

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA



EFFECTOS DE LA EXPOSICION MATERNA A THINER O AGUARRAS AL FINAL DE LA GESTACION SOBRE EL DESARROLLO CORPORAL Y DE LA CORTEZA CEREBRAL DE RATAS RECIEN NACIDAS

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

MEDICO VETERINARIO Y ZOOTECNISTA

PRESENTA:

ANTONIO RODRIGUEZ SEGURA

ASESOR: M. EN C. JOAQUIN GARCIA ESTRADA

JUNIO 1986

EL PRESENTE TRABAJO SE REALIZO
EN EL DEPARTAMENTO DE INVESTIGA
CION CIENTIFICA DE LA FACULTAD
DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOO -
TECNIA. MODULO DE MORFOLOGIA EX
PERIMENTAL.

Junio 1986.

A MIS QUERIDOS PADRES,
quien con esfuerzo y paciencia
han compartido conmigo el cami
no en mi formación profesional.

Gracias por su confianza e
inquietarme a seguir adelante.

A MIS HERMANOS, por el
apoyo y ayuda que brin
daron para la formación
de mi persona

A MI ESPOSA SILVIA, por su
comprensión y apoyo en los
momentos difíciles.

A quien quiero .

Agradezco infinitamente a mi asesor M. en C. Joaquín García Estrada por su ayuda entusiasta y desinteresada en el desarrollo de esta investigación.

A nuestro padrino de Generación:
M.V.Z. Antonio César Sánchez, que siempre nos motivó a seguir adelante .

A mi Universidad, Facultad y catedráticos de la misma:
con respeto y agradecimiento.

A mi respetable jurado:

M.V.Z. Antonio Ladron de G. Cassal.
M.V.Z. Antonio César Sánchez.
M.V.Z. Guillermo Valtierra Alvarez.
M.V.Z. Rafael León Sánchez.
M.V.Z. Edmundo Velasco Flores.

I N F I N I T A M E N T E

I N D I C E

	Pags .
RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
HIPOTESIS	6
OBJETIVO GENERAL Y PARTICULARES	7
MATERIAL Y METODOS	8
RESULTADOS	11
DISCUSION	19
CONCLUSIONES	22
BIBLIOGRAFIA	23

Se expusieron 10 ratas Sprague-Dawley a la inhalación de thinner y aguarrás en grupos de 5 respectivamente los últimos días de la gestación -- dos veces al día por 10 min., con el objeto de conocer los efectos sobre el desarrollo corporal y de la corteza cerebral de los fetos. Tres ratas adicionales fueron controles.

Lo anterior tuvo por objeto conocer los riesgos resultantes por la exposición prenatal a solventes orgánicos, ya que en la población humana existe un alto índice de exposición ocupacional ó como agente de abuso.

Al nacimiento, 24 y 48 hrs. de vida se registró el peso, tamaño y perímetro cefálico de todos los productos, mismos que fueron perfundidos -- por vía intracárdica a las 24, 48 y 72 hrs. para el estudio histológico -- y semicuantitativo de la corteza cerebral.

Se utilizó una solución lavadora Ringer-Krebs seguida de una solución fijadora de glutaraldehído al 2.5% y formaldehído al 1%, después de realizar -- cráneotomía se deshidrató el encéfalo y se incluyó en parafina para obtener cortes de cerebro completo de 3 ~~mm~~ de espesor que se tiñeron con H-E y -- Kluver-Barrera.

En los animales experimentales solo se encontró una disminución del peso corporal y mortalidad del 20 y 59% para el grupo expuesto a thinner y aguarrás respectivamente, este último reveló los pesos más bajos. La citoarquitectura de la corteza cerebral fué semejante en todos los grupos estudia dos en las diferentes etapas.

Las alteraciones en mortalidad y peso parecen estar relacionadas -- con depresión profunda del sistema nervioso central de los animales recién nacidos, así como con disminución del aporte de O_2 , trastornos hormonales -- maternos sobre la regulación del crecimiento intrauterino y disminución de la actividad de síntesis de proteínas fetales.

A pesar de que en este estudio se realizó una exposición moderada, los efectos sobre los productos fueron letales, por lo que debe evitarse la exposición a hembras gestantes a los solventes orgánicos.

Los solventes orgánicos son sustancias químicas que se usan en la industria para disolver grasas y compuestos sintéticos como pinturas o plásticos, también son elementos comunes en síntesis orgánicas para la elaboración de reactivos de laboratorio y medicamentos ^{1,2}.

El thinner y aguarrás, son los de uso más generalizado, desde su descubrimiento a principios del siglo pasado (1818) se emplearon originalmente para dar secado y brillantez a pinturas de óleo, adelgazar polímeros y como antihelmínticos ¹⁻⁴. En la actualidad se emplean en la industria y otras aplicaciones semejantes, sin embargo, también se utilizan como agentes neurotóxicos de abuso en combinación con pegamentos cementantes, como consecuencia se asocian con problemas de farmacodependencia ⁵⁻⁷, por esta razón su venta es objeto de una estricta vigilancia por parte de las autoridades sanitarias, al igual que su empleo en los centros de trabajo donde están expuestos los trabajadores que inhalan sus vapores ^{5,8}.

Los efectos tóxicos de solventes orgánicos sobre el organismo son bien conocidos, se producen daños en los sistemas hematopoyético, cardiovascular, renal y actividad hepática en casos crónicos ⁹⁻¹². La mayoría de los estudios realizados acerca del efecto de estas sustancias sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) fueron de tipo clínico-experimental inicialmente en humanos, se observaron síntomas variables de la destreza motora y alteraciones en la actividad cerebral evidentes mediante registros electroencefalográficos, estados alucinatorios y producción de crisis epilépticas focales o generalizadas, la manifestación dependió de la frecuencia y duración de la exposición, así como del tipo de solvente químico que se utilizó ¹³⁻²⁸.

En un estudio histopatológico de intoxicación crónica con thinner en un humano se encontró densidad neuronal disminuida en corteza cerebral parietal en área de asociación, ganglios basales y cerebelo, así como gliosis en sustancia blanca y gris, astrocitos con núcleo de mayor tamaño y con escasa cromatina, axones fragmentados y vacuolización de vainas mielínicas en sustancia blanca ²².

Algunas de las manifestaciones descritas se observaron también en animales de experimentación expuestos a thiner, entre estas; desmielinización difusa de cilindroejes y mielinización anormal en individuos muy jóvenes²⁹⁻³¹, en trabajos ultraestructurales con ratas jóvenes expuestas al mismo solvente se encontraron lesiones neuronales en corteza cerebral, núcleo caudado e hipotálamo, estaba presente un desarreglo se vero en la cromatina nuclear, desgranulación de ribosomas en el retículo ergastoplásmico y dilatación de las crestas mitocondriales como signos indicativos de degeneración neuronal irreversible³¹⁻³².

En las últimas décadas se determinó que el thiner y aguarrás - provocan embriotoxicidad, los productos son más susceptibles al efecto lipolítico de los solventes debido a la inmadurez de su SNC y las lesiones se reflejan posteriormente en el desarrollo físico y mental de los sujetos afectados³³⁻³⁶. Esto se debe también al elevado metabolismo fetal, una vez que los solventes atraviesan la barrera placentaria se fijan a fosfolípidos presentes en cerebro y otros órganos, en el hígado - producen necrosis y cuando el corazón ya se ha desarrollado puede sufrir una fibrilación^{9-11,37}. Al nacimiento se observan malformaciones - como paladar hendido, hipoplásia pulmonar, atresia del canal intestinal y deformaciones del esqueleto^{34-35,38-40}.

La vía de incorporación de los solventes al organismo es fundamentalmente por la respiración y pequeñas cantidades a través de la piel y epitelio intestinal, posteriormente estos agentes se fijan principalmente a fosfolípidos sanguíneos y a órganos que contienen lípidos, en estos actúan por separación del enlace ester de las lipoproteínas - presentes también en membranas biológicas, por lo que existe una pérdida de la asociación de estas proteínas y por lo tanto se altera la permeabilidad celular^{1-3,37}.

En el tejido nervioso los solventes orgánicos probablemente actúan por inhibición enzimática en la cadena respiratoria a nivel mitocondrial⁴¹⁻⁴⁴, posteriormente una parte de estos compuestos se eliminan en forma libre mediante la respiración, el tolueno y hexano componentes del thiner se transforman en ácido benzóico y este al combinarse con la glicina en el riñón forma ácido hipúrico que se excreta-

fácilmente, pequeñas cantidades pueden eliminarse a través de secreciones glandulares como el sudor y la leche ^{37, 45-49}.

En Medicina Veterinaria la aplicación que se da a estos solventes se reduce a su acción desinfectante, en muchas ocasiones el agua rras se utiliza para tratar el problema de gabarro en Bovinos y Suinos, sin que se hayan descrito daños como consecuencia de esto, sin embargo la exposición a solventes orgánicos es un grave problema de salud pública, por otra parte cerca de industrias se localizan granjas, en las que los animales se encuentran expuestos a la inhalación continua de vapores de compuestos químicos disolventes ó bien a la ingestión de agua -- que los contienen por lo que pueden presentarse manifestaciones anormales de conducta, así como otros trastornos.

Debido a que son poco conocidas las alteraciones celulares en corteza cerebral de fetos en desarrollo como consecuencia de la inhalación materna de thiner y aguarrás se realizó el presente estudio, que tuvo por objeto exponer de manera controlada a ratas gestantes a fin de analizar las modificaciones estructurales que resultan en la organización citológica de los productos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido al incremento en diversas ocupaciones industriales del uso de solventes y la utilización de los mismos como medios de intoxicación voluntaria, se producen daños irreversibles en corteza cerebral de jóvenes y adultos por la exposición repetida por tiempo prolongado ya que estos actúan como solventes lipídicos, especialmente en cerebro que posee una gran cantidad de fosfolípidos, cerebrósidos y esfingolípidos. La exposición continua de hembras gestantes y la capacidad de estos solventes de atravesar la placenta ocasionan daños severos, especialmente durante la etapa de maduración de los productos que son altamente vulnerables, ya que la organización del Sistema Nervioso termina tiempo después del nacimiento, por lo que es necesario precisar la severidad de este problema mediante estudios experimentales con el objeto de poder definir medidas preventivas o terapéuticas.

HIPOTESIS

Si la exposición materna repetida a thiner ó aguarrás afecta el metabolismo cerebral cortical de fetos en la última etapa de gestación, se producen alteraciones en el arreglo y morfología celular - de esta región.

OBJETIVO GENERAL

Describir los cambios histológicos en corteza cerebral de ratas recién nacidas producidos por la exposición materna repetida -- a thiner ó aguarrás.

OBJETIVOS PARTICULARES

- 1.- Establecer las características morfométricas de los animales control y experimentales (peso, longitud cráneo caudal, perímetro cefálico).
- 2.- Describir el arreglo celular de la corteza cerebral de ambos grupos a las 24, 48 y 72 hrs. después de nacidos mediante la aplicación de técnicas tintoriales especiales para tejido nervioso.

MATERIAL Y METODOS

Para el presente estudio se utilizaron 13 ratas hembras -- adultas de la cepa Sprague-Dawley del primer parto con peso entre -- 200-250 g.

Tres de estas fueron control, otras 5 se expusieron a thiner en una cámara experimental por la mañana y tarde durante 10 min. del día 17 al 21 de la gestación y las 5 restantes fueron expuestas a aguarrás bajo las mismas condiciones, los animales control se manipularon en forma idéntica pero sin exposición.

De todos los animales descritos se determinó el primer -- días gestacional mediante citología exfoliativa vaginal ⁵⁰ después de que permanecieron 3 ratas con un macho durante una noche, posteriormente se mantuvieron bajo condiciones controladas y se alimentaron -- a libre acceso con Chow-Purina.

Al nacimiento, a las 24, 48 y 72 hrs. se registraron los -- pesos individuales, longitud craneo-caudal y perímetro cefálico de to dos los productos.

De cada una de las ratas pertenecientes a los grupos experimentales con thiner ó aguarrás y de las 3 hembras control se seleccionaron 2 animales al azar de diferentes tamaños a las 24 hrs. de -- nacidos, se anestesiaron con eter y se profundieron con una aguja calibre 23 por vía intracardiaca ⁵¹ con una solución lavadora inicial -- de Ringer con procaína (1 g/L sol.) y heparina 1000 U.I. a 37°C pH- 7.3 0.1 M. y 283 Mosm/L a una presión de 130 cm. de agua durante 4 -- min., seguida de una solución fijadora de glutaraldehído 2.5% y formaldehído 1% amortiguado en fosfatos 0.1 M. pH 7.3 y 584 Mosm/L durante 8 min.

Al final de la fijación se realizó craneotomía para extraer el cerebro completo, mismo que se postfijó por inmersión durante 2 hrs. en la misma solución fijadora a 5°C .

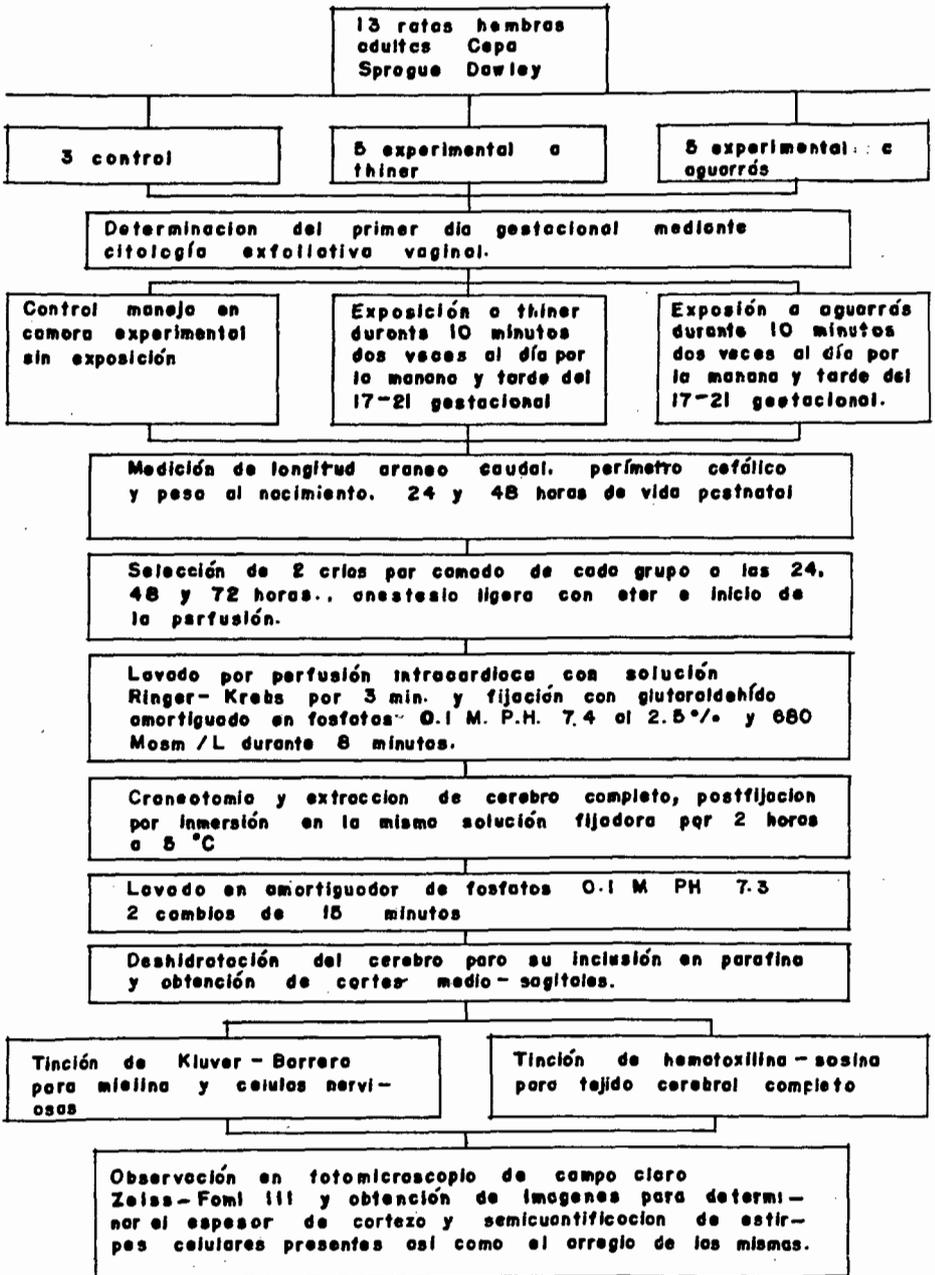
El procedimiento descrito se repitió a las 48 y 72 hrs. en el resto de los animales control y experimentales.

Después de postfijar los cerebros, se lavaron con amortiguador de fosfatos 0.1 M. con 3 cambios de 15 min., posteriormente se deshidrataron en series crecientes de etanol antes de su inclusión en parafina -- 52 .

Del material incluido se obtuvieron cortes medio sagitales de -- 2-6 μ m de espesor en un microtomo American Optical SL-20 y se tiñeron con técnicas de Kluver-Barrera ⁵³ y hematoxilina-eosina ⁵⁴ para la observación específica de neuronas y población celular del tejido nervioso respectivamente.

Las laminillas se estudiaron en un fotomicroscopio Leitz, se obtuvieron fotomicrografías con película Plus-Pan de 35 mm ASA 125 para la impresión en papel y el posterior estudio estructural de las estirpes celulares de corteza cerebral.

MODELO EXPERIMENTAL



RESULTADOS

Análisis morfométrico:

No se observó ningún efecto de los solventes sobre el número de crías al nacimiento, un 20% de los productos de madres expuestas a thiner murieron inmediatamente después del parto, el porcentaje aumentó a un 59% en el grupo de ratas expuestas a aguarrás (Cuadro I), en los animales muertos no se -- realizó el estudio histológico ante la imposibilidad de utilizar la técnica-- de perfusión intracardiaca que asegura la preservación óptima estructural -- del tejido nervioso.

Los animales sobrevivientes de ambos grupos experimentales tuvieron - un peso mayor que los que murieron, sin embargo este fué significativamente-- menor que el de los controles recién nacidos, (Cuadro I ($P < 0.05$), no se en contraron diferencias en el perímetro craneal y tamaño entre los animales -- pertenecientes al grupo control, thiner y aguarrás a través del estudio, Grá-- fica No. 2 y 3 ($P > 0.05$) .

La mayor mortalidad neonatal se manifestó en la progenie de ratas ex-- puestas a aguarrás, que también presentaron una severa disminución del peso-- corporal tanto al nacimiento como a las 24 hrs. de vida, en la última etapa-- de 48 hrs. las ratas pertenecientes al grupo de thiner resultaron ser las -- más afectadas (Cuadro No. 1, gráfica I), estas diferencias solamente fue-- ron significativas con respecto al control y entre ambos grupos experimenta-- les al nacimiento y a las 24 hrs., posteriormente la diferencia fué solo con el control ($P < 0.05$) .

Los valores descritos correspondieron a un 46% de la población de - - animales vivos para cada grupo, que fueron seleccionados al azar en las dife-- rentes etapas del estudio.

Estudio histológico:

Se estudiaron cortes medio-sagitales de las regiones frontal, parietal y occipital de la corteza cerebral de animales control y de la proge- nie de ratas expuestas a thiner y aguarrás respectivamente a las 24, 48 - y 72 hrs. de vida postnatal.

En el grupo control se distinguió la capa molecular con un número mo- derado de núcleos celulares, inmediatamente por debajo de esta se apre - ció la capa granular externa que generalmente mostró una mayor densidad - neuronal en relación con los estratos más profundos.

En las capas intermedias de las diferentes áreas corticales estudia-- das se encontraron neuronas de forma piramidal con proyecciones dendríti- cas ascendentes hacia la región plial-gliol, estas células presentaron casi siempre una disposición laminar, al igual que las neuronas granula-- res presentes en las láminas más profundas. En estas se observaron tam-- bién células nerviosas pleomórficas.

Se encontró una distribución homogénea de la población glial entre -- los diferentes estratos estudiados en la totalidad de los cortes.

La organización neuronal y glial, al igual que la apariencia particu-- lar de las estirpes celulares presentes fué semejante entre las distintas-- áreas de la corteza y en los tejidos de animales de 24, 48 y 72 hrs. de -- vida (figura No. 1).

No se apreciaron diferencias entre los tejidos del grupo control y los obtenidos de productos de madres expuestas a los solventes durante el últi- mo tercio de la gestación para todos los parámetros descritos, tanto a ni- vel de análisis descriptivo como mediante el estudio semicuantitativo - -- (figuras 2 y 3) .

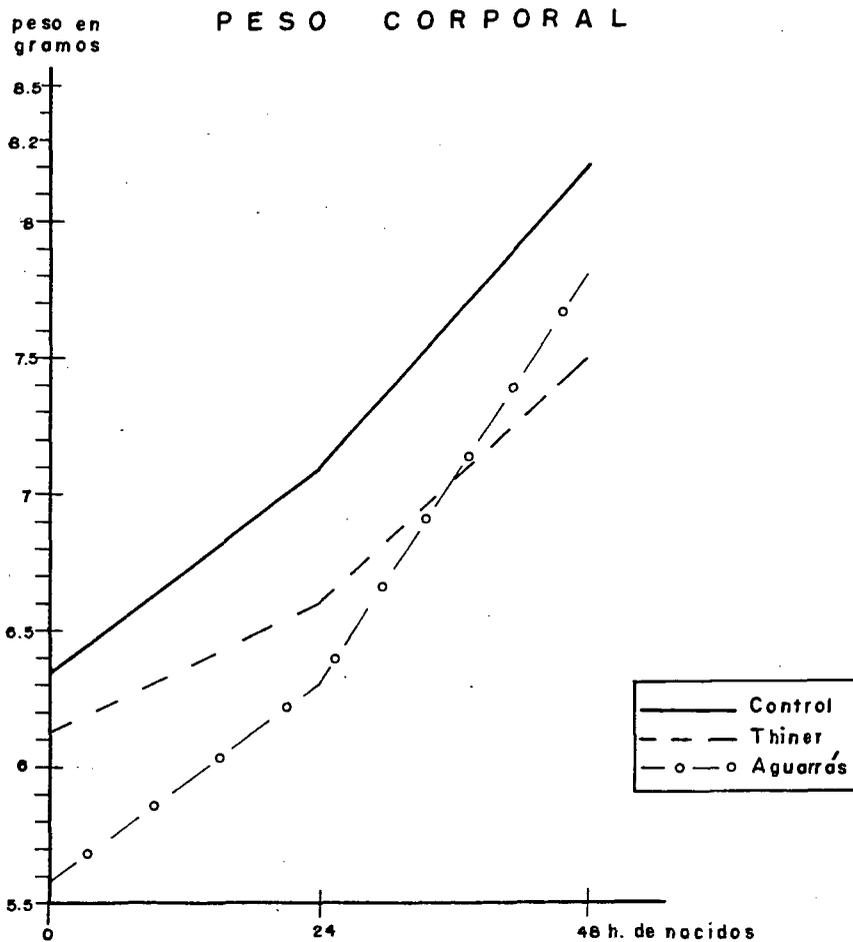
CUADRO N^o 1.- Se muestra la relación que existe entre la mortalidad de animales experimentales con el tamaño y peso, así como las diferencias entre ratos que murieron inmediatamente después del nacimiento con las supervivientes para los 2 últimos parámetros descritos.

n	MORTALIDAD %	PESO (g)						TAMAÑO (cm)						
		VIVOS			MUERTOS			VIVOS			MUERTOS			
		\bar{x}	s	CV %	\bar{x}	s	CV %	\bar{x}	s	CV %	\bar{x}	s	CV %	
CONTROL	31													
THINER	35	20	* 6.26	±0,45	7.3 %	* 5.58	±1,19	21 %	7.26	±0,28	3.9 %	7.28	±0,89	12.2 %
AGUARRAS	37	59	* 5.9	±0,57	9.6 %	* 5.31	±0,94	17.5 %	7.32	±0,44	5.6 %	7.34	±0,29	4.6 %

$P < 0.05$

* Valores que son estadísticamente significativos con respecto al control y entre el grupo de thiner y aguarrás

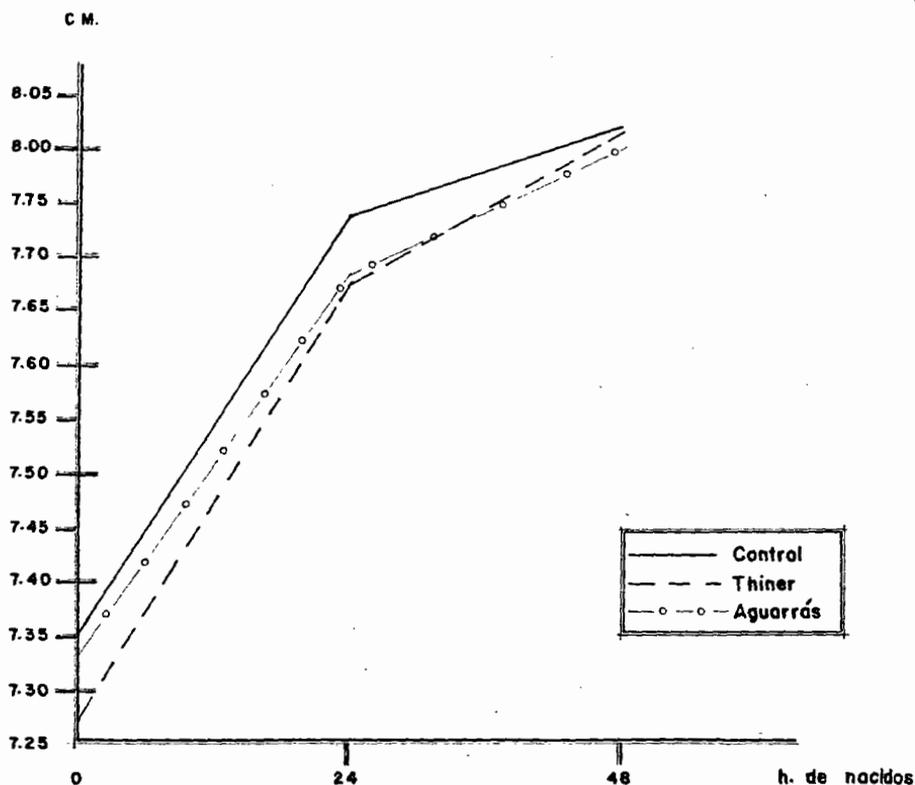
n= número de animales nacidos por grupos



GRÁFICA N° 1. Se presentan los valores del grupo control y los experimentales con respecto al peso al momento del nacimiento y su variación dentro de las primeras 48 h. de vida. El grupo de animales expuestos a thiner mostró la menor severidad en las primeras dos etapas del estudio, y a las 48 h. se manifestó un efecto más severo que el de animales expuestos a aguarrás, que a su vez reveló los mayores cambios al nacimiento y a las 24 h. Los 3 grupos fueron significativamente diferentes entre sí. ($P < 0.05$)

* 46% de la población total

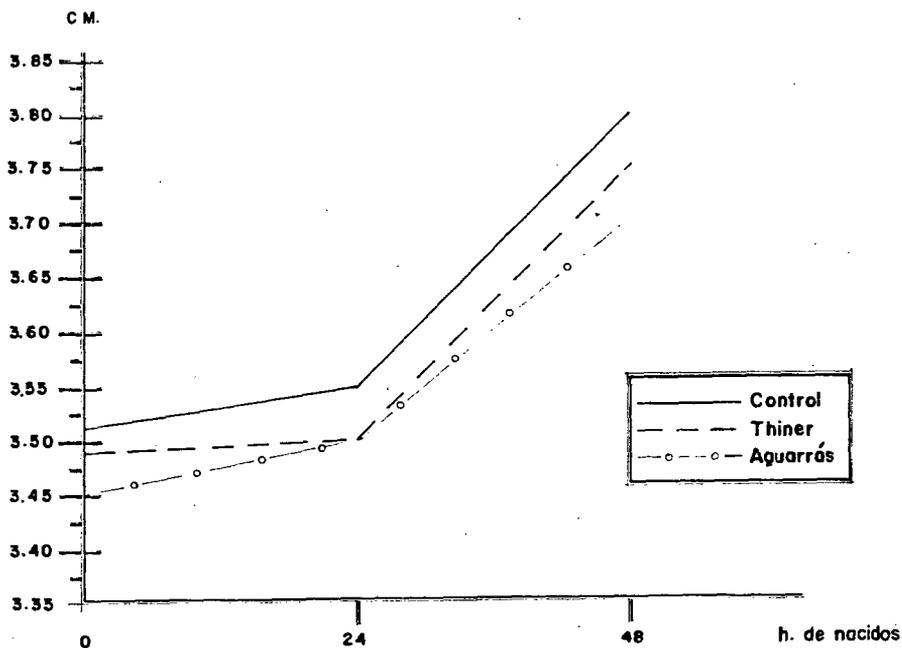
TAMAÑO



GRAFICA N° 2.- Se muestra la relación entre el tamaño de animales control y experimentales desde el nacimiento hasta las 48 horas de vida postnatal, se observa una semejanza entre el grupo control y el de madres expuestas a thiner a través de todo el estudio, el grupo expuesto prenatalmente a aguarrás muestra una disminución a los 48 h. misma que no es significativa con respecto a los otros grupos.

* $P > 0.05$

PERIMETRO CRANEAL



GRAFICA N° 3. A través del estudio los animales control y experimentales no presentaron diferencias estadísticamente significativas en el perímetro craneal, a pesar de que el peso corporal sí fue diferente.

* $P > 0.05$

Figura No. 1.-

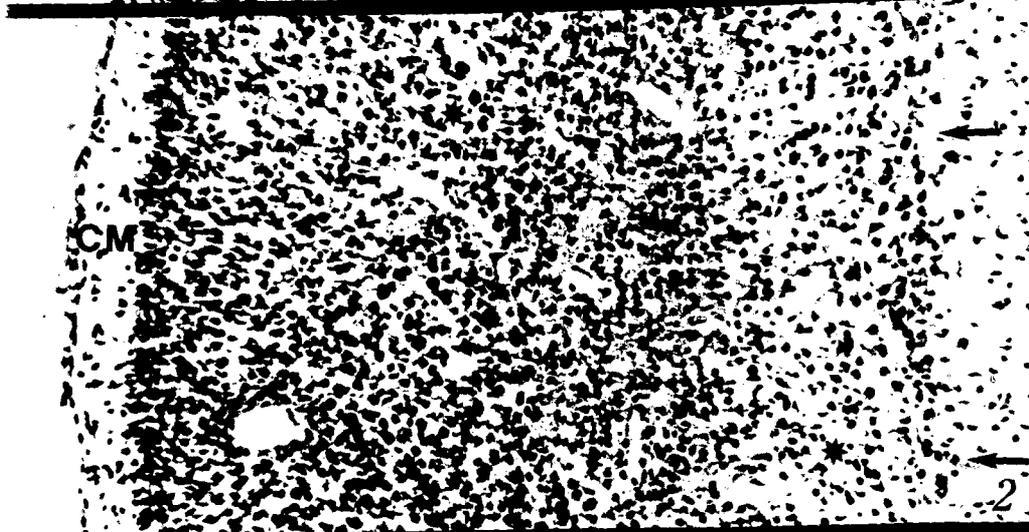
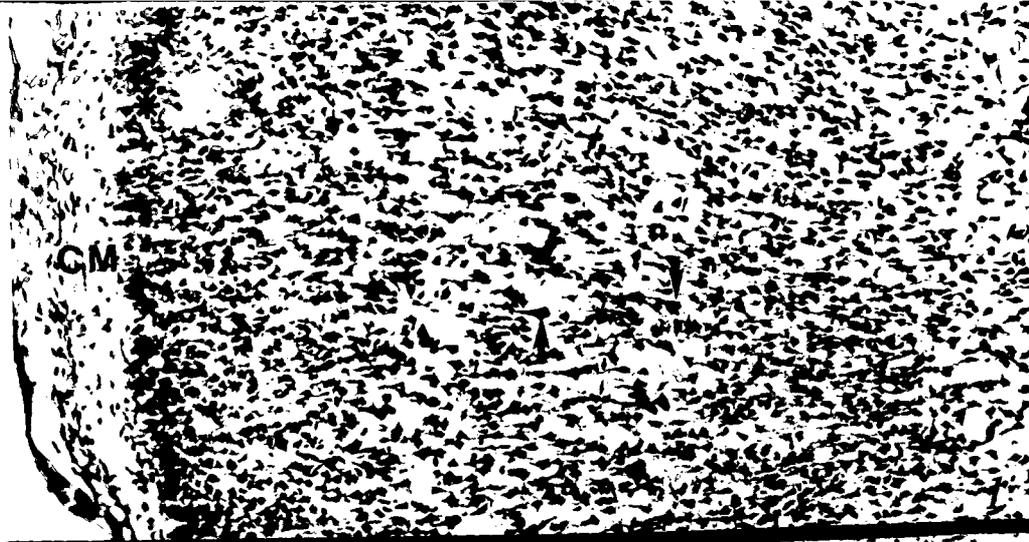
Fotomicrografía de corteza cerebral parietal de ratas normales de 24 hrs. de nacidas. Se distingue la capa molecular (C M) en la parte más externa, así como una distribución densa de células granulares en el primer estrato cortical (*). En las capas medias están presentes células nerviosas de forma piramidal (↑) con proyecciones somáticas orientadas en varias direcciones. En las capas más profundas se observa una disposición laminar más evidente Kluver-Barrera X 218.

Figura No. 2.-

Se muestra un corte de corteza cerebral frontal de ratas de 24 hrs. de edad cuyas madres fueron expuestas a la inhalación de thiner en el último tercio de la gestación. El neuropilo muestra su aspecto denso característico (*), está presente un número moderado de núcleos celulares en la capa molecular (CM), inmediatamente por debajo de esta se observa la capa granular externa con una alta densidad celular (*). En las capas medias y profundas se observa una organización laminar de neuronas granulares, piramidales y multiformes. En la región más profunda se aprecia el límite cortical (←) Kluver-Barrera X 220.

Figura No. 3.-

Fotomicrografía de la misma región anterior de animales con 24 hrs. de vida postnatal pertenecientes al grupo de ratas sometidas a la inhalación de aguarrás. Capa molecular (C M), lámina externa de células granulares (*), el parénquima cerebral aparece compacto en todo el tejido. En la 4a y 5a capas están presentes neuronas piramidales y de formas diversas de apariencia normal. Límite interno de la corteza (←) Kluver-Barrera X 223.



DISCUSION

No se apreciaron efectos patológicos en la corteza cerebral de los animales recién nacidos prenatalmente expuestos a thiner y aguarrás - respectivamente, a pesar del estado de crecimiento acelerado en que se encontraba el encéfalo durante el tiempo en que se realizó el estudio.

Lo anterior posiblemente se debió al amplio periodo transcurrido - entre cada exposición, que tuvo lugar por la mañana y tarde de cada - día lo que permitió la estabilización de las funciones nerviosas.

No se observaron diferencias en el tamaño y perímetro cefálico de los animales pertenecientes a los diferentes grupos analizados a través del estudio (Gráfica No. 2 y 3). Esto posiblemente se debió a que los fetos tienen su propio sistema de regulación genética para la diferenciación y división celular mediante la actividad de organizadores locales⁵⁵, por lo que solamente se produjo un desarrollo prenatal más lento de la masa muscular y probablemente de algunos órganos en la proge- nie experimental, sin que se afectara el desarrollo esquelético y del encéfalo.

Las diferencias en el peso corporal entre el grupo de animales con- trol y expuestos a thiner o aguarrás se mantuvieron en todas las eta - pas estudiadas (Gráfica 1), sin que se observara un retardo en la velo - cidad de crecimiento de estos últimos, lo cual sugiere una tendencia - hacia la recuperación del peso normal cuando los animales continúan - creciendo.

Entre las posibles causas responsables del menor peso previamente-- reportado en la progenie de madres expuestas a solventes lipídicos se encuentran:

- a) Disminución de la disponibilidad de oxígeno al feto debido a la transformación de la hemoglobina materna en metahemoglobina^{10,56}
- b) Inhibición de la síntesis de proteínas fetales por la disminu - ción en la producción de ARN celular⁵⁷.
- c) Alteraciones en el control endócrino de tiroxina e insulina ma- ternas que regula el aumento en el volumen celular del feto⁵⁵.

En el presente estudio los únicos efectos que se manifestaron en los productos experimentales fueron la disminución de peso corporal y la muerte de una parte de camada, tanto en el grupo de thiner como en el de madres expuestas a la inhalación de aguarrás. El primer efecto fué más notable en los recién nacidos que murieron de ambos grupos experimentales (Cuadro 1).

Las manifestaciones más severas se observaron en los productos de madres expuestas a aguarrás, ya que este agente provocó un 59% de mortalidad inmediatamente después del parto, así como el peso más bajo de las crias con respecto al control.

El thiner solamente produjo un 20% de mortalidad y la disminución del peso corporal fue menos severa que la que se observó en el grupo expuesto a aguarrás, aunque estadísticamente significativa con respecto a este y al control.

Es posible que el aguarrás produjera los mayores trastornos debido a que por su origen orgánico oleo-resinoso permanece durante largo tiempo en altas concentraciones en los tejidos, además posee una alta afinidad por tejido nervioso sobre el que actúa produciendo un marcado efecto depresor^{1-3,57}.

El thiner tiene una mayor velocidad de depuración orgánica⁴⁵⁻⁴⁸, así mismo afecta el SNC y otros órganos de perfusión como el hígado y riñones. Por sus componentes que pertenecen al grupo de hidrocarburos alifáticos y aromáticos es capaz de provocar una depresión profunda del sistema nervioso al igual que el aguarrás.

Por lo anteriormente señalado, las crias recién nacidas que murieron fueron incapaces de mantener la actividad respiratoria al afectarse notablemente la funcionalidad del sistema nervioso central. La depresión fué más intensa en estos animales debido a su estado menos avanzado de desarrollo que se manifestó por el menor peso corporal en relación con el resto de los animales control y experimentales.

Se han reportado efectos letales como consecuencia de la exposición prenatal a solventes orgánicos en casos de contacto accidental en humanos en diversas etapas de la gestación y por períodos prolongados, se encontraron también alteraciones del S.N.C. y en otros órganos de los recién nacidos cuando la exposición ocurrió durante los estadios tempranos de organogénesis ^{35,38-40}.

Como resultado del análisis histológico descriptivo y semicuantitativo de la población celular presente en las diferentes áreas de la corteza cerebral de animales expuestos a solventes orgánicos en el último tercio de la gestación y sacrificados a las 24, 48 y 72 hrs. , no se observaron alteraciones de la citoarquitectura normal mediante el empleo de las técnicas de tinción hematoxilina-eosina y Kluver-Barrera en estudio a nivel de microscopia de luz.

A pesar de que no se apreciaron trastornos estructurales, no es posible afirmar que no se produjo ningún tipo de alteración a nivel subcelular, particularmente en terminales nerviosas, en base a los efectos conocidos de los solventes sobre el tejido nervioso.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo permitieron demostrar que los efectos neurocitotóxicos del thiner y aguarrás fueron capaces de provocar la muerte de los productos a pesar de que las madres fueron expuestas en un estado avanzado de la preñez y por períodos cortos con baja frecuencia.

En la actualidad estos productos químicos y sus compuestos análogos tienen un uso extendido en actividades laborales, se emplean en fábricas, laboratorios, etc. debido a sus propiedades como disolventes de grasas, plásticos y otros, también se utilizan ampliamente para la síntesis orgánica de reactivos para laboratorio y medicamentos.

Por lo anterior, debe tenerse gran precaución en evitar la inhalación de vapores de estos agentes por madres gestantes o la inhalación crónica de trabajadores, ya que se han reportado alteraciones sensitivo-motoras del SNC y cambios degenerativos que pueden conducir a la atrofia de tejidos nerviosos.

CONCLUSIONES

1. Como consecuencia de la exposición prenatal a aguarrás se produjo un 59% de mortalidad en los productos, esta fue del 20% en el grupo expuesto a thiner.
2. De los tres parámetros morfométricos estudiados; peso, tamaño y perímetro cefálico solamente se encontró una disminución del primero en ambos grupos experimentales, el efecto fue más severo con aguarrás.
3. No se produjeron alteraciones histológicas estructurales en la corteza cerebral de ratas en la etapa postnatal cuyas madres fueron sometidas a la inhalación de thiner o aguarrás al final de la gestación.

BIBLIOGRAFIA

1. Ray Q. Brewster. (1969) Química Orgánica, 3a. ed, Vol 2, pp. 849-900. Ed. Médico Quirúrgica, Buenos Aires.
2. Fieser L. y Fieser M. (1948) Química Orgánica, 3a ed, Vol 1, pp. 983-1000. Ed. Atlante, México, D.F.
3. Furnas C. C. (1975) Royer Manual of Industrial Chemistry, 2nd edn, Vol 2, pp. 989-1001. D. Van Nostrand Co. Inc., New York.
4. Raimond E. K. y Donald F. O. (1965) Tecnología Química, 1a. ed, Tomo 15, pp. 540-560. Ed UTHEA, México.
5. Lammoglia R. E. (1973) Inhalación de solventes y cementos plásticos por adolescentes. Rev. Mex. de Derecho Penal. 4, 1-21.
6. Oliver J. S., Joice M. W. (1977) Abuse of solvents " For Kicks" a review of 50 cases. Lancet. 1, 84-86.
7. Brozousky M., Winkler E. G. (1965) Glue Sniffing in children and adolescent. J. Med . 65, 1984-1989.
8. Glaser H. H., Massengale O. N. (1962) Glue sniffing in children: Deliberate inhalation of vaporised plastic cements. JAMA. 181, 300-303.
9. O' Brien E. T., Yeoman W. B., Hobby J. A. E. (1971) Hepatorrenal damage From toluene in a "glue sniffing". Brit. Med J. 2, 29-30
10. Powards D. (1965) Aplastic anemia secondary to glue sniffing. New, Eng. J. M. 273, 700-703.
11. Flores N. C., Horan L. G. (1972) Nonanoxic aerosol arrhythmias. J. Am. Med. Ass. 219, 33-37.
12. Wilkosky T. C. (1983) Mortality from heart disease among workers exposed to solvents. J. Occup. Med. 25, 879-885.
13. Dick R. B., James V. S., Wait R., Beth H.M., Bobby J., Bill Y. y Vern P. A. (1984) Effect by acute exposure to toluene and methyl-ethyl-ketona in performance psicomotor. Int. Arch. Occup. Environ. Health 54, 91-99.
14. Juntunen, Juhany, Vuokko H., Sven H., Marjaana L. (1980) Neurological picture of organic solvents poisoning in industry. Int. Arch. Occup. Environ. Health 46, 219-231.
15. Elofsson, Stig-Arne, Gamberale F., Hinmarsh T., Anders I., Abders I., Per M. (1980) Exposure to organic solvents. Scand. J. Work. Environ Health 6, 239-273.

16. Seppalainen A.M., Kaj H. and Camilia M. (1978) Neurophysiological effects of long term exposure to a mixture of organic solvents. *Scand. J. Work Environ. Health* 4, 304-314.
17. Seppalainen A. M., Lindstrom and Martinen. (1981) Solvents and central nervous system. *Lancet* 2, 565.
18. Seppalainen A. M. and Lindstrom K. (1981) Solvents and the - - central nervous system. *Lancet* 2, 864.
19. Husman Kaj. (1980) Symptoms of car painters with long-term exposure to a mixture of organic solvents. *Scand. J. Work. Environ Health* 6, 19-32 .
20. Allister C., Lush M., Oliver J. S., Watson J. M. (1981) Status epilepticus caused by solvents abuse. *Br. Med. J.* 283, 1156.
21. Lindstrom K. (1980) Changes in psychological performances of solvents poisoned and solvents-exposed workers. *Am. J. Industr. Med.* 1, 23-27.
22. Escobar A., Aruffo C. (1980) Chronic thinner intoxication. *J. Of Neur. Neuroch. and Psychiat.* 43, 986-993.
23. Arlien S., Peter, Bruhn P., Egon L. Ch., Carsten G., Mette D. (1981) Chronic painter disease. *Ugeskr Laeg.* 143, 3069.
24. Juntunen. J., Henberg S., Eistola P., Y. Huppli. (1980) Exposure to industrial solvents and brain atrophy. *Eur. Neurol.* 19, 366-375.
25. Schikled, Kenneth N., Kent S., John F. R., Ted. S. (1982) Solvent abuse associated cortical atrophy. *J Adolesc Health Care* 3, 37-43.
26. Gregersen P., Angelso B., Nielsen T. E., Norgaard B. and Undal C. (1984) Neurotoxic effects of organic solvents in exposed workers. *Am. J. Ind. Med.* 5, 501-505.
27. Axelson O., Hane M., Christer H. S. (1976) A case referent study on neuropsychiatric disorders among workers exposed to solvents. *Scand. J. Work. Environ. Health* 2, 14-20.
28. Husman K., Pauli K. (1980) Clinical neurological findings among car painters exposed to mixture of organic solvents. *Scand. Work. Environ. Health* 6, 33-39.
29. Guzman F. C., Guzman L. C. y Alcaraz M. (1974) Efectos agudos del thinner sobre la conducta y la actividad eléctrica cerebral en el gato. *Bol. Estud. Med. Biol.* 28, 157-164.
30. Colotla V. A., Lorenzana J. M. and Rodriguez R. (1980) Toward a behavioral toxicology of paint thinner. *Neurobeh. Toxicol.* 2, 31-36.

31. Lorenzana J., Marte, Salas M. (1980) Effects of neonatal exposure to paint thinner on development of swimming in rats. *Neurobeh. Toxicol.* 2,1-6.
32. Vazquez N., Gerardo H., Zipitria D., Echeverria M. and Bermudez O. (1980) Early neuronal alteration caused by experimental thinner inhalation in young rats. *Neurobehav. Toxicol.* 2,25-30.
33. Hersh J. H., Philip E., Podruch G. R., Berrard W. (1985) Embryopathy by toluene. *J. Pediat.* 106, 922-924.
34. Syed A., M.L. Sunde. (1984) Sensivity of chick embryo to various solvents used in eggs injection studies. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 175, 176-178.
35. Sheikh K. (1979) Teratogenic effects of organic solvents. *Lancet* 2, 963.
36. Hirata Y. (1979) Cronology of human brain development. *No to Shinkei* 35, 643-646.
37. Guberai E. (1975) Basic Principles concerning absorption, distribution and elimination of industrial solvents. *Ther Umsch.* 32,172-177.
38. Holmberg P. C. Nurminen M. (1982) Oral clefts and organic solvents exposure during pregnancy. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 50, 371-376.
39. Holmberg P. C. (1979) Central nervous system defects in children born to mothers exposed to organic solvents during pregnancy. *Lancet* 2, - 177-179.
40. Olsen J. (1983) Risk to exposure to teratogens amongst laboratory staff and painters. *Dan. Med. Bull.* 30, 24-28.
41. Shoental R., Cavanagh J. B. (1977) Mechanism involved in the "Dying Back" process. An hypothesis implicating coenzymes. *J. Neuropat. App. Neurobiol.* 3, 145-147.
42. Yamawaky S., Tomio S., Keisure S. (1982) Effects of acute and chronic toluene inhalation on behavior and Tritium-labeled serotonin binding in rat. *Life Sci.* 30, 1997-2002.
43. Yamawuaky S. (1985) Psychopharmacologic study to addiccion of thinner. *Med. J. Hiroshima Univ.* 33, 423-425.
44. Krantz C.J. (1969) The pharmacologic principles of medical practice, 2nd edn, Vol 1, pp. 89-100. Ed. The Williams and Wilkings Co., Baltimore, U.S.A.
45. Bruckner J.V. , Richard G., Peterson. (1981) Evaluation of toluene and acetona inhalant abuse: Pharmacologic and pharmacodinamics. *Toxicol Appl. Pharmacol.* 61, 27-38.

46. Benignus V. A. , Keith E.M., Curtis N.B. , John A. (1981) Toluene - levels in blood and brain of rats during and after respiratory exposure. *Toxicol Appl. Pharmacol.* 61, 326-334.
47. Wallen M., S. Holm., Nordqvist M.B. (1985) Coexposure to toluene and P-xilene in men: Uptake and elimination. *Br. J. Ind Med.* 42,111-115.
48. Imbriani M., Ghittori S., Borlini F., Pezzagno G. and Capodaglio E. (1984) N-hexane and toluene the urine of subjets occupationally exposed. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 60, 1919-1920.
49. Clarke E.G. C. and Clarke L.M. (1975) *Veterinary Toxicology*, First eden, Vol 1, pp. 175-185. The Williams and Wilkings Co., Baltimore.
50. G. López A. y O. Aguirre V. (1975) *Introducción al citodiagnostico. Técnica de Papanicolau modificada*, pp. 49-50. Universidad de Guadajajara.
51. Feria-Velasco A., Karnovsky M.J. (1970) *Preservación optima del sistema nervioso central por perfusión con glutaraldehído para estudio ultraestructural.* *Arch. Inv. Med. Mex.* 1, 201-220.
52. Martoja R., Martoja-Pierson M. (1970) *Tecnicas de Histología animal.* pp. 24-32. Toray Masson, S.A. Barcelona, España.
53. Kluver H., and Barrera E. (1953) *Methods for nerve cells and fibers.* *Journal Neuropath. Exp. Neurol.* 12, 400-403.
54. Disbrey B. D., Rack J. H. (1970) *Histological laboratory Methods.* Haematoxilin and Eosin Harri 's. p. 99. E. and S. Living stone, Inglaterra.
55. Austin C. R. and Short R. V. (1972) *Embryonic and Fetal Development*, Book 2. pp. 73-95. Cambridge University Press.
56. Dreisbach H. R. (1975) *Manual de envenenamientos*, 4a. ed. pp. 122-164 Ed. El manual moderno S.A.
- 57.-Savolainen H. and Pfaffli P. (1978) *Effects of long-term turpentine inhalation on rat brain protein metabolism.* *Chem. Biol. Interactions* 21, 271-276.