrollo corporal y de la corteza cerebral en ratas recién nacidas. Tesis de Licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad de Guadalajara. Octubre de 1986. Guadalajara Jalisco; México.

16.- Celani M.F., Fuxe K., Agnati L.F., Andersson K., Hansson T., Gustafsson J.A., Battistini N., Eneroth P. (1983) Effects of subacute treatment with toluene on central monoamine receptors in the rat. Reduced affinity in (3H)5-hydroxytryptamine binding sites and in (3H)5-piperone binding sites linked to dopamine receptors. Toxicology Letters., 17: 275-281.

17.- Juorio A.V., Yu P.H. (1985) Effects of benzene and other organic solvents on the decarboxylation of some brain aromatic-L-aminoacids. Biochemical Pharmacology, 34: 1381-87.

18.- Toutant C., Lippmann S. (1979). Fetal solvents syndrome. The Lancet, 5: 1356.

19.- Hersh J. H., Podruch P. E., Roger G., Wissof B. (1985) Toluene embriopathy. J. Pediat. 106: 922-24.

20.- Olsen J. (1983) Risk to exposure to teratogens amongst laboratory staff and painters. Dan. Med. Bull., 30: 24-28.

21.-Holmberg P.C. (1970) Central nervous system defects in children born to mothers exposed to organic solvents during pregnancy. Lancet, 2: 177-179.

22.- Rosenberg N.L., Kleinschmidt-De Masters D.K., Davis

- K.A., Dreisbach J.N., Hormes J.T., Filley C.M. (1988) Toluene abuse causes diffuse central nervous system white matter changes. *Ann Neurol.*, 23: 611-614.
- 23.- Lorenzana J., Mota-Belias, M. (1980) Effects of prenatal exposure to paint thinner on development of swimming in rats. *Neurobeh. Toxicol.*, 2: 1-6.
- 24.- Hansson E., Von Euler G., Fuxe K., Hansson T., (1988) Toluene induces changes in the morphology of astroglia and neurons in striatal primary cell cultures. *Toxicology*, 49:155-163.
- 25.- Chand P., Clausen J. (1982) Effects of tolueno on cytochromo P-450 mixed function oxigenase and glutathione S-transferase activities in rat brain and liver. *Bull Environm. Contam. Toxicol.*, 28: 542-45.
- 26.- García-Estrada J., Rodríguez-Segura A., and Garzón P., (1988). Cerebral cortex and body growth development of progeny of rats exposed to thinner and turpentine inhalation. *Gen. Pharmac.*, 19: 461-470.
- 27.- García E. J., Vázquez M. M., Garzón P. (1986) Efectos de la exposición materna al éter y cloroformo al final de la gestación sobre el desarrollo corporal y de la corteza cerebral de ratas recién nacidas. *Tiempos de Ciencia. U de G. 5.* 31-35.
- 28.- Gómez V. (1988) Alteraciones en corteza cerebral de ratas expuestas a thiner o aguarras al final de la gestación. Tesis Profesional. F.M.V.Z. U de G.-
- 29.- Guzmán F. C., Guzmán L. C., Alcaráz M. (1974) Efectos

agudos del thinner sobre la conducta y la actividad eléctrica cerebral. Estudio experimental en el gato. Biol. Estud. Méd..Méx. 28: 157-165.-

30.- Abdolreza E., Freeman F.R. (1983) Progressive optic neuropathy and sensorineural hearing loss due to chronic glue sniffing J. Neurol. Neurosur. Psychiat., 46: 349-355.

31.- Feria-Velasco A., Karnovsky M.J. (1970) Preservación óptima del Sistema Nervioso Central por perfusión con glutaraldehído para estudio ultraestructural. Arch. Invest. Med. (Méx.) 1: 201-220.

32.- Little J.M. An introduction to the experimental method. Burgess Publishing Co., Minneapolis, Min. 1961.

33.- Kjellstrand, P., Mansson L., Holmquist B., Jonsson, I. 1990. Tolerance during inhalation of organic solvents. Pharmacol Toxicol., 66(5):409-14.

34.- Wallen M., Johanson G., Nordqvist, B. M. 1985. Toxicology Letters, 26:59-64.