

Dra. Rosario Barroso-Moguel
Biól. Víctor Romero-Díaz

THINNER:

INHALACIÓN Y CONSECUENCIAS

THINNER: INHALACIÓN Y CONSECUENCIAS



Instituto Nacional de Neurología
y Neurocirugía, S.S.

México, 1988



FISAC



**THINNER:
INHALACIÓN
Y
CONSECUENCIAS**



THINNER:
THE
F



FISAC

FUNDACIÓN DE INVESTIGACIONES SOCIALES, A. C.

DRA. ROSARIO BARROSO-MOGUEL
BIÓL. VÍCTOR ROMERO DÍAZ

THINNER: INHALACIÓN Y CONSECUENCIAS

Laboratorio de Neuromorfología Celular
UNIDAD DE INVESTIGACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA
Y NEUROCIRUGÍA, S. S.

MÉXICO, 1988

Coordinador del proyecto: Lic. Ignacio Ibarra
Diseño y edición de Jaime Salcido y Romo

Primera edición: 1988
D.R. 1988, Fundación de Investigaciones Sociales, A.C.
Francisco Sosa No. 230, Coyoacán
México, 04000 D.F.

ISBN 968-6115-02-1

Impreso y hecho en México

ÍNDICE

Presentación del Dr. Jaime Martuscelli	V
Presentación del Ing. Jorge Kanahuati	VII
Introducción del Dr. Francisco Rubio Donnadieu	IX
Agradecimientos de los autores	XI
Acerca de los autores	XIII
Dedicatoria	XV
1. <i>INTRODUCCIÓN</i>	1
2. <i>ANTECEDENTES</i>	2
3. <i>EPIDEMIOLOGÍA</i>	5
4. <i>CLASIFICACIÓN DE LOS INHALANTES</i>	6
5. <i>ALTERACIONES NEUROBIOLÓGICAS EN LA CONDUCTA PRODUCIDAS POR TINER</i>	11
6. <i>LESIONES PATOLÓGICAS PRODUCIDAS POR INHALACIÓN DE TINER</i> .	14
Material Humano	14
Material de Experimentación	20
7. <i>RESULTADOS</i>	24
1. <i>Alteraciones Microscópicas producidas en el sistema nervioso</i>	
A.- <i>Corteza cerebral</i>	24
B.- <i>Núcleos talámico e hipotalámico</i>	25
C.- <i>Hipocampo</i>	25
D.- <i>Reacción de los astrocitos</i>	33
E.- <i>Bulbo olfatorio y cintilla o nervio olfatorio</i>	37

F.-	<i>Cerebelo</i>	40
	Histología del cerebelo	44
	Lesiones microscópicas	47
G.-	<i>Puente de Varolio</i>	57
H.-	<i>Médula espinal cervical</i>	60
I.-	<i>Lesiones oculares. Retina</i>	62
J.-	<i>Fibras nerviosas periféricas</i>	73
	Lesiones microscópicas	90
K.-	<i>Sistema Nervioso Autónomo</i>	100
	a) Sistema Nervioso Simpático	105
	b) Sistema Nervioso Parasimpático o vagal	109
	Lesiones microscópicas	110
2.	<i>Lesiones Viscerales</i>	
A.-	<i>Aparato Respiratorio</i>	130
	Tráquea y Pulmón	130
B.-	<i>Miocardio</i>	132
C.-	<i>Aparato Digestivo</i>	134
	Páncreas	134
	Hígado	136
D.-	<i>Aparato Urinario</i>	139
	Riñón	139
E.-	<i>Glándulas Genitales</i>	142
	Ovario	143
	Testículo	145
F.-	<i>Sistema de Autoinmunidad</i>	149
	Lesiones microscópicas	163
	Ganglios Linfáticos	163
	Bazo	165
	Médula Osea	167
G.-	<i>Glándulas Endócrinas</i>	169
	Hipófisis	173
	Tiroides	178
	Suprarrenales	181
	Corteza Suprarrenal	183
	Médula Suprarrenal	185
3.	<i>Conclusiones</i>	189
8.	<i>BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA</i>	191

La inhalación de solventes industriales, y sus efectos constituyen un problema mayor de salud pública de creciente gravedad a nivel mundial. Ante esta preocupante situación, la Secretaría de Salud, el Consejo Nacional contra las Adicciones y el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía han unido sus esfuerzos a los de la Fundación de Investigaciones Sociales, A. C., con el convencimiento de que la difusión de información especializada de alto nivel, dirigida a los profesionales que se ocupan de estudiar las causas, las maneras de prevención y el tratamiento de esta forma de adicción, será de gran ayuda y un paso decisivo en el proceso de análisis y solución del problema. Esta monografía es el resultado de una ardua labor de estudio e investigación llevada a cabo por la Dra. Rosario Barroso - Moguel, quien ha contado con la valiosa colaboración del Biól. Víctor Romero Díaz, cubre aspectos tan importantes como el estudio y análisis de los daños que la inhalación de thinner provoca en el organismo humano y que abarcan desde los niveles citológicos y hormonal, hasta el de sintomatología y efectos directos sobre los diversos órganos dañados, sin excluir factores tan importantes como el análisis de casos/tipo y estudios de comportamiento, es decir, aspectos del medio ambiente que rodean, y en determinados casos, contribuyen a explicar la incidencia de este fenómeno en nuestra sociedad.

En este trabajo la Dra. Barroso - Moguel le da un enfoque, a un tiempo profundo y directo, a un problema de gravedad creciente e insoslayable, particularmente entre la población infantil y juvenil de nuestro país.

Una larga carrera dedicada al estudio y a la investigación, amén de un prestigio profesional ganado a pulso y cimentado en la elaboración y publicación de diversos trabajos especializados relacionados con la neurología, la neuro-morfología y el análisis citológico, como es el caso de la Dra. Barroso - Moguel, avalan la calidad de esta obra que ahora enriquece la bibliografía existente en torno a la naturaleza y consecuencias que, sobre el organismo humano ejercen las distintas formas de farmacodependencia. Con certeza, el aprovechamiento que el cuerpo médico y de investigación haga de este material que ahora llega a sus manos será el mejor reconocimiento a sus autores.

Dr. Jaime Martuscelli.
Subsecretario de Regulación
Sanitaria y Desarrollo.
Secretaría de Salud.



FISAC

Fundación de Investigaciones Sociales, A.C.

Presidente ejecutivo

Jorge Kanahuati

PATRONATO DE LA FUNDACIÓN

Presidente

Nazario Ortiz Garza

Antonio Ariza

Emilio Azcárraga Milmo

Isaac Chertorivski

Gustavo de la Serna

Juan Grau

Juan Diego Gutiérrez

Jorge Kanahuati

Othón Vélez

Dentro del marco de la toxicomanía, la inhalación de solventes industriales como el "thinner" constituye una de las manifestaciones de mayor peligro potencial y efectivo, tanto por su naturaleza de droga de abuso como por las lesiones progresivas e irreversibles que produce en funciones vitales como la cerebral, hepática y renal —por sólo mencionar algunas— así como por los efectos degenerativos a niveles glandular y neurológico. Este problema adquiere dimensiones aun mas preocupantes si se considera que es el núcleo juvenil de nuestra población en el que con mayor intensidad y frecuencia se dan los casos que registra el presente trabajo.

Ante esta grave situación, la Fundación de Investigaciones Sociales, A.C. (FISAC) une sus esfuerzos a los del Sector Salud mediante el financiamiento para la publicación de los resultados de las investigaciones realizadas por la Dra. Rosario Barroso-Moguel y el Biól. Víctor Romero Díaz, miembros del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de la Secretaría de Salud. La aportación de FISAC obedece a su convicción de que la difusión de material informativo especializado a nivel profesional representa un aspecto vital en la lucha contra las secuelas de esta y otras formas de adicción.

Jorge Kanahuati
Presidente Ejecutivo

pero (X)az, pero sobre todo, vemos en la población como un fruto valioso de nuestra institución para colaborar en el conocimiento de esta toxicomanía y sus consecuencias, con la convicción de que será útil para alcanzar el objetivo principal que es, naturalmente, su prevención.

Dr. Francisco Rubio Domínguez,
Director General del
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

INTRODUCCIÓN

La incorporación del Maestro Dr. Isaac Costero y de la Dra. Rosario Barroso-Moguel al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, hace ya más de una década, ha sido de gran beneficio, tanto para nuestra Institución como para la comunidad científica, especialmente aquélla interesada en las Neurociencias.

La organización del Laboratorio de Morfología Celular, inicialmente a cargo del inolvidable Maestro Costero, y a raíz de su muerte, a cargo de la Dra. Rosario Barroso, fue el primer paso para el desarrollo de programas de investigación básica, particularmente en el campo de los Tumores Cerebrales y posteriormente en el estudio de las alteraciones que a nivel celular producen las sustancias inhaladas, que como consecuencia de problemas culturales y socio-económicos, se han traducido en toxicomanías que afectan gravemente a las personas que las padecen y de una manera directa e indirecta alteran las costumbres y las relaciones de nuestra Sociedad.

El problema es global, pero afecta, especialmente a sociedades en desarrollo, económicamente débiles, y lo que es más grave, afectan principalmente a nuestra juventud que es la base para nuestro desarrollo, para ofrecer un mejor futuro a nuestros hijos.

La inhalación de thinner y sus graves consecuencias, por ser irreversibles en el Sistema Nervioso, requerían de una investigación científica que demostrara las lesiones anatómicas que anteriormente sólo se sospechaban y que afectan a los niños y jóvenes que lo utilizan y que se calcula pueden ser hasta el 1% de la población entre los 8 y 18 años de edad.

Los resultados de esta investigación son producto de años de esfuerzo de los colaboradores del Laboratorio de Neuromorfología Celular. Para el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía significa la culminación de más de 15 años de ardua labor de la Dra. Rosario Barroso-Moguel y el Biól. Víctor Ro-

mero Díaz, pero sobre todo, vemos esta publicación como un fruto valioso de nuestra Institución para colaborar en el conocimiento de esta Toxicomanía y sus consecuencias, con la convicción de que será útil para alcanzar el objetivo principal que es, naturalmente, su prevención.

**Dr. Francisco Rubio Donnadiu,
Director General del
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía**

INTRODUCCIÓN

La incorporación del doctor Díaz al Instituto de Neurología y Neurocirugía para su trabajo en el campo de la toxicomanía, ha sido para nosotros una gran oportunidad para la comunidad científica, especialmente en el campo de la neurología.

La organización del Laboratorio de Neurología Clínica, especialmente en el campo del estudio de la toxicomanía, ha sido para nosotros una gran oportunidad para la comunidad científica, especialmente en el campo de la neurología. Las actividades desarrolladas en el Laboratorio de Neurología Clínica, especialmente en el campo del estudio de la toxicomanía, han sido para nosotros una gran oportunidad para la comunidad científica, especialmente en el campo de la neurología.

El presente es un libro que recoge los resultados de las actividades desarrolladas en el Laboratorio de Neurología Clínica, especialmente en el campo del estudio de la toxicomanía. Este libro es una gran oportunidad para la comunidad científica, especialmente en el campo de la neurología.

La intención de este libro es proporcionar a los lectores una visión general de las actividades desarrolladas en el Laboratorio de Neurología Clínica, especialmente en el campo del estudio de la toxicomanía. Este libro es una gran oportunidad para la comunidad científica, especialmente en el campo de la neurología.

El presente es un libro que recoge los resultados de las actividades desarrolladas en el Laboratorio de Neurología Clínica, especialmente en el campo del estudio de la toxicomanía. Este libro es una gran oportunidad para la comunidad científica, especialmente en el campo de la neurología.

La publicación de la presente Monografía recoge la labor de investigación llevada a cabo en los últimos cuatro años en el Laboratorio de Neuromorfología Celular, de la Unidad de Investigación del Sistema Nervioso del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, S.S. Los resultados originales de nuestras investigaciones con material experimental contribuirán al mayor conocimiento y comprensión del tema.

La edición ha sido posible gracias al apoyo decidido de:

Dr. Guillermo Soberón Acevedo
Secretario de Salud

Dr. Jaime Martuscelli Quintana
Subsecretario de Regulación Sanitaria y Desarrollo

Dr. Jesús Kumate Rodríguez
Subsecretario de Servicios de Salud

Dr. Francisco Rubio Donnadieu
Director General del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Dr. Manuel Velasco Suárez
Director Emérito del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Dr. Antonio Torres Ruiz
Subdirector Médico del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Dr. Julio Sotelo Morales
Subdirector de Investigaciones del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Dr. Guillermo García Ramos
Subdirector de Enseñanza del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Sra. Olga Lomelí Cerezo
Subdirectora Administrativa del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Dr. Francisco Escobedo Ríos
Jefe del Departamento de Cirugía Experimental del I.N.N.N.

Dr. Enrique Otero Siliceo
Jefe de la División de Neurología del I.N.N.N.

Dr. Sergio Gómez Llata
Jefe de la División de Neurocirugía del I.N.N.N.

Dr. Rodrigo Garnica Portillo
Jefe de la División de Psiquiatría del I.N.N.N.

Lic. Miguel González Avelar
Secretario de Educación Pública y Presidente del Consejo Directivo
del Sistema Nacional de Investigadores
Dr. Héctor Mayagoitia Domínguez
Vicepresidente del Consejo del Sistema Nacional de Investigadores
y Director General del CONACYT

La edición ha sido posible gracias al apoyo decidido de:

Para ellos nuestro agradecimiento

Los autores

Dr. Guillermo Sánchez Acevedo
Secretaría de Salud
Dr. Jaime Martínez Quintana
Subsecretaría de Regulación Sanitaria y Desarrollo
Dr. Jesús Kumar Rodríguez
Subsecretaría de Servicios de Salud
Dr. Francisco Rubio Domínguez
Director General del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Dr. Manuel Velasco Suárez
Director Emerito del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Dr. Antonio Torres Ruiz
Subdirector Médico del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Dr. Julio Sotelo Morales
Subdirector de Investigaciones del Instituto Nacional de Neurología
y Neurocirugía
Dr. Guillermo García Ramos
Subdirector de Enseñanza del Instituto Nacional de Neurología
y Neurocirugía
Dr. Olga Luján Castro
Subdirectora Administrativa del Instituto Nacional de Neurología
y Neurocirugía
Dr. Francisco Escobedo Ruiz
Jefe del Departamento de Cirugía Experimental del I.N.N.C.
Dr. Enrique Otero Sillón
Jefe de la División de Neurología del I.N.N.C.
Dr. Sergio Gómez López
Jefe de la División de Neurocirugía del I.N.N.C.
Dr. Rodrigo Gamero Prullin
Jefe de la División de Patología del I.N.N.C.

ACERCA DE LOS AUTORES

Dra. Rosario Barroso-Moguel. Realizó la Licenciatura en la carrera de Médico Cirujano, Maestría en Ciencias Médicas y el Doctorado en Ciencias Médicas con especialidad en Anatomía Patológica, en la Universidad Nacional Autónoma de México. Es miembro de la Academia Nacional de Medicina. Jefe del Laboratorio de Neuromorfología Celular de la Unidad de Investigación del Sistema Nervioso, del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de la Secretaría de Salud. Investigador Titular "C" (por la Secretaría de Salud). Miembro del Sistema Nacional de Investigadores.

Biól. Víctor J. Romero Díaz. Realizó la Licenciatura en la carrera de Biología y cursó la Maestría en Ciencias (Biología), en la Universidad Nacional Autónoma de México. Está adscrito al Laboratorio de Neuromorfología Celular de la Unidad de Investigación del Sistema Nervioso, del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de la Secretaría de Salud. Es Investigador Asociado "A" (por la Secretaría de Salud). Profesor de asignatura en el Departamento de Biología de la Facultad de Ciencias de la U.N.A.M., impartiendo clases de Histología y Biología Experimental.

***A la memoria del
Maestro Dr. Isaac Costero Tudanca***

***A los niños y jóvenes
de ayer, hoy y siempre***

Agradecemos la ayuda en la elaboración del material histológico a la Biól. Juana Villeda Hernández y al Dr. Mark Ruben R. del Servicio de Cirugía Experimental del Instituto, por su colaboración en el desarrollo quirúrgico de la investigación.

NOTA DEL EDITOR: Por TINER, grafía que se utilizará a lo largo del texto, debe entenderse el vocablo inglés castellanizado de la palabra original *thinner*, que significa: “diluyente o adelgazador, en especial de pintura”.

1. INTRODUCCIÓN

Las primeras noticias que se tienen acerca de la inhalación espontánea de solventes industriales se obtuvieron poco después de la postguerra de 1939-1945. Por entonces no se sabía en realidad en qué consistían los daños orgánicos que producían en los individuos estas sustancias.

De diez años a la fecha, según se describe en nuestras publicaciones anteriores, se puede afirmar que se ocasionan daños de tipo orgánico con trastornos psicofisiológicos que alteran predominantemente y en forma inicial al sistema nervioso y determinan cuadros psiquiátricos y neurológicos que repercuten en el ambiente familiar, escolar, social y legal. Es pues necesario dar a conocer las lesiones y los daños orgánicos que desde el principio producen estas sustancias inhaladas, a los que se suma un cambio de la personalidad, y realizar una campaña de orientación preventiva para alertar a la comunidad sobre el problema y sentir todos la responsabilidad que a cada uno corresponde.

Por la importancia que tiene la farmacodependencia, la Organización Mundial de la Salud proporcionó la siguiente definición oficial:

la toxicomanía es un estado de intoxicación periódica o crónica, perjudicial para el individuo y para la sociedad, engendrado por el consumo repetido de una droga (natural o sintética). Sus características son: 1º, deseo invencible o una necesidad (obligación) de continuar consumiendo la droga y de procurársela por todos los medios; 2º, una tendencia a aumentar la dosis; 3º, una dependencia de orden psíquico y a veces físico en relación con los efectos de la droga.

2. ANTECEDENTES

Desde 1962 los Drs. Glasser y Massengale, del Departamento de Psiquiatría del Centro Médico de la Universidad de Colorado, U.S.A. consideraron la importancia que tiene la inhalación deliberada que hacían los vapores de cementos plásticos, los niños, adolescentes y jóvenes entre los 6 y los 18 años de edad. Estas inhalaciones producían desde euforia inicial hasta cambios de la personalidad, pasando por pérdida de la memoria, desorientación, alteraciones auditivas y visuales, hasta el coma terminal, según las cantidades aspiradas y el tiempo de habituación, que osciló de 5 meses a 2 años. En los diferentes estudios efectuados a estos pacientes se encontraron alteraciones en el funcionamiento hepático, renal, médula ósea y sistema nervioso central, pero no se hicieron biopsias para determinar las alteraciones morfológicas producidas en los distintos órganos del cuerpo.

En 1964, Ackerly y Gibson, de la Universidad de Texas, publicaron trabajos en los cuales los jóvenes hacían inhalaciones de gasolina. De preferencia eran niños y jóvenes, entre los 16 y los 19 años de edad que procedían del área rural y que inhalaron por un período de 6 meses a 3 años. Los síntomas clínicos iniciales fueron semejantes a los que presentaban los inhaladores de cemento. Además, los que inhalaron gasolina por más de dos años presentaron anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica y fibrosis de la médula ósea. La cuarta parte de ellos se hicieron adictos al alcohol.

En 1971, Forni y colaboradores publicaron las hemopatías que se producen por inhalación de benceno (uno de los componentes que existen en mayor proporción en el TINNER), en un grupo de obreros, 100 de los cuales trabajaban pintando autos, o barnizaban muebles o colocaban plásticos en muros y pisos. En el 60% de los linfocitos de la sangre periférica de estos individuos se encontraron modificaciones en los cromosomas del grupo G, además, la existencia de anemias aplásticas, agranulocitosis y ausencia de anticuerpos.

Otros autores, entre ellos Granati y Rozera (1958), encontraron en individuos que inhalaban benceno datos clínicos de insuficiencia hepática, nefritis y alteraciones en el funcionamiento de las glándulas endocrinas (hipófisis, tiroides, timo, páncreas), disminución de la espermatogénesis en los de mayor edad, así como dismenorreas y abortos en las primeras semanas del embarazo en las mujeres jóvenes. En ambos sexos existía además rinitis y bronquitis crónicas, cuadros agregados a fragilidad vascular con aparición de petequias en piel y mucosas, o hemorragias en sábana del aparato digestivo, que causó en varios casos la muerte; todas estas alteraciones sumadas a los cuadros neurológicos y psiquiátricos que presentaron los enfermos.

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

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

También es de gran importancia señalar que el abuso de los inhalantes y cementos se extiende cada día más y en la actualidad se propaga de manera intensa en la población infantil, púberes, adolescentes y jóvenes en promedio entre los 8 y los 18 años de edad y que aparece en marcada relación con el aumento de la delincuencia juvenil, el bajo rendimiento escolar y ocupa un lugar importante en los casos de intoxicación atendidos en servicios hospitalarios de emergencia.

Es por ello que en el año de 1974 iniciamos con el Maestro Isaac Costero, el estudio macro y microscópico del sistema nervioso central, tanto de niños y adolescentes que inhalaban TINNER espontáneamente y en forma crónica, como el obtenido experimentalmente en monos, gatos y ratas a los que se les hizo inhalar, en cámara cerrada y en forma crónica tanto el TINNER como los solventes puros: benceno, tolueno y xileno y, mediante la implantación en los animales de microelectrodos intracerebrales, se logró analizar el estudio electroencefalográfico durante las inhalaciones y los períodos de recuperación.

Datos obtenidos en nuestro país, en áreas de población con pocos o medianos recursos económicos revelan que en la actualidad el 1% de niños y púberes usan o han usado inhalantes; de ellos el 80% son del sexo masculino.

Se sabe que la lucha contra este grave problema es difícil, pero ya se ha ini-

ciado desde hace varios años, atacándolo desde diferentes ángulos, aunque consideramos que uno de los más importantes es dar a conocer las *lesiones anatómicas* que determinan estas sustancias en todos los órganos vitales de los individuos, así como los trastornos que ocasionan en su funcionamiento. Debemos además insistir en que las lesiones que se producen son irreversibles en mayor o menor intensidad, según la edad del inhalador (siendo más grave en los niños), el tiempo, la frecuencia y la cantidad de solventes inhalados o de sustancias ingeridas.

3. EPIDEMIOLOGÍA

Encontramos en gráficas realizadas con fines estadísticos, tanto en hospitales neuropsiquiátricos, como en la Escuela de Orientación para Menores Infractores, los datos logrados del Tribunal de Menores así como los de grupos escolares de nivel secundaria y preparatoria, que el 93% de los entrevistados aceptaron que las drogas causan desequilibrios mentales y de ellos, el 50% consumen drogas y tienen problemas de homosexualidad.

La imitación o curiosidad que experimentan los niños y jóvenes por sentir algo nuevo puede llevarlos a probar los inhalantes y volverse adictos a ellos. Entre las drogas de más consumo en México están los inhalantes como el TINNER, cementos, gasolina, cloruro de etilo, acetona y fumar mariguana.

Debido a que los fines de esta publicación están orientados principalmente al problema de los inhalantes, es importante señalar que 1.58% de hombres, en su mayoría solteros, cuya edad oscila entre los 8 y los 24 años los usan; de ellos 50% se iniciaron entre los 12 y los 17 años, aún cuando en los últimos años las estadísticas nos señalan que la iniciación hacia los inhalantes la realizan numerosos niños entre los 8 y los 10 años.

La mayoría de los inhaladores se hacen desertores escolares y no trabajan ni estudian. Tampoco es raro que entre ellos, el 25% use los inhalantes combinados con otras drogas, éstas en forma habitual dos, tres o más veces a la semana y aunque algunos han intentado abandonar su uso, han vuelto a hacerlo. Muchos de ellos han tenido problemas de tipo legal, siendo detenidos en estado de intoxicación.

Entre las mujeres, el número de las que inhalan es de cerca del 25% menos en relación con los hombres; generalmente inhalan TINNER o cemento puros o combinados y se inician entre los 14 y los 18 años de edad.

Se observa además, que en México el porcentaje de uso de inhalantes asociados a la delincuencia, es notablemente más alto en comparación con el uso de otro tipo de drogas.

4. CLASIFICACIÓN DE LOS INHALANTES

Los inhalantes, entre los que se incluyen los llamados solventes industriales, se utilizan en gran cantidad y variedad en la elaboración de múltiples productos según sus propiedades físicas, químicas o físico-químicas para un fin determinado. Todos estos productos son tóxicos, por lo que las personas que los inhalan en el trabajo, en forma accidental o voluntaria, presentan daño en su salud.

En el caso de inhalación accidental o por el trabajo, se plantea el problema de higiene del trabajo o de enfermedad profesional, cuando la inhalación es voluntaria y repetida, el problema se transforma en farmacodependencia.

La mayor parte de las veces los solventes se utilizan mezclados, aumentando su toxicidad, ya que cada uno de los componentes de las mezclas es ya de por sí tóxico.

Se trata de productos líquidos, muy útiles en el comercio e industrias, que disuelven o dispersan sustancias orgánicas bien sea naturales o sintéticas que normalmente no son solubles en agua. Se aplican bien sea para hacer soluciones o en forma de recubrimientos.

Cuando se habla de solventes, se entiende que disuelven materiales resinosos, adhesivos, tintas de impresión o recubrimientos orgánicos. Así, existe la clasificación de solventes activos, co-solventes, solventes latentes y diluyentes (Guzmán Flores, 1975).

Si se mezclan los solventes activos y los co-solventes, su acción se fortalece, actúan más rápidamente, pero aumenta su toxicidad, es el caso del TINNER, el cual es en realidad una mezcla de varios solventes y forma parte de pinturas, lacas, barnices y tintas cuya principal acción es reducir la viscosidad de esos productos, o dar consistencia adecuada, controlar la velocidad de evaporación y hacer más barato su costo.

Entre los *co-solventes* están: metanol, etanol, n-propanol, ciclohexanol, metil ciclohexanol.

Los *diluyentes* son: hexano, heptano, benceno, tolueno, xileno, queroseno, trementina, naftas alifáticas y aromáticas.

Los *solventes industriales* empleados en adhesivos podemos dividirlos en seis grupos:

1. *Hidrocarburos*: hexano, heptano, ciclohexano, benceno, tolueno, xileno, queroseno, naftas y gasolina.

2. *Hidrocarburos clorados*: cloroformo, metil cloroformo, dicloruro de etileno, dicloropentanos, tricloro etileno, tetracloruro de carbono, clorobenceno, clorotolueno.

3. *Nitroparafinas*: nitro metano, nitro etano, nitro propano.

4. *Cetonas*: acetona, metil-etil-cetona, metil-iso-butil-cetona, diisopropil-cetona.

5. *Esteres*: acetato de etilo, acetato de butilo.

6. *Alcoholes*: etanol, iso-propanol, diacetona alcohol.

Los solventes industriales deben tener una serie de propiedades de tipo técnico y económico, entre las que se cuentan la formación de una delgada película uniforme, así como la velocidad de evaporación (rápida o de bajo punto de ebullición; evaporación media o lenta con alto punto de ebullición). Esta velocidad de evaporación está en relación directa con su toxicidad. Por ejemplo el benceno entre otros, es de *evaporación rápida* y por lo tanto muy tóxico; entre los de *evaporación media* hay varios como el metanol, etanol, acetona, tolueno, naftas, etc. y entre los de *evaporación lenta* nombramos como más usado el n y el iso-butanol, diacetona alcohol y el xileno.

Estos compuestos mezclados son más poderosos y tóxicos, se evaporan más rápidamente y son menos costosos por lo que se usan en mayor escala, sobre todo cuando el tiempo de secado es importante. También aumenta el poder solvente en resinas y pinturas en aerosol. Es importante tener en cuenta el grado de dilución, el de temperatura en el cual se destila el solvente, el color (ya que mediante éste se detectan las impurezas y mientras más impuro, más tóxico, aunque en el mercado es más barato y está más al alcance del público en general). Por ser inflamables importa tomar precauciones extremas.

Desafortunadamente esta mezcla de solventes produce un olor que a muchas personas les parece agradable, por lo que no lo rechazan en cuanto a su uso, y atrae a los adictos.

La mayor parte de los solventes que mezclados constituyen el TINNER, son derivados del petróleo, o son productos petroquímicos refinados. En el co-

mercio el TINNER o los Tíneres se clasifican en términos de calidad: alta, media y baja, que se traduce por precio alto (envasado), medio o bajo y que este último generalmente se vende al menudeo sin envasar, especialmente en tlapalerías o tiendas que expenden pinturas, de fácil acceso a todo público, trabajadores e inhaladores. Debido a su costo y calidad tiene en su composición elementos que actúan como solventes activos, latentes o diluyentes de alta, media o baja velocidad de evaporación.

En la actualidad, por la escasez de materias primas, las fórmulas o componentes del TINNER difícilmente se mantienen constantes; esto da origen a la sustitución por compuestos mal elaborados y más tóxicos, que no permiten mantener especificaciones físicas y fisico-químicas y la calidad requerida para el uso.

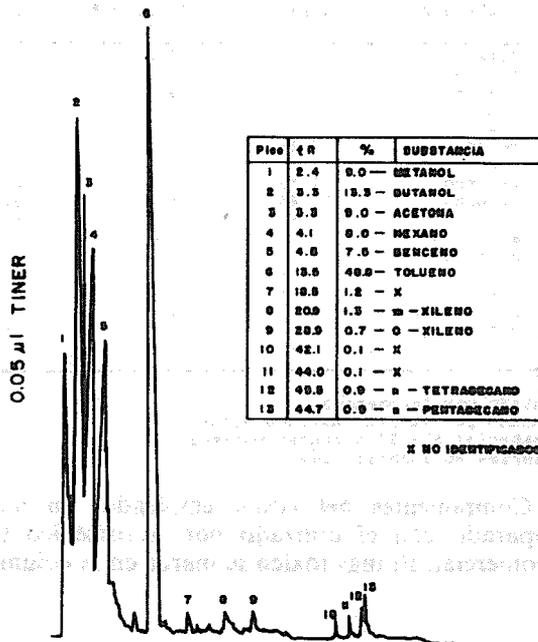
Para la determinación de la composición del TINNER, sin duda el método más valioso y exacto, es la *cromatografía en fase gaseosa*, que permite realizar el análisis cualitativo y cuantitativo con rapidez y precisión. Mediante este método logramos obtener la Gráfica 1 incluida en este trabajo, junto con el Cuadro I, que demuestran los componentes del TINNER utilizado por nosotros en nuestros trabajos experimentales, comprado en una tlapalería donde el producto se vende al menudeo, comparado con el TINNER que utiliza la Compañía de Aviación de Aeroméxico y con el envasado que elaboran pinturas comerciales (Pinturas Optimus).

Como se puede ver, tanto en la Gráfica 1 como en el Cuadro I, las sustancias que se encuentran en mayor cantidad son el tolueno, butanol, metanol, acetona, hexano, benceno, xileno, n-tetradecano y n-pentadecano; los espacios en blanco del Cuadro I corresponden a productos en baja cantidad no identificados. Todas estas sustancias como ya hemos dicho son por sí solas tóxicas y mezclas aumentan su toxicidad y se hacen más volátiles.

Estos análisis de cromatografía de gas-líquido fueron realizadas por el Químico Jaime Saavedra Contreras en la División de Ciencias Biológicas y de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana (Unidad Xochimilco) de México.

Proponemos que se instituyan disposiciones para reglamentar la distribución y venta, especialmente a menores, ya que su acceso a esos productos es fácil, por lo que debe vigilarse este punto para evitar la intoxicación voluntaria; además, se podría llevar un registro escrito de los compradores, y en una etiqueta adherida al frasco, advertir de la toxicidad del producto, así como la forma de utilizarlo, sobre todo proponer los lugares ventilados con objeto de no afectar la salud del usuario.

La campaña de orientación sobre los efectos patológicos que producen en



MUESTRA DEL LAB. NEUROMORFOLOGIA CELULAR
 UNIDAD INVESTIGACIONES STMA. NERVIOSO
 INSTITUTO NAL. NEUROLOGIA Y NEUROQUIRURGIA S.S.

Gráfica I. Cromatografía de gases que demuestra los componentes del Tiner utilizado por nosotros en nuestra investigación; el tolueno, benceno, metanol, butanol y acetona, son los elementos más tóxicos que aparecen en mayor porcentaje.

el organismo los componentes del Tiner debe hacerse en forma permanente tanto a expendedores, como a padres de familia, en escuelas a alumnos y maestros, dispensarios y hospitales y concientizar a todos sobre la importancia de hacer pronto un tratamiento en los inhaladores que se inician, para evitar daños irreparables y además indicar los lugares de tratamiento en los

COMPOSICION PORCENTUAL COMPARATIVA DE DISOLVENTES INDUSTRIALES

tiempo de retención tR	substancia	Tiner 1* %	Tiner 2** %	Tiner 3*** %
2.4	metanol	----	9.0	----
3.3	butanol	----	13.3	----
3.5	acetona	0.05	9.0	----
3.6	x	----	----	----
4.0	x	----	----	----
4.1	hexano	0.21	8.0	----
4.5	x	----	----	----
4.6	benceno	1.13	7.5	0.54
13.5	tolueno	99.46	48.8	98.61
18.5	x	----	1.2	----
20.9	m-xileno	----	1.3	----
28.9	o-xileno	----	0.7	----
42.1	x	----	0.1	----
44.0	x	----	0.1	----
44.5	n-tetradecano	----	0.9	----
45.2	n-pentadecano	----	0.9	----
45.4	x	----	----	----

- * Tiner usado por Aeroméxico
- ** Tiner usado por la Dra. Barroso-Moguel
- *** Tiner especial 654-57 pinturas Optimus
- x Substancias NO Identificadas

Cuadro I. Componentes del TINER empleados en nuestra investigación, comparado con el utilizado por Aeroméxico y el envasado de marca comercial. El más tóxico se marca en la columna 2.

cuales deben participar todos los profesionales preparados (trabajadores sociales, psicólogos, neurólogos, psiquiatras, médicos generales y enfermeras) en hospitales psiquiátricos y centros hospitalarios especializados, para poder brindar información, asesoría y tratamiento adecuados.

5. ALTERACIONES NEUROBIOLÓGICAS EN LA CONDUCTA PRODUCIDAS POR TINER

Los fármacos de acción directa sobre el sistema nervioso central se clasifican en *estimulantes y depresores*. Los fármacos *depresores* disminuyen la actividad refleja somática visceral, además hay pérdida de la actividad motora y de las respuestas a los estímulos ambientales. En el caso del TINER se produce además excitabilidad de la formación reticular mesencefálica con disociación entre ella y la actividad motora.

Se considera al TINER como droga de abuso. Determina reacciones de euforia inicial y alucinaciones por acción sobre el complejo amigdalino y disfunción del sistema límbico. Al principio de su inhalación se produce hiperactividad. Si se continúa la inhalación, se reduce la actividad motora y la intensidad de las respuestas a los estímulos ambientales, llegando a veces al estado catatónico, con aumento del tono muscular y de la actividad refleja somática, desarrollo de crisis mioclónicas pasando por una etapa de ataxia, por lo que se le considera al TINER también como *estimulante* del sistema nervioso central (Guzmán-Flores, 1975), produciendo como efectos inmediatos: hiper-motilidad, conducta alucinatoria, ataxia, catatonía y crisis mioclónicas; a partir del momento en que desaparecen la catatonía y las crisis mioclónicas, sobrevienen diversos automatismos durante los cuales no hay respuesta a los estímulos del medio ambiente. Además, las drogas alucinógenas producen a largo plazo alteraciones de la conducta emocional que se manifiesta por cuadros depresivos y paranoides. Todos estos datos permiten suponer que las inhalaciones repetidas de TINER ocasionan una disfunción del sistema límbico que altera la conducta, producen respuestas inadecuadas (estudios repetitivos en gatos y ratas). Conforme se aumenta el número de sesiones de inhalación de TINER, el grado de disociación entre la excitabilidad de la formación reticular y del complejo amigdalino tiende a incrementarse. Esta disociación aunque atenuada, persiste varias semanas después de la última do-

sis; además, durante este período del experimento, los animales mostraron indiferencia a los estímulos, los monos se sentaron encorvando ventralmente el cuerpo, apoyaban el mentón sobre el pecho y colocaron las manos entre las piernas flexionadas. En esta posición permanecieron inmóviles durante períodos prolongados de tiempo sin modificarla, a pesar de que se les hiciese daño (Guzmán-Flores, 1975).

Como consecuencia, vemos que se generan respuestas conductuales inadecuadas ante situaciones ambientales de emergencia, cuando los sujetos están incapacitados para asumir actitudes de defensa. Esta aberración conductual se observa en muchos niños y adolescentes que inhalan repetidas veces TINER por largo tiempo y va en contra de su supervivencia.

Entre las características de los inhaladores es importante tener en cuenta la edad y sexo (las lesiones anatomopatológicas son semejantes en ambos sexos). Se dice que la mayoría pertenecen a familias desorganizadas, numerosas, de bajo nivel socioeconómico, que tienen una mala adaptación escolar y problemas de la conducta.

La forma más común de uso de estas sustancias es la *inhalación*; pocas veces utilizan la vía oral, ya que se producen ardor y sensación de quemadura en la mucosa bucal y faríngea. Mediante la inhalación se logra la mayor concentración aspirada y la forma más comúnmente empleada es la de verter el inhalante dentro de una bolsa de plástico, colocarla en la boca y aspirar por ella el vapor que desprende el TINER. Otras veces impregnan trapos o estopa que colocan en el hueco de las manos y lo inhalan directamente. Este segundo mecanismo produce irritación, escoriaciones y descamación en la palma de las manos, por lo que es necesario, durante el examen físico de los que niegan el hábito, examinar la superficie cutánea de las manos. Cuando el individuo ha inhalado fuertes cantidades, el estado físico que presenta es parecido al que se produce por ingestión de sedantes o de alcohol; en cambio, inhalado en pequeñas cantidades, determina estado de inquietud y euforia.

Entre los síntomas clínicos en la *intoxicación aguda* por inhalantes y por orden de aparición tenemos los siguientes: lenguaje incoherente, desorientación, excitación inicial, trastornos en la coordinación del lenguaje y pensamientos con juicios menoscabados, conducta errática, zumbidos de oídos, estupor después de la fase de excitación, midriasis, diplopia, babeo, moco nasal abundante acompañado de estornudos y tos a veces en accesos, náusea, vómito y diarrea, dificultad para ejecutar movimientos musculares coordinados, ataxia, taquicardia, delirio con alucinaciones auditivas y visuales, convulsiones, inconciencia, coma y al final de unas horas, muerte por paro respiratorio o ahogo por aspiración del contenido vomitado. Todos estos

síntomas condicionados con la edad, resistencia física, cantidad y tiempo de inhalación y susceptibilidad de cada individuo.

Cada una de estas fases de la intoxicación aguda puede durar aproximadamente entre cinco a diez minutos o más. Debemos agregar que incluidos y entre los síntomas antes descritos están los trastornos que sufre la conducta, existe confusión, algunos muestran irritabilidad con agresividad. Sin embargo, muchos inhaladores aprenden pronto a no sobrepasar la dosis y a “mantenerse” en el nivel deseado de somnolencia o de alucinaciones por lo que se transforman en *inhaladores crónicos*. En ellos no es raro encontrar tolerancia al solvente inhalado, por lo que después de unas semanas o meses, aumentan la “dosis” o cantidad inicial inhalada para alcanzar el “efecto deseado”. Además se producen en ellos signos y síntomas característicos, como son la halitosis, fatiga, depresión, disminución del apetito, aberración del gusto, pérdida de peso, temblores, trastornos de la memoria, irritación de la piel, así como del aparato respiratorio, a los que se suman las alteraciones en la conducta con los cuadros neurológicos y psiquiátricos que determina cuadros depresivos. La mayoría desencadena patología de tipo esquizofrénico y en otros, cuadros paranoicos, delirio de persecución con agresividad, violación, tendencia al robo, asalto, asesinato o suicidio. Además de los desequilibrios mentales existen problemas de homosexualidad determinados por la promiscuidad a la que se agrega lesión de las glándulas endocrinas, especialmente en testículos y ovarios.

La sintomatología neurológica y psiquiátrica es debida a que el TNER produce destrucción de las células nerviosas en forma difusa y progresiva en diferentes lugares del cerebro, cerebelo y médula espinal (que produce principalmente el tolueno), así como degeneración con desaparición de muchas fibras nerviosas periféricas que alteran la sensibilidad y los movimientos (producidas por el hexano) y de cuyo análisis nos ocuparemos al hablar de las neuropatías degenerativas, pero que podemos decir desde ahora que se trata de LESIONES IRREVERSIBLES en todo el organismo, de mayor o menor intensidad, según el tiempo, la frecuencia y la cantidad de TNER inhalado.

Existen otras complicaciones en el organismo, que se manifiestan por depresión de la médula ósea, degeneración cerebelosa, daño hepático y renal, degeneración de la retina y del nervio óptico, congestión pulmonar y hemorragias múltiples, anemia, lesión en gónadas con alteración de la espermatogénesis y ovulación, trastornos del ritmo cardíaco y muerte por sofocación.

En un número importante de adolescentes y jóvenes se desarrolla dependencia física y si se suspende la inhalación se desencadena un *síndrome de abstinencia* caracterizado por signos de excitabilidad, inquietud, ansiedad, cefalea y dolores abdominales y musculares, entre otros.

6. LESIONES PATOLÓGICAS PRODUCIDAS POR INHALACIÓN DE TINER

Durante varios años y en publicaciones anteriores describimos las alteraciones microscópicas en el sistema nervioso de humanos, monos, gatos y ratas albinas intoxicados espontánea o experimentalmente con TINER (Barroso-Moguel, R. 1975; Costero, I. y Barroso-Moguel, R. 1977; Costero, I. y Barroso-Moguel, R. 1978; Barroso-Moguel, R., Aznar, T. y Vázquez, V. E., 1980), pero debido al problema social y médico que existe en la actualidad, cada vez más frecuente entre los niños y jóvenes, agregamos ahora el material humano complementario obtenido por necropsia, así como las alteraciones patológicas más significativas y severas que se presentan en otros órganos, en material experimental seriado y más reciente.

Material Humano

Se estudió microscópicamente el encéfalo obtenido de las autopsias realizadas en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez de la S. S. por la Dra. Edith Vázquez Velázquez, de cinco hombres jóvenes entre los 18 y 25 años de edad que murieron a consecuencia de inhalar crónicamente y de manera intensa, cantidades progresivas de TINER, sobre todo en la etapa final de los dos últimos años, pero en un período mínimo de dos años y un máximo de cinco.

Debido a su trabajo de ebanista o barnizador, dos de ellos iniciaron la inhalación de TINER, que después siguieron inhalando de manera espontánea y continua. Los tres casos restantes se iniciaron espontáneamente en la inhalación de TINER y continuaron casi diariamente de dos a cinco años. Los cinco jóvenes presentaron en los dos últimos años de su vida, síntomas neurológicos y psiquiátricos progresivos que aumentaron en intensidad, llegando uno de ellos al suicidio después de inhalar por casi un año 500 ml de TINER al día.

A continuación resumimos las historias clínicas correspondientes:

Caso 1. Hombre de 25 años de edad, soltero, de 58 kg de peso y 1.70 m de estatura, desnutrido. Segundo hijo de una familia de 8, de embarazo y parto normales. A los 12 años se presentó retraso mental escolar que coincidió con el inicio de inhalación del TINER en compañía de compañeros de escuela. Presentó abulia e indiferencia familiar y escolar. A los pocos meses la inhalación fue más frecuente y en mayor cantidad. A los 20 años la inhalación diaria fue de 250 ml al día. Además, a los 22 años agregó la ingestión de bebidas alcohólicas, por lo que perdió su trabajo. Se dedicó a mendigar; comía mal y andaba sucio; se volvió agresivo, hablaba solo y presentó alucinaciones visuales y auditivas. Presentó desorientación en el tiempo y el espacio, así como frecuentes cuadros de amnesia; hablaba mal y en forma incoherente. Tuvo relaciones sexuales ambivalentes.

En la piel mostró lesiones avitaminósicas con descamación y edema en pies y tobillos con aspecto pelagroide; además, presentó tinte icterico en conjuntivas. El abdomen estaba abultado por ascitis. Presentaba discreta disnea, pulso de 100/min., temperatura de 37°C y tensión arterial de 100/60. A los dos días de su ingreso murió en estado de coma.

En la autopsia se encontró el encéfalo con un peso de 1100 gr con discreto edema. Congestión pulmonar, laringitis y traqueobronquitis crónica; várices esofágicas por cirrosis hepática grado II, ictericia generalizada, gastroenteritis crónica. La cirrosis hepática se comprobó microscópicamente.

Caso 2. Se trata de un hombre de 18 años en muy mal estado de nutrición (caquéctico), con peso de 45 kg y 1.52 m de estatura. Hijo de un 6° embarazo con parto normal. Infancia triste y desnutrida por pobreza. Escolaridad de primaria y dos de secundaria. Empezó a trabajar como barnizador, utilizando el TINER como adelgazador de la pintura. Después de 4 años se habituó al TINER, el que seguía inhalando espontáneamente después de terminar su trabajo. Después de varios meses presentó un cuadro neurológico y psiquiátrico con pérdida de la memoria, crisis depresivas que alternaban con periodos de euforia o delirio de persecución, acompañados de alucinaciones visuales y auditivas; pérdida del apetito con náusea. Al ser despedido de su trabajo inhaló con más frecuencia y en mayor cantidad; presentó periodos de insomnio y excitación. Se agregó un cuadro pulmonar con tos persistente y fue internado en el Hospital donde se le diagnosticó tuberculosis además de su cuadro psiquiátrico.

En la exploración física se demostró temperatura de 38°C, pulso de 100

por min.; tensión arterial de 110/70 y disnea. Tenía numerosos estertores en vértice pulmonar derecho. El examen de esputo dió positivo el hallazgo de bacilo de Koch. Sobrevivió cuatro días en el Hospital y murió estando dormido.

La autopsia reveló un encéfalo de 1050 gr con moderada atrofia cortical, la que en algunos sitios medía 2.5 mm de grosor y discreto edema y congestión meníngea. Además una lesión tuberculosa evolutiva caseosa que abarcaba un área irregular de 3 a 5 cm² en el lóbulo superior derecho, confirmada con el estudio microscópico.

Caso 3. Hombre de 21 años, soltero de 1.67 m de estatura y 56 kg de peso. Parto, lactancia e infancia normales. A los 9 años, junto con otros compañeros de escuela, inicia la inhalación de TINER; se hace indiferente al aprendizaje y ambiente, reprueba los tres últimos años de la primaria, la que termina a los 15 años. Retraído, sin amigos, inhala durante 6 años pequeñas cantidades diarias de TINER y después aumenta la dosis durante tres años. A los 19 años aqueja insomnio, ideas delirantes con alucinaciones visuales y auditivas, agresividad verbal y física, atacó a su hermana con un cuchillo, irritabilidad, agitación psicomotriz y ansiedad. Tratado con "sedantes y vitaminas" se disminuyó el cuadro, pero al suspender el medicamento, los síntomas reaparecieron en forma más intensa. Además se presentó lenguaje incoherente, continuo, simplista y con ideas delirantes, alucinaciones auditivas y visuales, desorientación en el tiempo y el espacio y desaseo personal. Dijo masturbarse desde los 12 años y tener esporádicamente relaciones homosexuales.

Al internarse en el Hospital se le diagnosticó esquizofrenia. La exploración física demostró tensión arterial de 115/80, pulso de 82 por minuto y cuadro diarreico persistente. Por negarse a comer se le colocó sonda gástrica y falleció espontáneamente 10 días después.

La autopsia reveló un encéfalo con enclavamiento de amígdalas cerebelosas, congestión meníngea y un peso de 1325 gr; había además hemiatrofia del hemisferio cerebral izquierdo con disminución discreta de la substancia gris cortical. Existía congestión traqueobronquial y pulmonar, así como en hígado, estómago, riñones y suprarrenales. El intestino grueso mostró múltiples ulceraciones de tipo amibiano de 1.5 a 3 cm de diámetro. Además había hemorragias subendocárdicas en el ventrículo izquierdo. Microscópicamente se comprobó la colitis ulcerosa amibiana.

Caso 4. Hombre de 23 años de edad, soltero, muy desnutrido, pesó 49 kg y midió 1.60 m. Nació de un 16° embarazo cuyo parto duró 24 hrs, con hipoxia neonatal. Mostró retardo mental desde la infancia. A los 13 años empezó

a fumar marihuana. Fué homosexual desde los 18 años y en esta edad empezó a inhalar cemento y TINER hasta 250 ml diarios durante tres años. A los 21 años presentó cuadro de agresividad y psicosis reactiva por lo que fué hospitalizado por tres meses, tratado y dado de alta. Un mes antes de morir reingresó al hospital por presentar de nuevo un cuadro agresivo con ideas suicidas. Se le diagnosticó esquizofrenia paranoide.

Mediante el interrogatorio a un familiar, se supo que después de salir de su primer internamiento, volvió a inhalar TINER, llegando a inhalar hasta 500 ml al día durante los dos últimos años. Así presentó intensas y continuas alucinaciones visuales y auditivas, insomnio, ansiedad, agresividad, tendencia a la dromomanía y soliloquios.

En la exploración física se encontró tensión arterial de 120/80, 86 pulsaciones por minuto, isocoria con reflejos fotomotores anormales, disminución de la visión con pequeños escotomas bilaterales y retardo mental evidente. El electroencefalograma mostró ritmo predominantemente beta, difuso, de bajo voltaje, mezclado con escaso ritmo alfa de 9-10 c/s y 10-40 mV en regiones occipitales y con ondas lentas delta, irregulares y difusas de bajo voltaje. Los medicamentos modificaron el trazo.

Después de permanecer un mes internado y bajo tratamiento se notó introvertido. Una madrugada se suicidó lanzándose por la ventana del sexto piso del Hospital.

La autopsia demostró fractura de los huesos del cráneo y piernas; deformidad —por el traumatismo— del encéfalo, que presentaba un peso de 1000 gr con hemorragias múltiples puntiformes en núcleos grises centrales, mesencéfalo y pedúnculos cerebelosos, así como una extensa hemorragia reciente subaracnoidea en ambos hemisferios.

Caso 5. Hombre de 24 años de edad, soltero, muy desnutrido, con 45 kg de peso y 1.64 m de estatura, pálido y con piel seca. Escolaridad de primaria y secundaria. Trabajó como “cady” de golf desde los 17 años, pero 3 años después empezó a inhalar TINER trabajando irregularmente, por lo que fue despedido y presentó cuadro clínico de agresividad psicomotriz intensa, alucinaciones y relaciones conflictivas con vecinos y familiares. La piel de diferentes partes del cuerpo tenía huellas y cicatrices de rasquido intenso. Tres meses antes de su internamiento presentó diarrea con melena.

Durante 4 años inhaló TINER, primero en pequeñas cantidades, pero después aumentó la cantidad y la frecuencia; llegó a inhalar, mediante estopa empapada, hasta medio litro diario durante un año; el dinero lo obtenía pidiendo limosna o robando. Durante un año casi no comía y vomitaba con

frecuencia. Mostró disartria, hablaba solo y reía espontáneamente. Además sufrió alucinaciones auditivas y ópticas, así como amnesia temporal. Fue homosexual desde los 20 años de edad.

En el examen físico se encontró tensión arterial de 120/80, pulso de 90/min., temperatura de 36°C y 20 respiraciones por minuto. Bronquitis intensa. Durante los cinco días que permaneció en el Hospital antes de morir, se le alimentó mediante sonda gástrica.

En la autopsia se encontró un encéfalo de 1,100 gr. pálido con vasos meníngeos congestionados, así como moderada disminución de volumen del lóbulo frontal izquierdo. Macroscópicamente se encontraron áreas de desmielinización, la sustancia gris tenía 3 mm de espesor. El cerebelo no presentaba alteraciones macroscópicas, pero en el estudio microscópico había atrofia de las laminillas cerebelosas y destrucción de neuronas de Purkinje, así como en otras áreas, que serán descritas con detalle más adelante.

Los encéfalos de los cinco casos humanos se fijaron en formol al 10% por varias semanas; de ellos se tomaron fragmentos de los lóbulos frontal, parietal, occipital y temporal, así como de las cintillas olfatorias, hipocampo, núcleos grises centrales, cerebelo, puente y bulbo. Se hicieron cortes por congelación de 5 a 7 micras de grosor, se tiñeron con hematoxilina-eosina y con los métodos de impregnaciones argéntoáuricas de Río-Hortega y Cajal, además de las técnicas modificadas por nosotros. La descripción microscópica, comparada con el material experimental la haremos más adelante.

(En la página siguiente se resumen, en forma de cuadro, los datos de los cinco casos humanos empezando, en escala de gravedad y tiempo de inhalación, por el Caso 5).

CINCO CASOS HUMANOS DE INHALADORES CRONICOS DE TINER

CON LESIONES ENCEFALICAS

	CASO 5	CASO 4	CASO 3	CASO 2	CASO 1
EDAD	24 años	23 años	21 años	18 años	25 años
ESTADO CIVIL	Soltero	Soltero	Soltero	Soltero	Soltero
ESTATURA-PESO	1.64m - 45Kg Caquético	1.60m - 49Kg Caquético	1.67m - 56Kg Caquético	1.52m - 45Kg Caquético	1.70m - 58Kg Caquético
PARTO	7º Normal	16º Hipoxia Neonat.	2º Normal	6º Normal	8º Normal
ESCOLARIDAD	1ª y 2ª	1ª en 10 años	Primaria	Primaria	Primaria
OFICIO	"Cady" de Golf	Ninguno	Vagancia	Barnizador	Vagancia
INICIO LA INHALACION	17 años por 7 años-Tiner	10 años por 13 años-Tiner	6 años por 11 años-Cemento Tiner	4 años por 14 años-Tiner	12 años por 13 años-Tiner
CANTIDAD ULTIMOS 3 AÑOS	250 a 500 ml diarios	500 ml diarios	300 ml diarios	4 años 300 a 400 ml diarios	12 años 200 a 500 ml diarios
HOMOSEXUALIDAD	Si	Si	Si	Si	Si
ALUCINACIONES AUDITIVAS Y VISUALES	Si	Si	Si	Si	Si
AMNESIA	Si	Si	Si	Si	Si
DISARTRIA	Si	Si	Si	Si	Si
MARCHA Y MOVS.	Anormales	Anormales	Anormales	Anormales	Anormales
C. PSIQUIATRICO	Agresividad 4º G.	Paranoia Suicidio	Esquizofrenia	Esquizofrenia	Esquizofrenia
PATOLOGIA AGREGADA	Bronconeumonia Anemia	Amibiasis Anemia	Cirrosis-Amibas Anemia	Tuberculosis pulmonar Anemia	Cirrosis- Anemia Cisticercosis
CEREBRO	Lóbulo frontal izq. disminuido	Hemorragias Traumáticas	Hemiatrofia Hemisf. izq.	Areas desmieliniz.	Atrofia cortical difusa

Material de Experimentación

Gatos. Fueron estudiados 20 gatos cuyo peso oscilaba entre 2,350 y 3,860 gr; 11 eran machos y 9 hembras.

Los 20 gatos inhalaron 2 ml diarios de TINER mediante un tubo de hule insertado al tapón de un matraz que contenía 50 ml de TINER, burbujeado por una bomba de aire que administraba el TINER a un promedio de doce respiraciones por minuto, durante 4 minutos, en cámara cerrada.

El Cuadro II explica esta primera etapa del experimento:

CUADRO II

Gatos inhalados Nos.	TINER inhalado	Tiempo	Total inhalado	Sacrificados a los:
1- 2- 3-(4)	2 ml	4 min	14 ml	7 días — 2 gatos
5- 6- 7-(8)	2 ml	4 min	30 ml	15 días — 2 gatos
9-10-11-(12)	2 ml	4 min	60 ml	30 días — 2 gatos
13-14-15-(16)	2 ml	4 min	90 ml	45 días — 2 gatos
17-18-19-(20)	2 ml	4 min	120 ml	60 días — 2 gatos

Los 5 gatos restantes números 4, 8, 12, 16 y 20 que no fueron sacrificados después de inhalar durante 7, 15, 30, 45 y 60 días se sacrificaron después de *descansar sin inhalar* 60 días, con el objeto de ver la evolución de las lesiones ya iniciadas durante las inhalaciones, o la posible regeneración de los órganos alterados, como lo indica el Cuadro III:

CUADRO III

Gatos inhalados	TINER inhalado	Sacrificados a los:
No. 4	14 ml	60 días de <i>no inhalar</i>
No. 8	30 ml	60 días de <i>no inhalar</i>
No. 12	60 ml	60 días de <i>no inhalar</i>
No. 16	90 ml	60 días de <i>no inhalar</i>
No. 20	120 ml	60 días de <i>no inhalar</i>

Tanto los primeros 15 gatos utilizados, como los otros 5 sacrificados 60 días después de dejar de inhalar (2a. etapa del experimento), murieron previa anestesia con hidrato de cloral, perfusión intracardíaca con solución acuosa

de formol al 10%, extracción del encéfalo, médula espinal y evisceración toracoabdominal.

De los encéfalos se tomaron fragmentos de los lóbulos frontal, temporal, parietal, occipital, hipocampo, núcleos grises centrales, cerebelo, puente de Varolio, bulbo, médula espinal y nervios ciático y crural, así como de las otras vísceras: pulmones, corazón, hígado, bazo, páncreas, riñones, gónadas, hipófisis, tiroides, suprarrenales, ganglios linfáticos y médula ósea vertebral, que se fijaron por 15 días en solución acuosa de formol al 10%.

Se hicieron después cortes por congelación de 5 a 7 micras de espesor, se tiñeron con hematoxilina y eosina y se hicieron las técnicas de impregnación argénto-áuricas de Cajal y Río-Hortega y las modificaciones y variantes hechas por nosotros para tejido nervioso. La descripción microscópica de nuestros hallazgos la haremos comparando los resultados con los del material humano y con el de las ratas albinas.

Ratas. Para nuestro estudio experimental seriado, hecho en los dos últimos años, hemos utilizado 80 ratas albinas Cepa Wistar, mitad machos y mitad hembras, de 3 meses de edad con 230 gramos de peso promedio, de las cuales 8 quedaron como testigos. Las 72 restantes inhalaron diariamente 1.5 ml de TINER en cámara cerrada durante 3 minutos; se midió cada día la cantidad de agua y alimento ingerido y su peso corporal.

De ellas fueron sacrificadas 2 hembras y 2 machos cada 15 días hasta completar 120 días de inhalación, con un total de 36 animales, como se explica en el Cuadro IV.

CUADRO IV

RATAS QUE INHALARON 1.5 ml DE TINER DIARIO (PRIMER LOTE)

Ratas inhaladas	TINER inhalado	Sacrificadas a los:
4	10.5 ml	7 días
4	22.5 ml	15 días
4	45.0 ml	30 días
4	67.5 ml	45 días
4	90.0 ml	60 días
4	107.5 ml	75 días
4	135.0 ml	90 días
4	157.5 ml	105 días
4	180.0 ml	120 días

Las 36 ratas restantes, también inhalaron la misma cantidad, en el mismo tiempo que las del primer lote, pero dejaron de inhalar a los mismos días, sólo que no fueron sacrificadas de inmediato, sino después de completar 120 días sin inhalar, con el objeto de ver la evolución de las lesiones ya iniciadas o la posible regeneración de los órganos alterados (ver Cuadro V).

CUADRO V

RATAS SACRIFICADAS DESPUES DE INHALAR TINER Y CON UN PERIODO DE RECUPERACION DE 120 DIAS SIN INHALAR

Ratas inhaladas	TINER inhalado	Sacrificadas a los:
4	10.5 ml	120 días <i>sin inhalar</i>
4	22.5 ml	120 días " "
4	45.0 ml	120 días " "
4	67.5 ml	120 días " "
4	90.0 ml	120 días " "
4	107.5 ml	120 días " "
4	135.0 ml	120 días " "
4	157.5 ml	120 días " "
4	180.0 ml	120 días " "

Se sacrificaron previa anestesia con hidrato de cloral, perfusión inmediata con solución salina y heparina, seguida de perfusión intracárdica con solución acuosa de formol al 10%. Extracción inmediata del encéfalo y médula espinal, evisceración toracoabdominal y desarticulación de miembros posteriores, para estudiar músculos y nervios ciático y crural. Los fragmentos de tejido obtenidos se fijaron en formol al 10% durante 15 días, se incluyeron en parafina y se hicieron cortes de 5 a 7 micras, fueron teñidos con los métodos de hematoxilina y eosina, tricrómico de Masson y con las impregnaciones argentoáuricas, de Cajal, Río-Hortega modificadas por nosotros para cortes incluidos en parafina.

El sacrificio de las ratas y los procedimientos de fijación, inclusión de gatos y material humano nos permitieron hacer el estudio analítico de los cortes

y podemos desde ahora adelantar la conclusión de que las lesiones producidas por el TINER, que se inician tanto en el sistema nervioso, ojos y demás órganos, a partir de los 45 días de inhalación diaria, *son irreversibles*, aún cuando se deje de inhalar el TINER por el tiempo especificado en los cuatro cuadros anteriores.

7. RESULTADOS

En publicaciones anteriores realizadas por nosotros desde 1975, nos hemos ocupado principalmente de las lesiones encefálicas encontradas en gatos intoxicados sólo con benceno o con TINER y en ratas intoxicadas con benceno y tolueno solos o con TINER.

Concluimos desde entonces, que tanto el benceno como el tolueno son por sí solos tóxicos y capaces de lesionar al organismo, pero mezclados con otros solventes industriales para formar el denominado en inglés "*Thinner*" (adelgazador), que castellanizado se llama comercialmente TINER, aumentan considerablemente su toxicidad.

Como decíamos en páginas anteriores, los resultados que hemos obtenido, en las recientes investigaciones realizadas con TINER, tanto en el estudio del encéfalo humano, como en el de gatos y ratas intoxicadas experimental y crónicamente, así como el estudio de todas las vísceras en las ratas, nos permiten asegurar del peligro y daño *irreversible* que determina en *todo el organismo* del individuo o animal que inhala TINER en forma sostenida y crónica.

1. Alteraciones microscópicas producidas en el sistema nervioso

A. Corteza cerebral

Tanto en el encéfalo de los cinco casos humanos, como en el de los gatos y ratas intoxicados crónicamente, después de 30 días de inhalación experimental, las lesiones más intensas se ven en las neuronas piramidales de la corteza cerebral, sobre todo en las áreas de las circunvoluciones frontoparietales, temporal y occipital. No tienen simultáneamente la misma intensidad, pero sí son difusas y en un mismo campo fotografiado se pueden observar distintas etapas de alteración (fig. 1).

El proceso se inicia por ahuecamiento irregular de los tallos neuronales, que llegan a formar verdaderos canales (figs. 1 y 2), acompañados de hipertrofia neurofibrilar (fig. 3), vacuolización citoplásmica (fig. 4), aglutinación de grumos de Nissl (fig. 5, flechas), coincidiendo con ahuecamiento del tallo neuronal (flecha larga), picnosis, degeneración del soma, atrofia de dendritas y cilindroejes (fig. 6, flechas).

Otras muchas células piramidales corticales se retraen intensamente quedando como manchas argirófilas deformes, modificando profundamente su forma primitiva entre neuronas menos o nada alteradas (fig. 7). En esta misma fotografía, pobre en fibras nerviosas, podemos ver la modificación que sufren las fibras nerviosas alteradas: unas han desaparecido por completo, otras están engrosadas y tienen curso tortuoso y otras, muy delgadas están en fragmentación (arriba a la izquierda de la microfotografía). Además, se agrega la presencia de infiltrados inflamatorios con linfocitos entre las fibras nerviosas de la sustancia blanca regional, así como presencia de hemorragias pericapilares (fig. 8) por rotura de vasos (fig. 9, A y B) con movilización de la microglía y formación de nódulos en áreas necróticas (fig. 9, B). También pueden verse numerosas hemorragias intersticiales recientes, difusas y no traumáticas, por lesión del endotelio capilar (diapédesis), como las que se muestran en la figura 10.

B. Núcleos talámico e hipotalámico

También a partir de los 45 días de inhalación experimental en gatos y ratas se lesionan las neuronas en gran número, siguiendo las mismas etapas que las corticales, sólo que, sobre todo en el tálamo, no llega a presentarse la picnosis, debido a que el soma neuronal después de sufrir vacuolización citoplásmica se destruye por autólisis junto con su núcleo hasta desaparecer por completo. En la microfotografía afortunada de la figura 11, se han podido lograr en un mismo campo los distintos aspectos que presentan las células nerviosas desde el principio de su lesión hasta la necrosis y desintegración, con desaparición casi total de las fibras nerviosas regionales y sin reacción neuróglia ni actividad macrofágica (letras A, B y C).

C. Hipocampo

Otra de las zonas donde las lesiones degenerativas neuronales aparecen con gran intensidad es en el hipocampo. La imagen topográfica de la figura

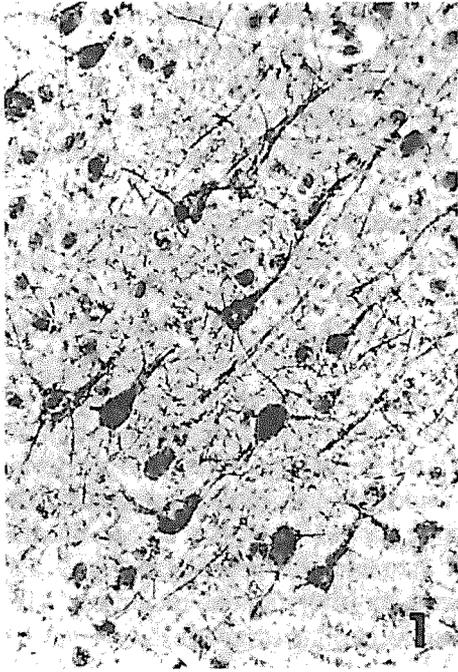


Figura 1. Corteza cerebral parietal del gato después de inhalar en 30 días 60 ml de TINER. Las células piramidales inician ahuecamiento irregular de los tallos neuronales e hipertrofia neurofibrilar. Variante argento-áurica de Barroso-Moguel. 40 X.

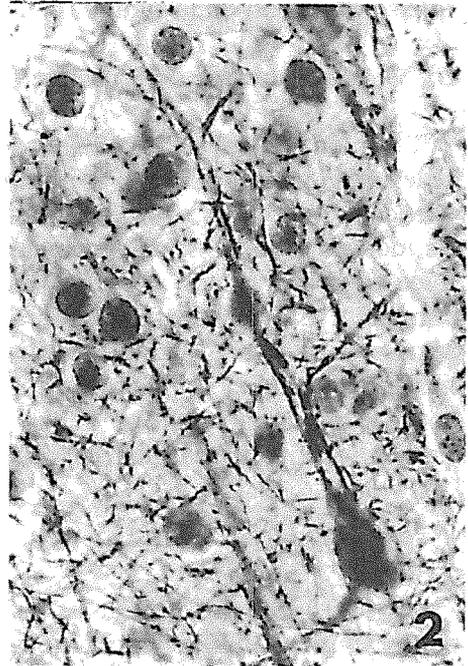


Figura 2. Detalle a mayor aumento de la figura anterior, de una neurona con ahuecamiento del tallo neuronal. Atrofia incipiente de dendritas. Variante argento-áurica de Barroso-Moguel. 100 X.

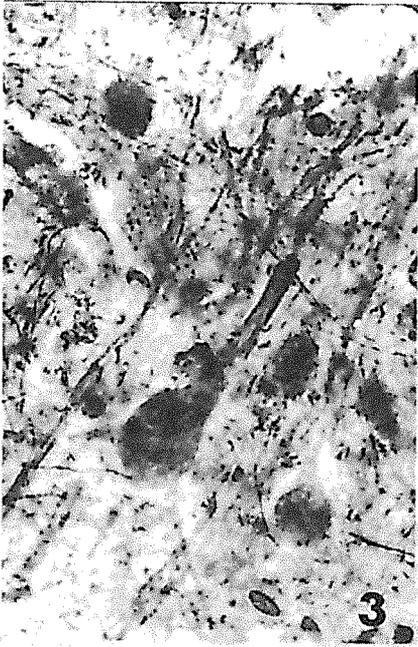


Figura 3. Otra neurona de corteza parietal del gato anterior con acanalamiento del tallo neuronal, parcialmente destruido e hipertrofia neurofibrilar. Variante argento-áurica de Barroso-Moguel. 100 X.

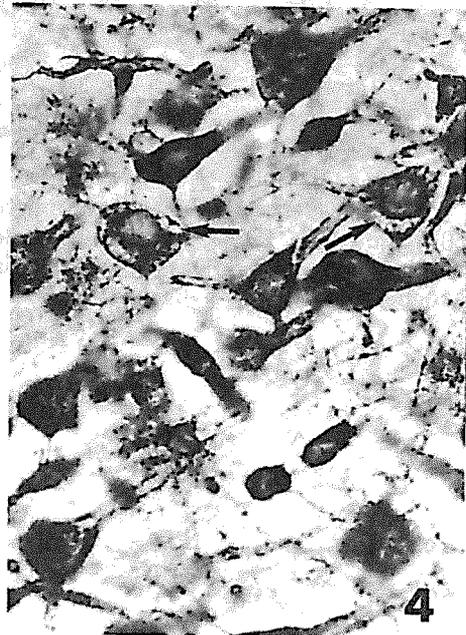


Figura 4. Neuronas de la corteza fronto-parietal de gato, después de inhalar en 30 días 60 ml de TINER. La lesión inicial consiste en intensa vacuolización del citoplasma somático (flechas). Variante argento-áurica de Barroso-Moguel. 100 X.

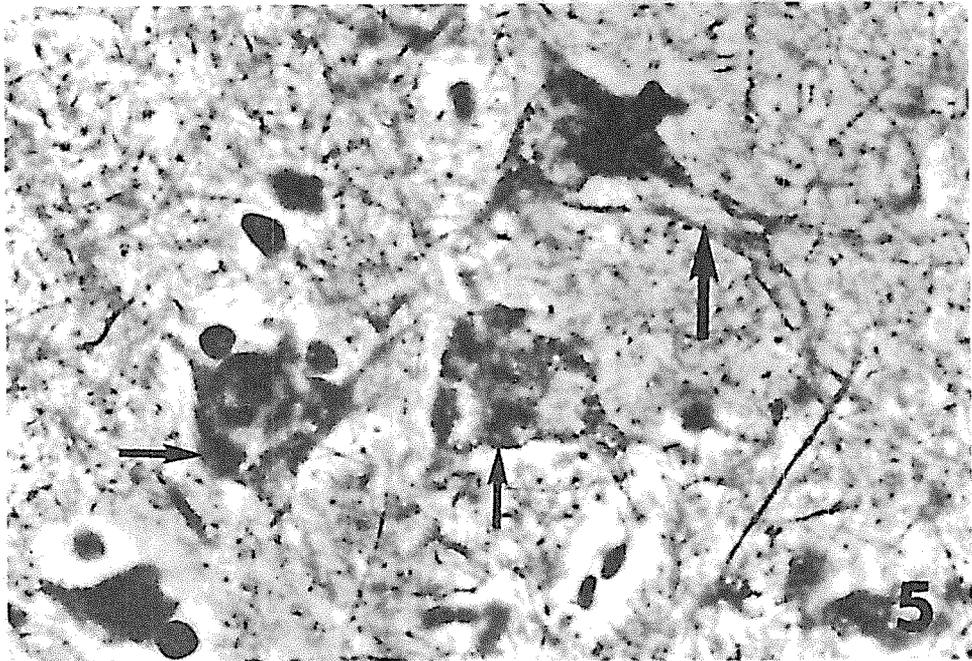


Figura 5. Neuronas del tálamo óptico del gato, muy alteradas después de inhalar 60 ml de TINER. Existe acanalamiento del posible cilindroeje (flecha gruesa), aglutinación de grupos de Nissl y necrosis inicial. Variante argento-áurica de Barroso-Moguel. 100 X.

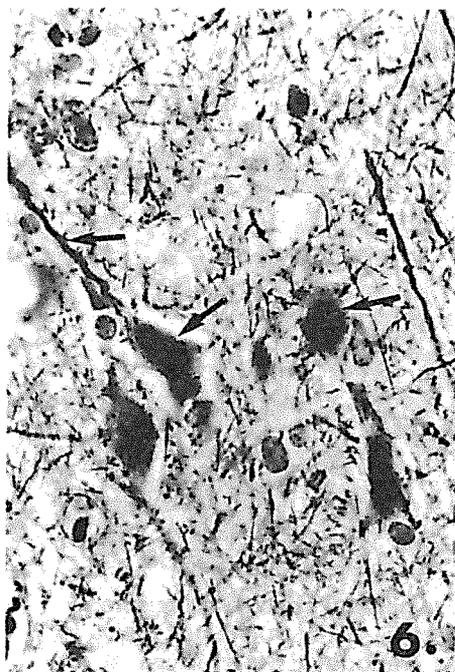


Figura 6. Corteza parietal de gato después de inhalar 120 ml de TINER en 60 días (etapa final). Las neuronas están atróficas, retraídas, picnóticas, sin dendritas y con los cilindroejes tortuosos. Método de Río-Hortega. 100 X.

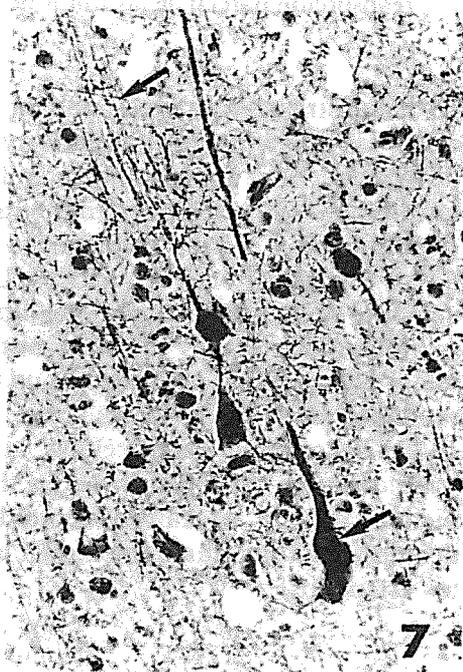


Figura 7. Corteza parietal humana del caso 4, después de inhalar durante 4 años TINER. La semejanza con la figura anterior es evidente. Las neuronas piramidales están picnóticas, retraídas y atróficas, carecen de dendritas y los cilindroejes atróficos y fragmentados (flechas). Otras neuronas vecinas más pequeñas también se ven lesionadas. Método de Río-Hortega. 40 X.

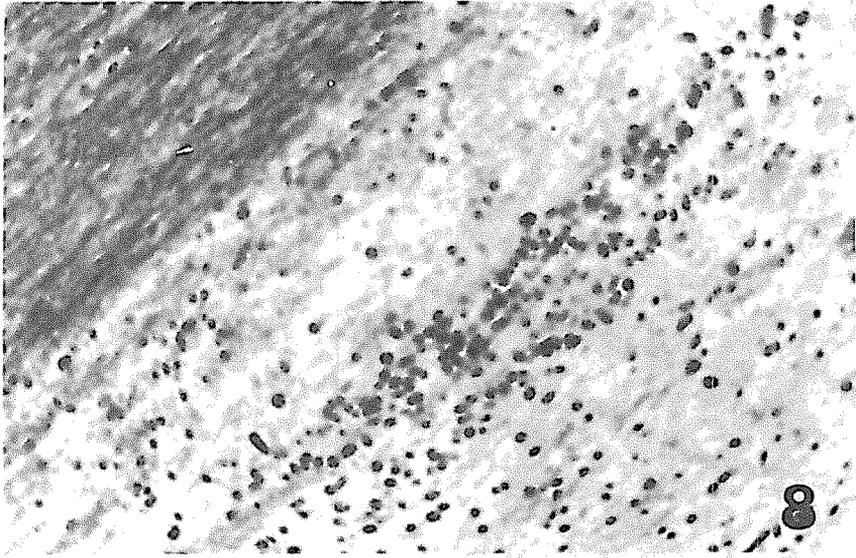


Figura 8. Substancia blanca de la corteza parietal humana del mismo caso 4. La infiltración linfocitaria y la presencia de microglía nos indica la reabsorción parcial de las fibras nerviosas. Método de Rio-Hortega. 40 X.

12 demuestra gran irregularidad en la forma y tamaño de las células piramidales, las que en la parte superior y derecha de la foto, se ven escasas hasta desaparecer. Así como también en la zona curva. Un mayor aumento de estas dos zonas (fig. 13) nos demuestra la pobreza de células piramidales su desorganización y el aspecto picnótico de muchas de ellas, con pérdida parcial de sus prolongaciones dendríticas. La figura 14 que corresponde a un mayor aumento de la porción curva del hipocampo, nos revela a muchas células piramidales picnóticas y retraídas entre neuronas con sus núcleos y citoplasma mejor conservados. La imagen a un mayor aumento (fig. 15) de las células piramidales (flecha inferior de la fig. 12) nos ilustra mejor la degeneración vacuolar del soma en varias células, la picnosis nuclear y la retracción del soma y dendritas en otras neuronas. La distribución de las vacuolas en el soma, la picnosis nuclear, el acanalamiento del tallo neuronal y la gliosis reaccional se demuestran a un gran aumento en la figura 16, donde se marca con flecha a los astrocitos.

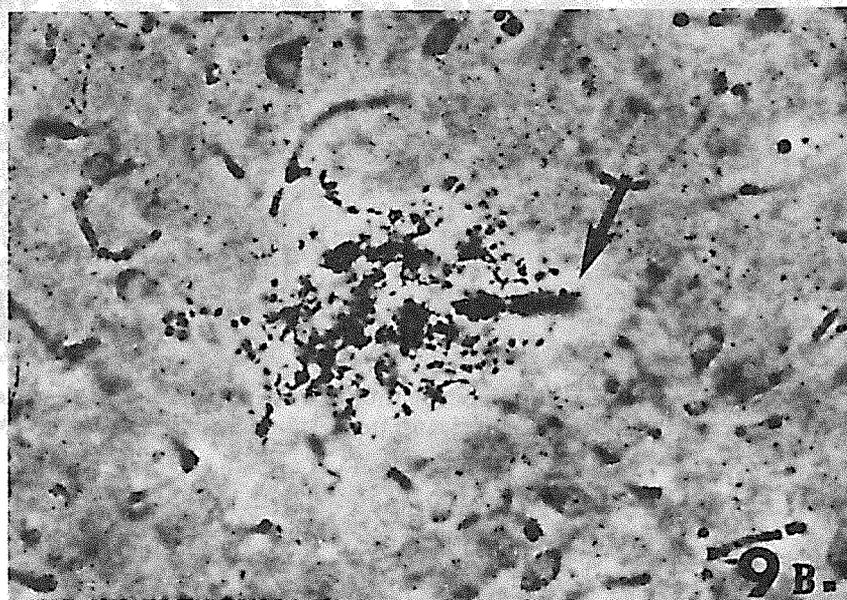
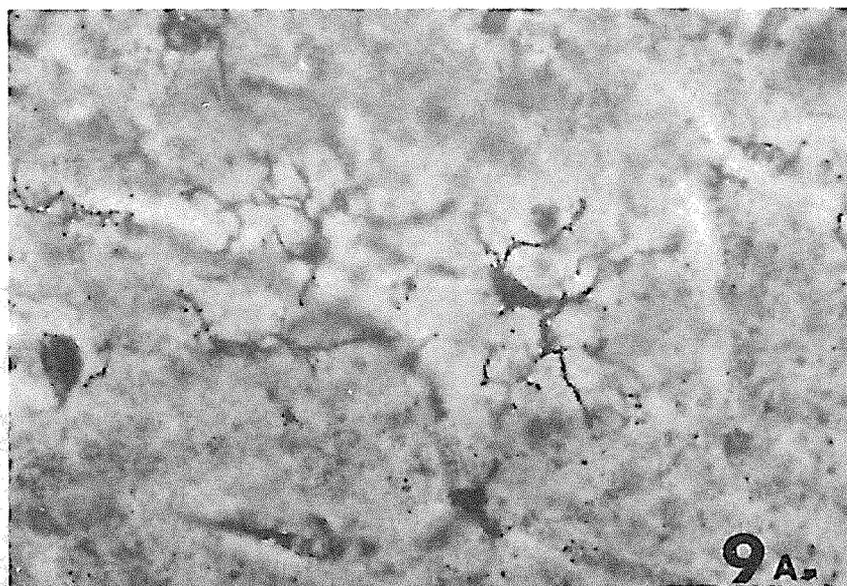


Figura 9. Corteza parietal humana con presencia de microglía. En A, de un individuo normal. En B, la microglía se ha movilizado y transformado en macrófagos reunidos en cúmulo a nivel de un área necrótica cortical producida por TINER. Método de Río-Hortega. 100 X.

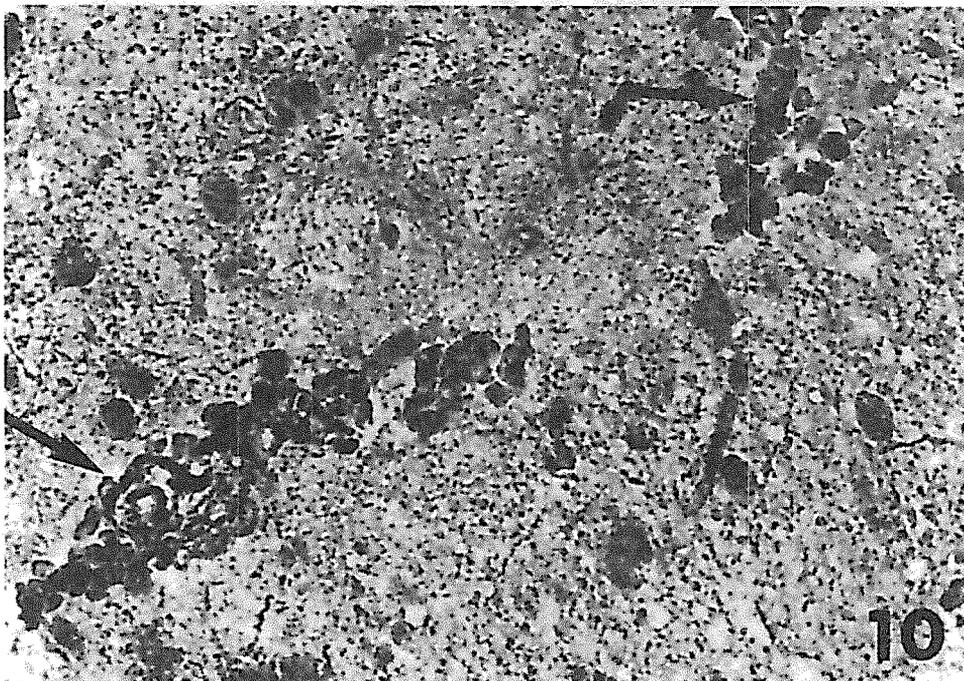


Figura 10. Corteza cerebral occipital de rata que inhaló 135 ml de TINER en 40 días, con hemorragias intersticiales recientes por lesión del endotelio capilar. Método tricrómico de Masson. 100 X.

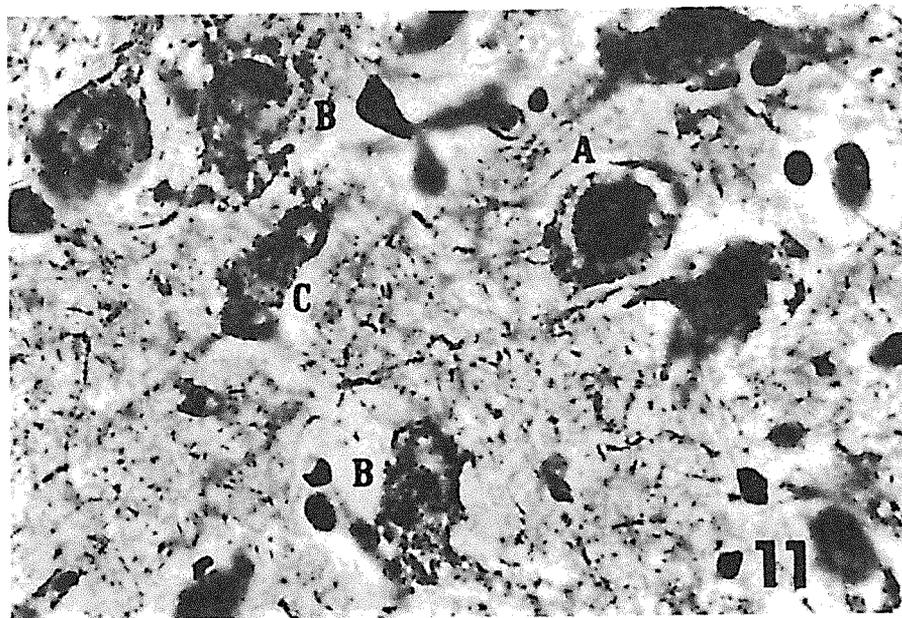


Figura 11. Tálamo óptico de gato después de inhalar 90 ml de TNER en 90 días. Células nerviosas en distintas etapas de alteración: *A*, vacuolización citoplásmica; *B*, destrucción del núcleo y soma y *C*, desaparición de la neurona por autólisis. Variante argento-áurica de Barroso-Moguel. 100 X.

D. Reacción de los astrocitos

Los cambios anormales que sufren las células neuróglícas astrocitarias ante procesos neuropatológicos, fue primeramente analizada por Río-Hortega quien las estudió desde 1918 a 1945. El observó importantes cambios en los astrocitos protoplásmicos de la porción más alta o superficial de la sustancia gris cortical, así como en la del asta de Ammon, tanto durante el edema cerebral, como cerca de los tumores, hemorragias o traumatismos, donde prolifera (formando placas de gliosis), como en los procesos degenerativos tóxicos o inflamatorios.

Años más tarde, otros autores, Abood et al. en 1951, Pope en 1952 y Hess en 1953, iniciaron importantes estudios relacionados con la actividad metabólica del cerebro en ratas y enfatizaron sobre la importancia que tiene la ac-

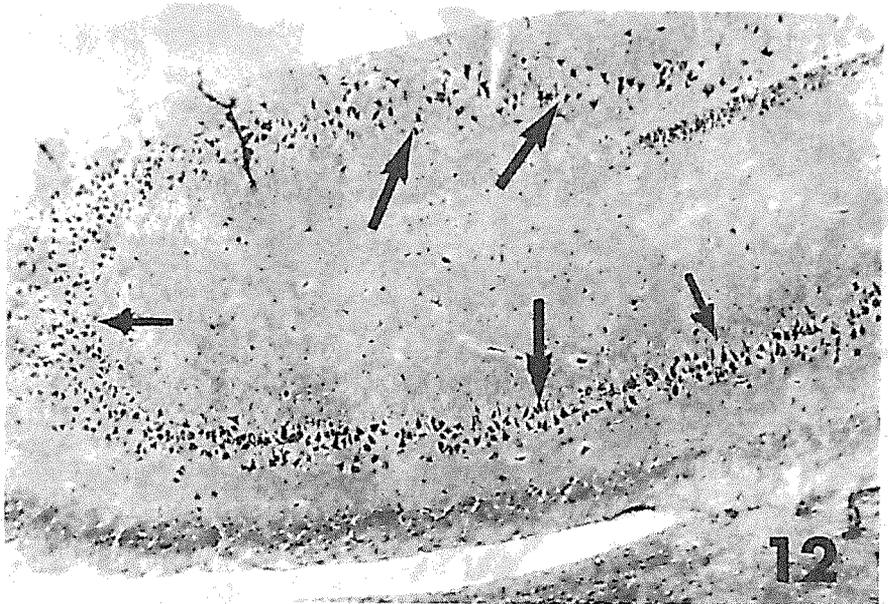


Figura 12. Hipocampo del gato de la figura anterior. Imagen panorámica que demuestra la gran irregularidad y picnosis, hasta su desaparición, de las células piramidales. Método de Rio-Hortega. 10 X.

tividad metabólica de las células gliales, especialmente los astrocitos, ya que la mayoría de estas células están en la corteza cerebral y contribuyen al metabolismo de las células nerviosas vecinas (actividad de la mono-amino-oxidasa y de la colinesterasa, como el metabolismo de los carbohidratos). Por lo que concluyeron que al alterarse la estructura y función de las neuronas, por diferentes causas, las células astrocitarias (protoplásmicas y fibrosas) reaccionan en forma inespecífica pero importante: multiplicándose, aumentando su tamaño, el número de sus núcleos, alterando su forma y prolongaciones citoplásmicas por edema, vacuolización, fragmentación de sus prolongaciones, etc.

Todas estas alteraciones de los astrocitos pueden ser capaces de producir efectos a largo y sostenido plazo, como el contribuir a la deficiencia o retardo mental; además, provocar a manera de cicatriz intraparenquimatosa, amplias placas de gliosis por astrocitos fibrosos, que se producen como consecuencia de la alteración y hasta la desaparición de las células y fibras nerviosas.

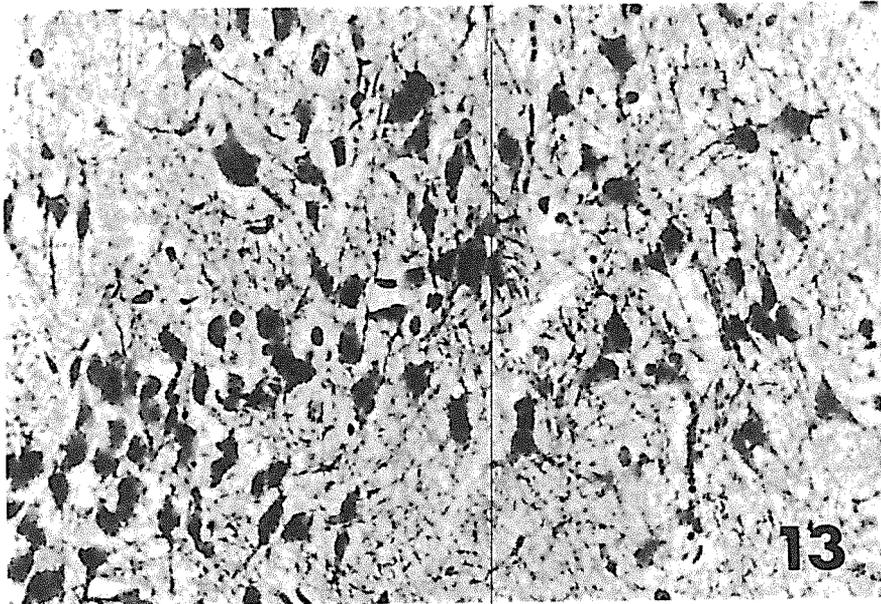


Figura 13. Detalle a mayor aumento de una zona de la figura anterior, con desorganización y picnosis de las células piramidales. Método de Río-Hortega. 80 X.

Durante la inhalación crónica del TINER, además de producirse las lesiones neuronales descritas en páginas anteriores, los astrocitos también sufren estos fenómenos: edema, aumento de tamaño y número, formando áreas difusas o placas de gliosis o fenómenos degenerativos hasta llegar a desaparecer.

La figura 17 corresponde a la corteza parietal de un gato que inhaló por 45 días TINER. En la parte inferior de la microfotografía, algunas de las células nerviosas piramidales muestran ahuecamiento de los tallos neuronales, retracción o desaparición de sus dendritas y picnosis nuclear. Por encima de ellas se ven abundantes *astrocitos protoplásmicos* aumentados en número, además se ven vasos capilares con esclerosis de su pared y disminución de su luz vascular, hasta su desaparición total (flechas).

En una etapa más avanzada, a los 60 días de inhalación, la figura 18, también del área parietal de un gato, nos demuestra a mayor aumento un campo con los astrocitos protoplásmicos hinchados y aumentados en número, sus prolongaciones disminuídas en longitud y número, entre neuronas muy alte-

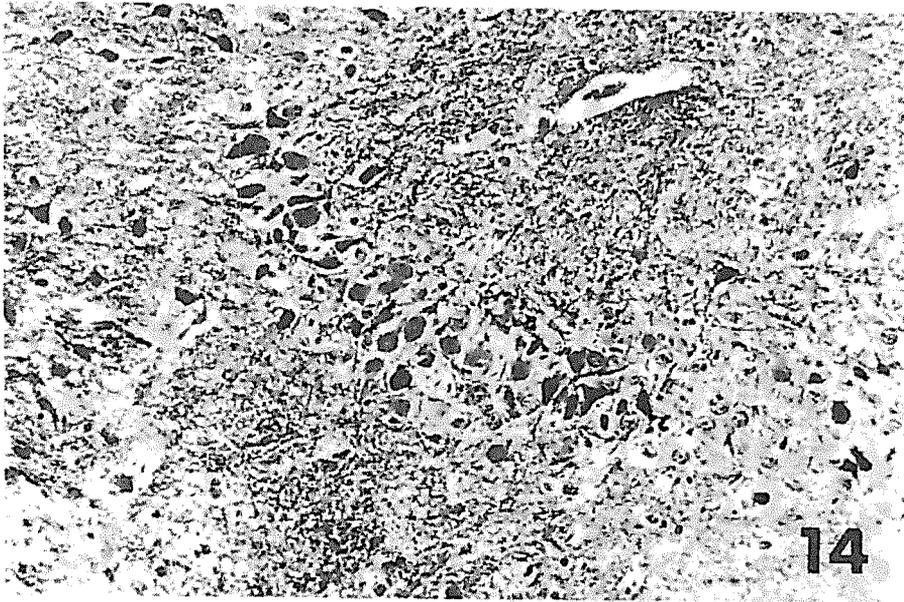


Figura 14. Porción curva del hipocampo del gato de la figura 12, con muchas neuronas picnóticas y retraídas entre neuronas piramidales mejor conservadas. Método de Río-Hortega. 80 X.

radas, retraídas y picnóticas, con pérdida parcial de sus prolongaciones dendríticas.

Si las fotografías anteriores las comparamos con el material humano de la figura 19, también de una porción de la corteza parietal, del Caso 4, que murió después de inhalar TINER en forma intensa por cinco años, vemos la gran alteración que presentan cinco neuronas con picnosis, oscurecimiento y pérdida total de las estructuras del soma, pérdida de las dendritas, acanalamiento del tallo neuronal de algunas y la presencia entre ellas de astrocitos protoplásmicos que tienden a retraerse, perder sus prolongaciones (flecha) y desintegrarse.

La figura 20 corresponde a un campo vecino a la zona anterior; la imagen nos demuestra a un gran aumento con inmersión, una neurona piramidal con el tallo acanalado, sin dendritas, con el soma oscurecido, sin neurofibrillas y el núcleo con la cromatina visible; por encima de ella se ve un *astrocito protoplásmico* con algunas de sus prolongaciones hinchadas, gruesas y cortas, otras están en desintegración granulosa.

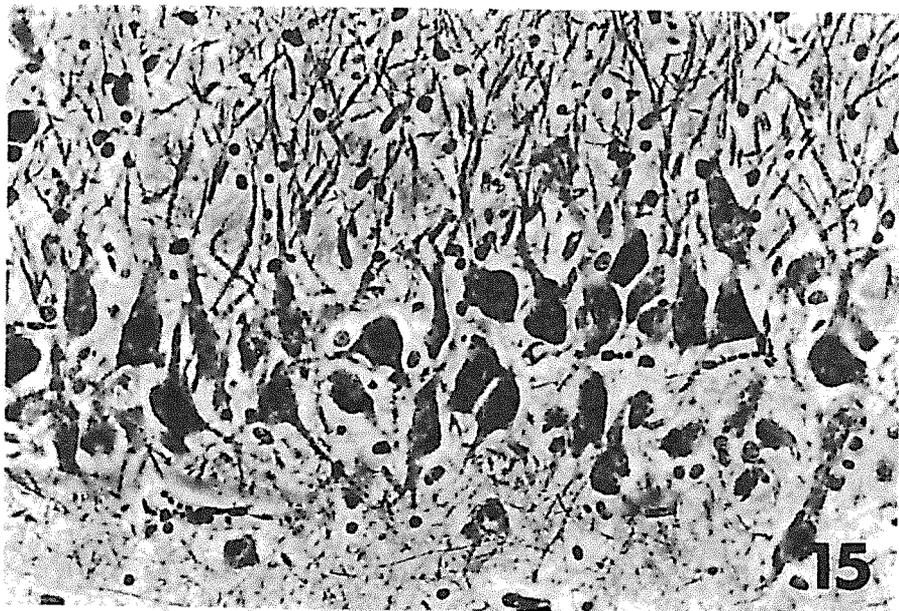


Figura 15. Hipocampo de gato, alterado por la inhalación de TINER (90 ml en 45 días). Detalle a mayor aumento de un campo de la figura 12. Algunas células piramidales tienen vacuolado el citoplasma, otras tiene picnosis nuclear y el soma retraído. Método del Río-Hortega. 80 X.

También del mismo Caso 4 vemos en la figura 21, las modificaciones tan intensas que sufren los *astrocitos fibrosos*. Se trata de una placa de gliosis de la sustancia blanca de la circunvolución parietal. Además de que los astrocitos están aumentados en número (en los sitios donde han disminuído las fibras nerviosas), sus prolongaciones son cortas, gruesas, tortuosas y escasas y su citoplasma hinchado las hace más visibles.

En un mayor aumento de estos astrocitos (fig. 22), se aprecian mejor las alteraciones morfológicas antes descritas.

E. Bulbo olfatorio y cintilla o nervio olfatorio

Debido a que el TINER es inhalado, en la mayor parte de las veces por la nariz, consideramos de gran importancia estudiar la vía olfatoria, con los órganos que la componen, que son el bulbo y el nervio o cintilla olfatoria, así como el área paraolfatoria de la circunvolución límbica y el hipocampo (del

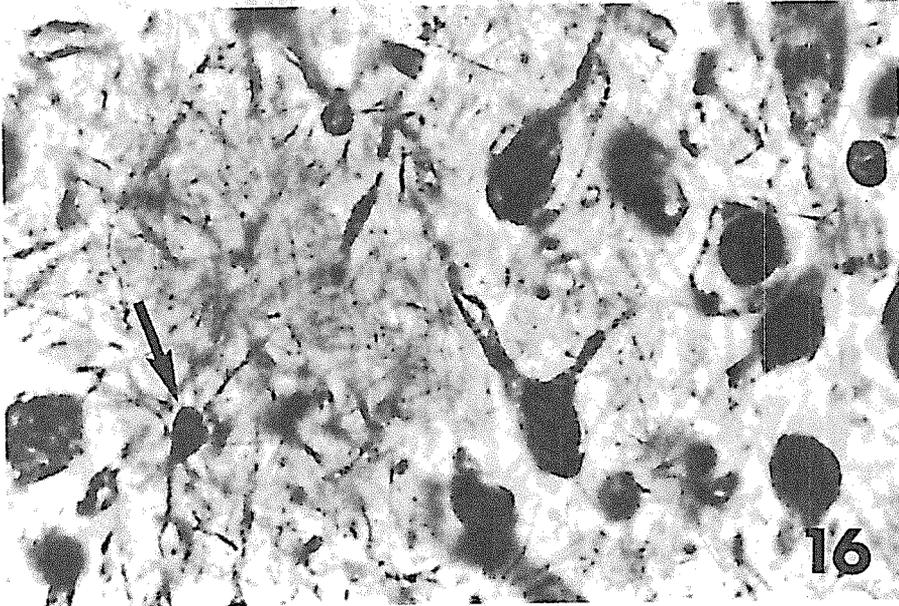


Figura 16. Muchas neuronas del hipocampo del mismo gato de la figura 12 tienen citoplasma vacuolado, acanalamiento del tallo neuronal y entre ellas existen astrocitos de gliosis reaccional (flecha). Método de Rio-Hortega. 100 X.

cual ya nos hemos ocupado en el inciso anterior) y analizar las lesiones que se producen en los elementos celulares que los forman.

Podemos decir: 1° que las lesiones encontradas son semejantes tanto en el material humano, como en gatos y ratas; 2° que se observan, en el material de experimentación, desde los 30 días de inhalación y que a partir de los 45 días, las lesiones son muy difusas, intensas e irreversibles. En el material humano, estudiado después de 3 a 5 años de inhalación crónica e intensa, en los dos últimos años de la vida de estos individuos (ver las historias clínicas de nuestros casos), las lesiones neuronales y de las fibras nerviosas muestran su máxima expresión destructiva; 3° las lesiones se acompañan de reacción inflamatoria linfomacrofágica; 4° se agregan lesiones capilares con esclerosis de la pared en la mayor parte de los vasos y presencia de trombosis capilar, sobre todo a nivel del nervio olfatorio, que contribuye de manera importante a aumentar la atrofia de fibras y células nerviosas.

La figura 23 corresponde a una microfotografía panorámica del bulbo olfatorio de una rata sacrificada a los 30 días de inhalación; en ella se ven en la



Figura 17. Corteza parietal de gato que inhaló 90 ml de TINER en 45 días. Existe gran proliferación de astrocitos protoplásmicos y capilares con esclerosis de su pared y disminución de su luz (fechas). Método de Río-Hortega. 40 X.

parte central, los núcleos de las células de los granos; en su mayoría oscuros por destrucción con picnosis, rodeadas por una banda de células muy grandes; las neuronas mitrales, entre las que muchas tienen color oscuro, están alteradas. Un mayor aumento de la zona enmarcada, se representa en la figura 24 donde se aprecia con más detalle la picnosis y retracción que sufren las neuronas mitrales de esta zona, así como la escasa presencia de fibras nerviosas dendríticas.

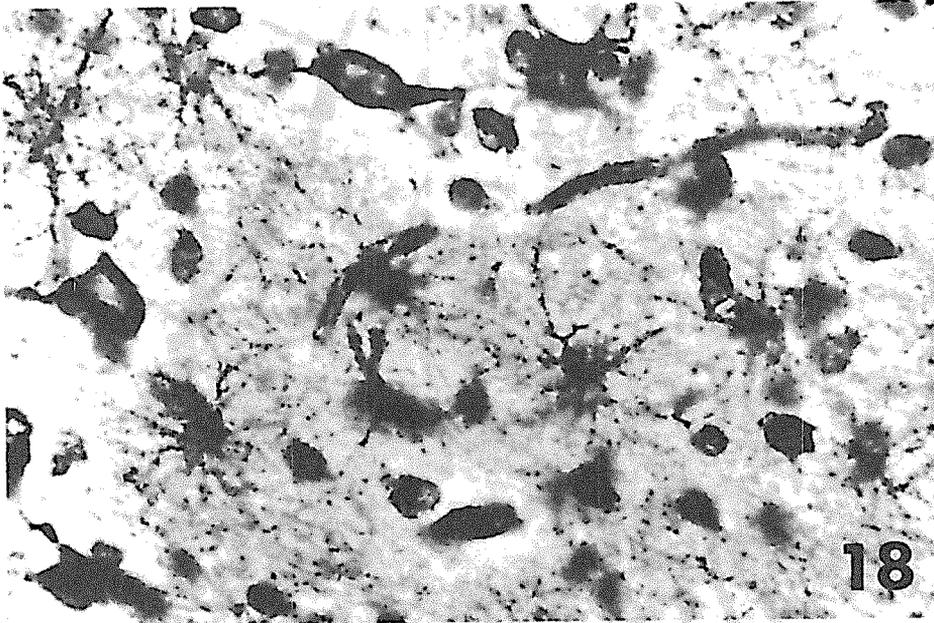


Figura 18. Area parietal de gato que inhaló en 60 días 120 ml de TINER, con abundantes astrocitos protoplásmicos aumentados en número, hinchados por edema, con escasas prolongaciones, entre neuronas muy alteradas. Método de Río-Hortega. 100 X.

En el nervio o cintilla olfatoria del caso humano número 4, existe atrofia de fibras nerviosas, tanto en su porción central como periférica, e infiltrados inflamatorios linfocitarios y esclerosis capilar (fig. 25), donde los vasos marcados con flechas demuestran su pared irregularmente engrosada.

En la figura 26 se ve a mayor aumento un vaso capilar con su luz obstruída por un trombo y su pared esclerosada, factores que impiden el paso de la sangre y contribuyen a la atrofia y destrucción de las fibras nerviosas.

F. Cerebelo

Las funciones del cerebelo han sido objeto de discusión por muchos años. Numerosos investigadores han puesto su atención en este problema y con sorpresa nos encontramos, revisando la bibliografía correspondiente, que coinciden en su mayoría en establecer en forma unánime, con las funciones

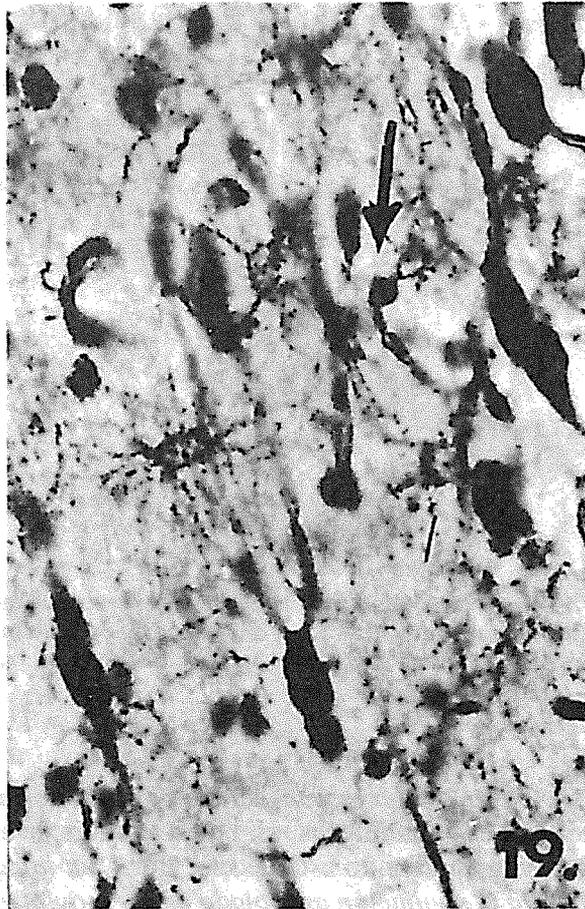
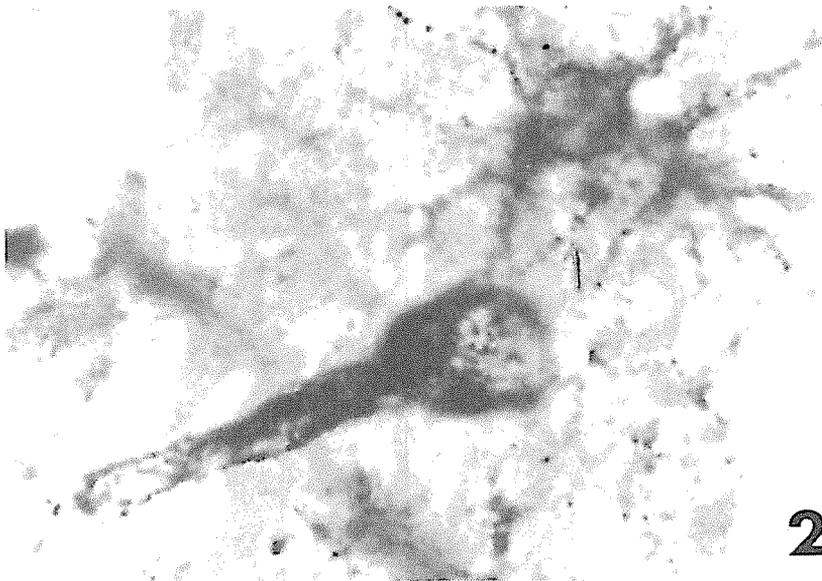


Figura 19. Corteza parietal humana del caso 4 que inhaló por 4 años TINER. Entre cinco neuronas muy alteradas por picnosis, hay numerosos astrocitos protoplásmicos muy alterados. Método de Río-Hortega. 100 X.



20

Figura 20. Corteza parietal humana del mismo caso 4. Imagen a gran aumento de una neurona muy alterada y en desaparición; encima de ella hay un astrocito protoplásmico reaccional con prolongaciones fragmentadas. Método de Río-Hortega. 500 X.

más importantes en las que interviene el cerebelo, luego de comprobarlas experimentalmente en aves y mamíferos, así como a través de estudios clínicos y hallazgos quirúrgicos, pudiendo establecerse que: “*la integridad del cerebelo es necesaria para la regulación apropiada de los movimientos locomotores*”.

Algunos investigadores consideran que hay ciertas diferencias en las funciones que regulan el vermis y los hemisferios cerebelosos y piensan que los hemisferios cerebelosos no intervienen en la locomoción. Sin embargo, por muchos años se ha pensado que el vermis superior y el inferior controlan la acción sinérgica de los músculos del cuello y tronco. Que el vermis superior además controla los movimientos de los ojos, la mandíbula, cara, lengua, laringe y faringe. Que el vermis inferior también regula los movimientos del tronco y la marcha, la aducción, abducción, flexión y extensión de las extremidades.

Además, sabemos que el cerebelo es por principio el órgano del equilibrio, más bien que interviene en la coordinación de la locomoción, el centro de la

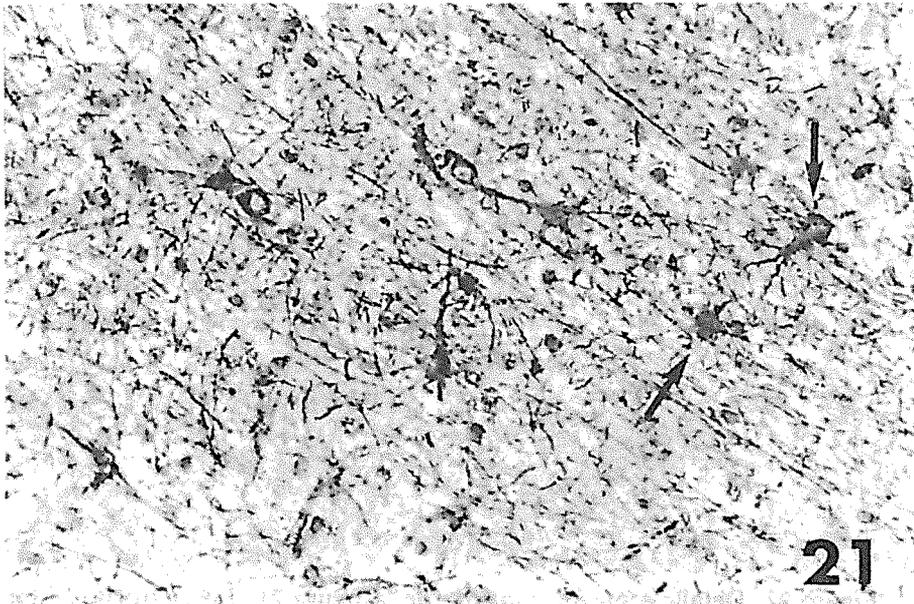


Figura 21. Substancia blanca del lóbulo parietal humano del caso 4, con placa de gliosis por astrocitos fibrosos alterados. Método de Río-Hortega. 40 X.

“presión” muscular, marcando la fuente de energía, fuerza, tono, control estático de los músculos y que al lesionarse el cerebelo, se producen astenia, atonía y ataxia (triada de Luciani). Si se produce irritación cerebelosa por hemorragias, operación traumática o traumas accidentales, compresión por coágulos sanguíneos, tumores, etc., se desencadenan síntomas debidos a factores inhibitorios. Además, si se destruye o desaparece una porción del cerebelo, se desarrollan movimientos forzados y bruscos de las extremidades, así como marcha ondulante o en círculos.

También se desarrollan movimientos en péndulo de los ojos (nistagmus), tremor de la cabeza y del cuerpo, los cuales se aumentan si el individuo trata de controlarlos; además, se desencadena independencia en los movimientos de las cuatro extremidades. Si se extirpa experimentalmente todo el cerebelo, se produce un aumento de los reflejos profundos y el control cerebeloso es ipsilateral en el hemisferio y bilateral en el vermis.

Sin embargo, todos los investigadores coinciden en que la destrucción de la corteza cerebelosa no da lugar a parálisis, pero produce trastornos en la coordinación de los músculos del cuerpo.

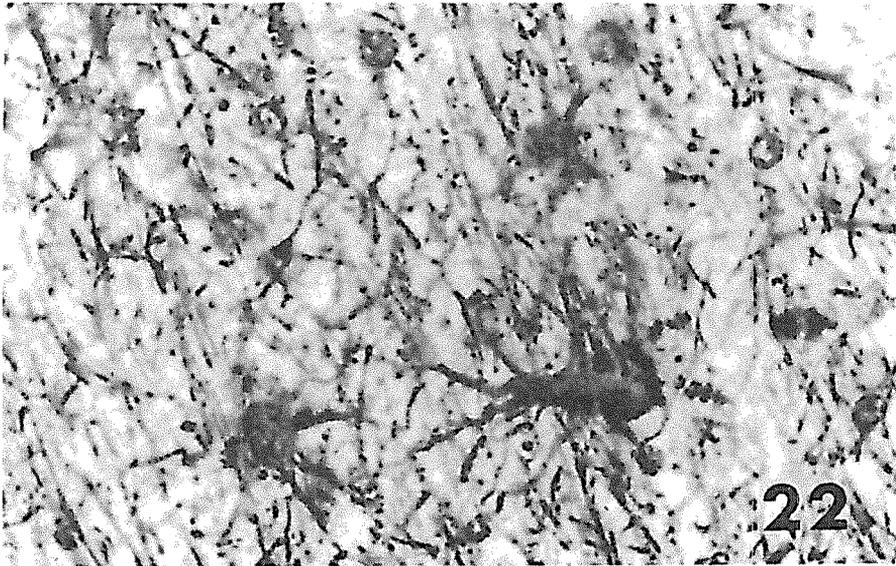


Figura 22. Detalle a mayor aumento de la figura 21. Los astrocitos están hinchados por edema, sus prolongaciones son cortas, gruesas y flexuosas. Método de Río-Hortega. 100 X.

Debido a la importancia y a la morfología tan característica del cerebelo, nos proponemos mostrar con detalle las lesiones morfológicas que se presentan en cada uno de sus componentes celulares en sus distintas capas y estructuras, tanto en el material humano del que disponemos, como en el de los animales de experimentación que han inhalado crónicamente TINER.

Histología del cerebelo

La unidad estructural principal es la neurona, formada por el cuerpo celular o *soma*, sus prolongaciones protoplásmicas o *dendritas* y su prolongación única neurofibrilar, el *axon* o cilindroeje.

La corteza cerebelosa constituye una cubierta gris plegada, continua que recubre la sustancia blanca y presenta dos capas paralelas: la *plexiforme externa* o *molecular* de color gris más claro, la *capa granular* o *granulosa* de color gris más oscuro y paralela a la primera capa y la *capa medular blanca* o *al-*



Figura 23. Bulbo olfatorio de rata que inhaló en 30 días, 45 ml de TINER. Las neuronas de la capa de los granos están ya picnóticas, así como también muchas de las neuronas mitrales. Método de Río-Hortega. 40 X.

ba que en forma de múltiples ramas pequeñas constituye en conjunto el llamado “árbol de la vida”, formado por fibras nerviosas, células neuróglícas (astrocitos y oligodendroglía (17)), microglía y vasos sanguíneos. La figura 27 corresponde a un esquema que demuestra gráficamente la estructura normal de una laminilla cerebelosa con todos sus elementos celulares.

La capa molecular (2), en contacto con la meninge (1), ocupa la parte más externa y gruesa de las tres; contiene células y fibras nerviosas abundantes que le dan el nombre de *plexiforme* o molecular. En su límite con la capa granulosa están en gran número las grandes células de Purkinje (9), con un soma muy desarrollado y cuyos axones penetran la substancia *medular* o lámina alba y sus múltiples dendritas ocupan la capa molecular; las células en cesta (7) cuyos axones forman cestas alrededor de grupos de células de Purkinje y sus dendritas se distribuyen en la capa molecular. Además, existen las células superficiales estrelladas (5), cuyos axones, con un curso irregular, ocupan la capa molecular (2) donde sus dendritas se ramifican en la misma área haciendo contactos múltiples con los botones sinápticos. Hay, pues, tres tipos de axones: *eferentes* o axones de las células de Purkinje y *aferentes*: las de las fibras

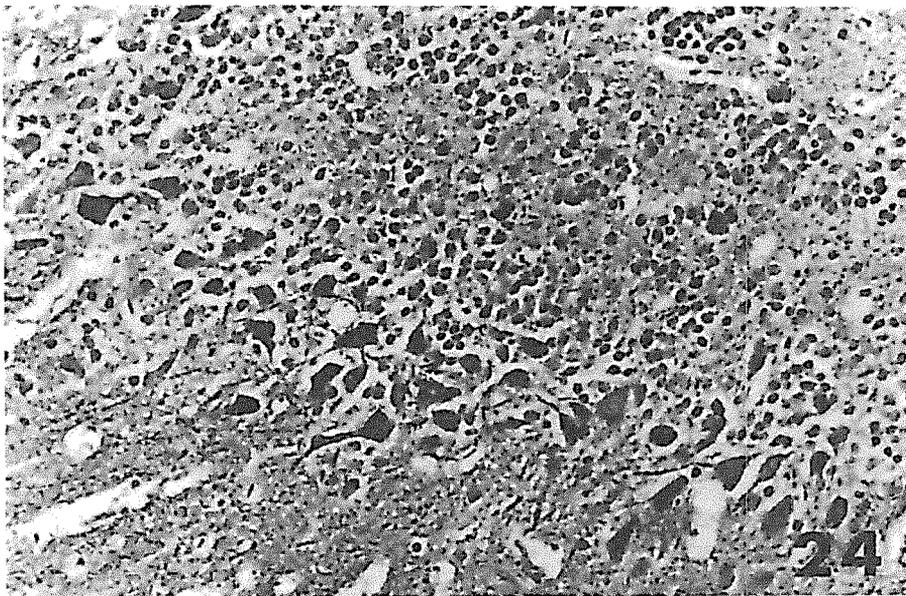


Figura 24. Detalle de la figura anterior que muestra la picnosis y retracción de las neuronas mitrales con escasas dendritas. Método de Río-Hortega. 60 X.

trepadoras (de las células granulosas) y las musgosas que hacen contacto con las células de los granos y con las dendritas de las células de Purkinje en la capa molecular.

Las células de Purkinje (9) sacan los impulsos de la corteza cerebelosa mediante sus cilindroejes (16), hacia los núcleos grises cerebelosos (15), mientras que las células en cesta (7) y sus fibras en cesta (8) y las células superficiales estrelladas (5) tienen relaciones coordinadas con pequeños grupos de células de Purkinje (9).

La *capa granular* está principalmente formada por células granulosas (11), cuyas dendritas son cortas y sus somas sólo están en su propia capa, pero sus largos axones ascienden, se bifurcan y forman las principales fibras que contiene la capa molecular, reciben el nombre de fibras paralelas (12) dado por Cajal. Estas células conducen los impulsos recibidos que llegan a ellas, hasta las múltiples dendritas de un gran número de células de Purkinje (9) en el espesor de la capa molecular.

En el espesor de la capa granulosa existen las células de Golgi (fig. 27, 10), tienen dendritas cuyas ramas se extienden tanto en la capa molecular, como

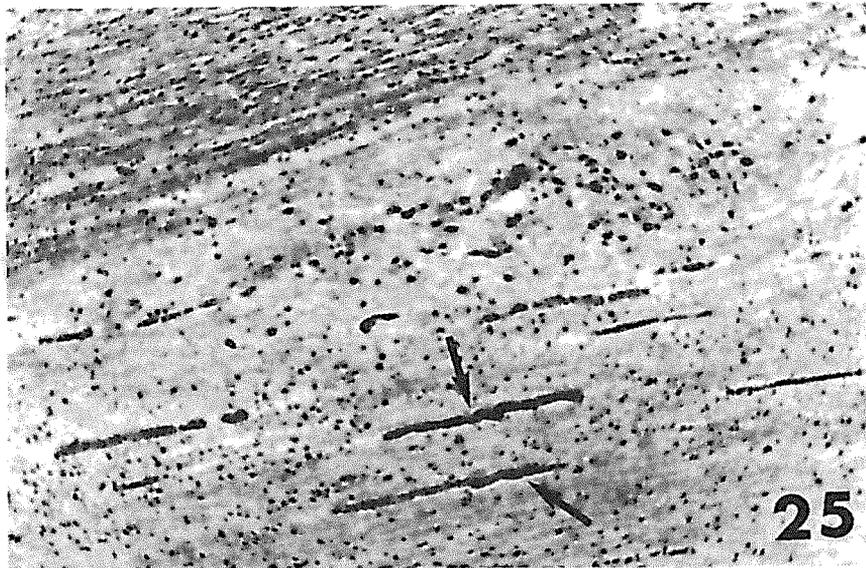


Figura 25. Nervio olfatorio humano del caso 4. Existe atrofia de fibras nerviosas, infiltrados linfocitarios y esclerosis de algunos vasos capilares (flechas). Método de Río-Hortega. 20 X.

haciendo contacto con las dendritas de las células de Purkinje y con los axones de las células granulosas a través de las fibras horizontales en la capa molecular. Los axones de las células de Golgi son cortos y terminan en el glomérulo cerebeloso, los cuales conectan con los procesos dendríticos de las células granulosas (Cajal). Estas células de Golgi (10) parecen formar un cortocircuito para impulsos que vienen desde las células granulosas, pasan por sus prolongaciones y vuelven otra vez por el camino del que salieron, después de conectarse con muchas fibras dendríticas. Las otras células estrelladas (5) y fusiformes en la capa molecular pueden actuar con una capacidad semejante.

Lesiones microscópicas

En el material del cerebelo estudiado por nosotros, de individuos o animales que inhalaban TINER, encontramos grados variables de lesión, según el tiempo y la dosis inhalada, con atrofia cerebelosa por destrucción de las células y fibras nerviosas antes descritas.

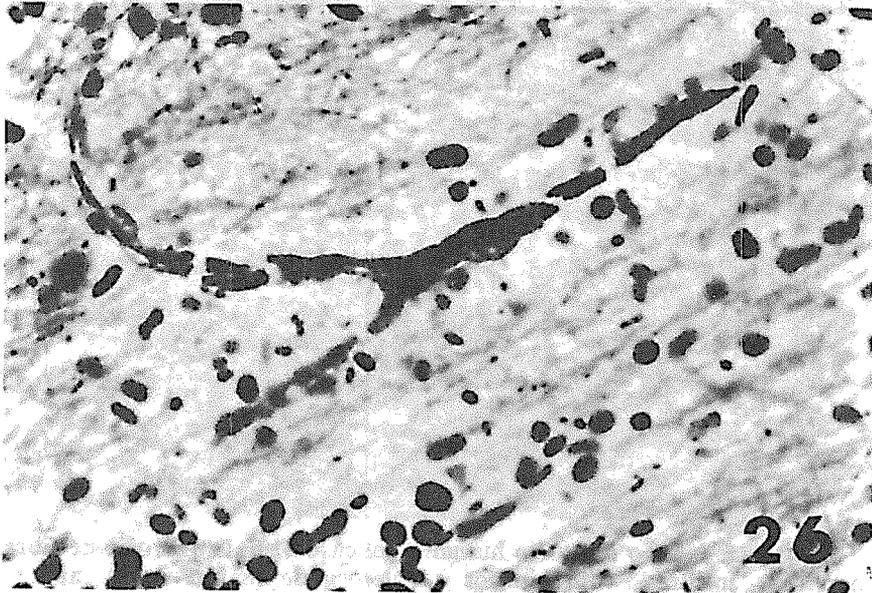


Figura 26. Nervio olfatorio humano del caso 4. Vaso capilar con esclerosis de su pared y trombosis de su luz. Método de Río-Hortega. 100 X.

La figura 28 esquematiza en forma resumida la alteración morfológica que sufren cada uno de los elementos celulares de la corteza cerebelosa por la inhalación crónica de TINER.

En la *capa molecular* (2) irregularmente adelgazada, tanto las células estrelladas (5) como las células de Lugaro (6) y las células en cesta (7), se ven disminuidas en número. Las fibras paralelas (12), también disminuidas en número, aparecen en muchos sitios fragmentadas o forman cortos rosarios, lesión que también se presenta a nivel de muchas fibras nerviosas de las células en cesta y sus fibras en cesta (8) que envuelven a las células de Purkinje (9), las cuales están considerablemente disminuidas en número y tamaño y desaparecen en muchos sitios.

La *capa granulosa* aparece también muy disminuida de grosor y muestra amplios huecos por la desaparición de un número considerable de neuronas granulosas (11). También se atrofian y desaparecen la mayoría de las células de Golgi (10) en la capa granulosa.

En la *lámina blanca* o *alba* (4), se nota ausencia parcial de las fibras nerviosas que dan a esta zona aspecto esponjoso, así como placas de gliosis, por proliferación de astrocitos (17) y vasos esclerosados.

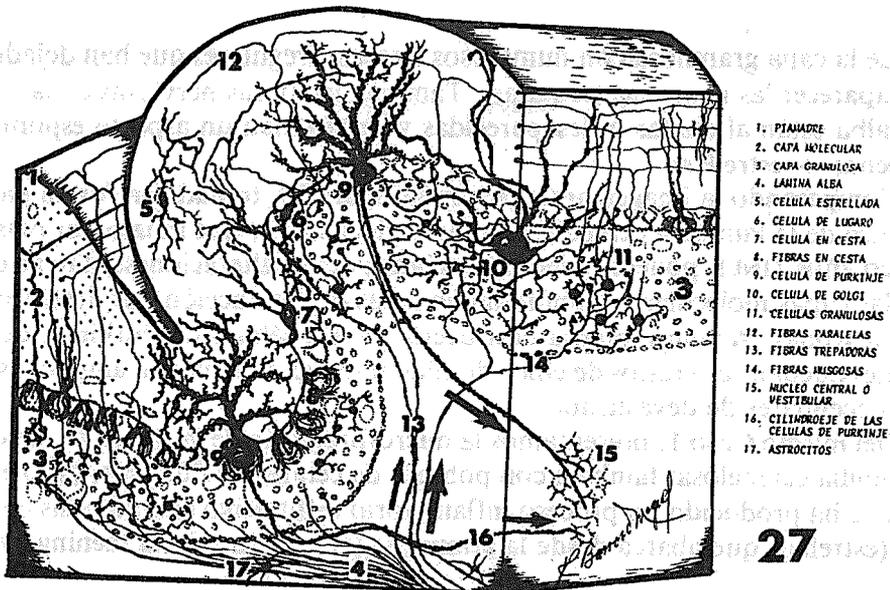


Figura 27. Dibujo esquemático de la estructura normal de una laminilla cerebelosa.

Los *núcleos cerebelosos* (15) sufren importantes modificaciones que describiremos al presentar las microfotografías correspondientes.

El análisis comparativo del material humano con el experimental, demuestra la semejanza de las alteraciones en sus etapas finales, como se ilustra en las siguientes microfotografías.

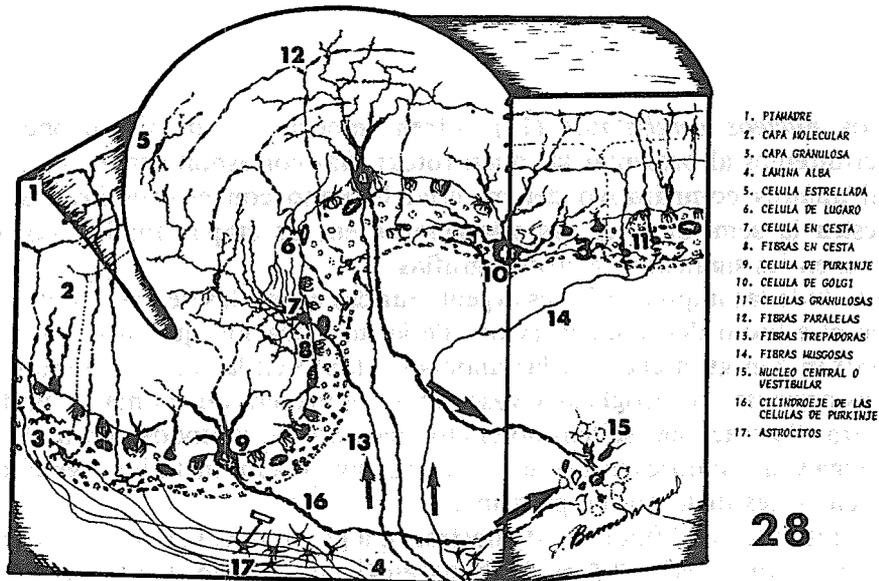
Sin duda las impregnaciones argentoáuricas utilizadas de manera constante en el estudio del tejido nervioso de la investigación que nos ocupa, demuestran con gran claridad las anomalías tanto en las células como en las fibras nerviosas, neuróglicas y vasculares, de manera que la mayor parte de nuestras ilustraciones se han obtenido mediante los métodos de Cajal, Río-Hortega y las modificaciones hechas por nosotros a los métodos argentoáuricos, en cortes incluídos en parafina.

Corresponde a la figura 29 demostrar una porción de la lámina cerebelosa de la rata, que inhaló 67.5 ml de TNER en 45 días. Existe atrofia de todas las capas, pobreza neuronal en la capa molecular, disminución notable en el número y tamaño de las células de Purkinje (flechas superiores), adelgazamien-

to de la capa granulosa con numerosos huecos irregulares que han dejado al desaparecer las neuronas (estrellas). También las fibras nerviosas en la lámina alba están alteradas o desaparecidas y determinan un aspecto esponjoso (flechas + estrellas).

Comparando la imagen anterior con la figura 30, tomada en forma panorámica de la laminilla cerebelosa humana del Caso 1, que inhaló por más de cinco años TINER podemos ver la semejanza de las alteraciones. Hay atrofia de las capas molecular y granulosa con áreas de rarefacción por destrucción de neuronas. Además intensa destrucción de las células de Purkinje, de las cuales quedan sólo restos de cinco de ellas entre las que quedan amplios espacios acelulares de devastación.

Del mismo Caso 1, presentamos la microfotografía de la figura 31, de otra laminilla cerebelosa, también con pobreza de células de Purkinje, pero en la que se ha producido un proceso inflamatorio infiltrativo con necrosis en cuña (estrella), que abarca desde la granulosa y ha alcanzado la meninge vecina.



1. PIAHADRE
2. CAPA MOLECULAR
3. CAPA GRANULOSA
4. LAMINA ALBA
5. CÉLULA ESTRELLADA
6. CÉLULA DE LUGAR
7. CÉLULA EN CESTA
8. FIBRAS EN CESTA
9. CÉLULA DE PURKINJE
10. CÉLULA DE GOLGI
11. CÉLULAS GRANULOSAS
12. FIBRAS PARALELAS
13. FIBRAS TREPADORAS
14. FIBRAS MUSGOSAS
15. NÚCLEO CENTRAL O VESTIBULAR
16. CILINDROEJE DE LAS CÉLULAS DE PURKINJE
17. ASTROCITOS

Figura 28. Dibujo esquemático que ilustra la alteración que sufren cada uno de los elementos celulares de la corteza cerebelosa en las etapas finales de la inhalación crónica de TINER, tanto en humanos como en gatos y ratas.

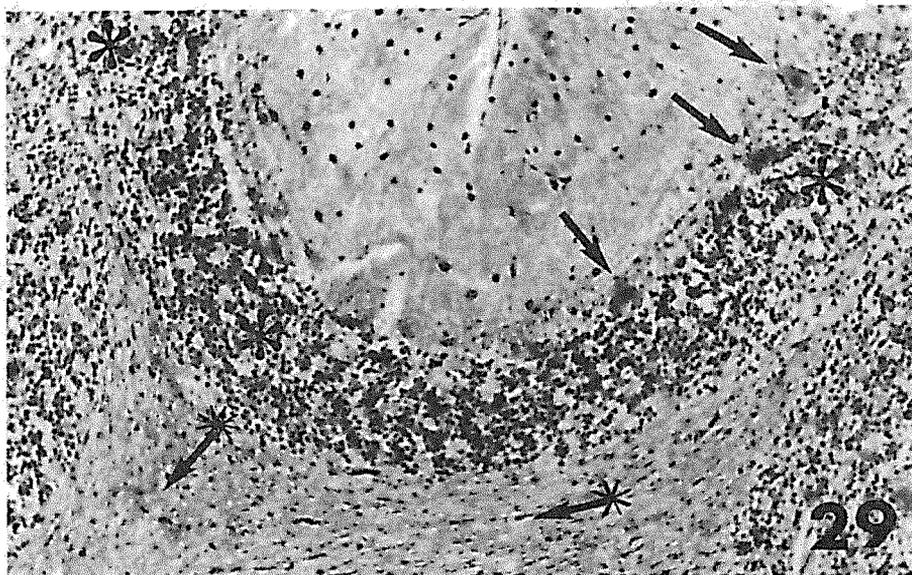


Figura 29. Lámina cerebelosa de una rata que inhaló 67.5 ml de TINER en 45 días. Hay atrofia de todas las capas, pobreza neuronal en la capa molecular, células de Purkinje escasas (flechas superiores); adelgazamiento de la capa granulosa y desaparición de fibras nerviosas en la lámina (flechas y estrellas). Método de Río-Hortega. 30 X.

En nuestro material experimental encontramos en una rata sacrificada a los 60 días, después de inhalar 90 ml de TINER, una laminilla cerebelosa con una extensa zona de infarto que, como se demuestra en la imagen panorámica de la figura 32, abarca las capas molecular y granulosa de la laminilla cerebelosa, a las que ha adelgazado hasta casi desaparecer. Un detalle a mayor aumento de esta zona, se ilustra en la figura 33, en donde además puede apreciarse la pobreza y alteración de las células de Purkinje. La figura 34 correspondiente a otra laminilla cerebelosa de la misma rata de las dos figuras anteriores nos enseña a gran aumento la imagen de dos células de Purkinje bien conservadas, junto a otras dos muy destruidas, de color oscuro por picnosis, retracción del soma, con dendritas atróficas, que han tomado color negro uniforme con la plata.

En la figura 35, correspondiente a la corteza cerebelosa del caso humano 2, que por cuatro años inhaló TINER, hemos elegido un campo donde se conservan a la derecha de la fotografía, dos células de Purkinje poco alteradas y en su vecindad, a la izquierda, otros dos casi destruidas con intensa retrac-

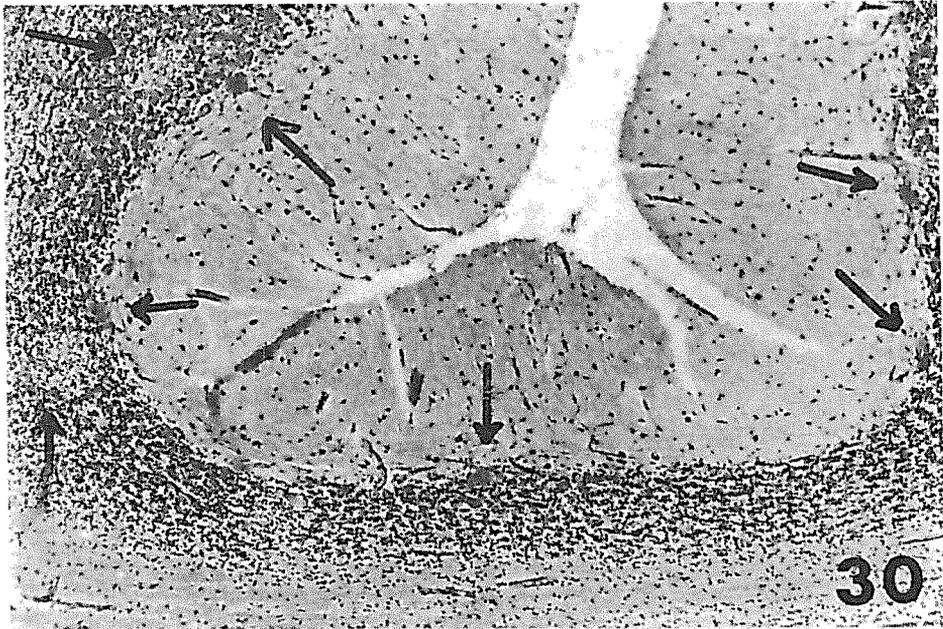


Figura 30. Laminilla cerebelosa humana del caso 1. Existe atrofia de todas las capas. Extensa ausencia de células de Purkinje de las que han quedado sólo 5 y muy alteradas entre amplias áreas de devastación. Método de Río-Hortega. 10 X.

ción y picnosis nuclear. Con esta microfotografía se trata de demostrar las modificaciones que también sufren las fibras en cesta que rodean a las neuronas, así podemos observar su conservación en las dos primeras y su profunda alteración en las dos de la izquierda, sobre todo la más externa que casi ha desaparecido. También puede notarse que tanto las células estrelladas de la capa molecular y muchas de la granulosa, así como las fibras nerviosas horizontales, junto con las fibras en cesta, aparecen con cambios de espesor, morfología y distribución. Los vasos sanguíneos (flechas inferiores), presentes en la parte baja de la fotografía, también tienen cambios en su revestimiento endotelial y en su armazón conectivo. En resumen, podemos concluir que tanto en el material humano como en el experimental, sobre todo en cuanto a las células de Purkinje, las lesiones neuronales existen irregularmente distribuidas por la corteza cerebelosa.

La capa de los granos sufre también marcada destrucción irregular de sus neuronas granulosas, como puede verse en la figura 36 (estrella) del caso humano número 1, que después de inhalar por cuatro años TINER presentó el

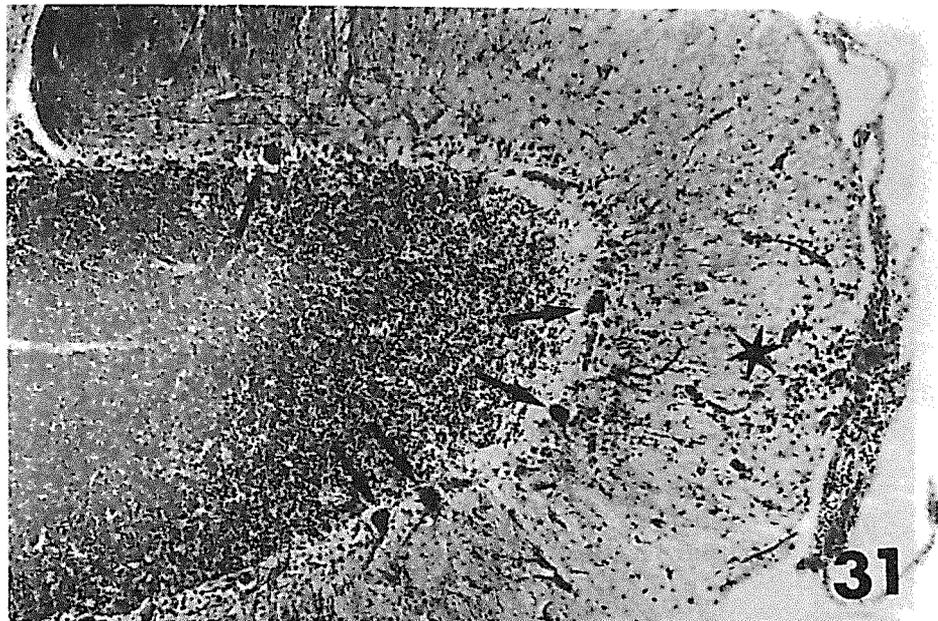


Figura 31. Laminilla cerebelosa humana del mismo caso 1. Hay pocas células de Purkinje (flechas), las que aparecen retraídas y picnóticas, además hay una hemorragia submeníngea que invade la capa molecular (estrella). Método de Río-Hortega. 10 X.

cuadro neuropsiquiátrico grave ya descrito. Las células granulosas están considerablemente disminuídas en número (aproximadamente al 50%) hay entre ellas amplios huecos y el adelgazamiento de la capa granulosa es notable. Entre sus células hay varios vasos de tipo capilar con su luz ocluída por trombos (V). También se puede ver una célula de Purkinje (flecha) muy alterada. La capa molecular es pobre en células y en la lámina blanca se aprecia gliosis con proliferación de astrocitos (A) de tipo fibroso, de los que nos ocuparemos con más detalle en las siguientes páginas.

Las células neuróglícas, principalmente los astrocitos fibrosos también se alteran en el cerebelo, tanto de los animales en experimentación, como en los casos humanos estudiados por nosotros; se modifican en etapas sucesivas a nivel de la sustancia blanca de la lámina blanca adelgazada, la cual se ve con menor número de fibras nerviosas, así vemos que producen placas de gliosis o se desintegran. La figura 37 nos enseña un área con proliferación de la laminilla cerebelosa. La figura 38, tomada a mayor aumento de la figura anterior, presenta aumentados el número y el tamaño de los astrocitos, algunos

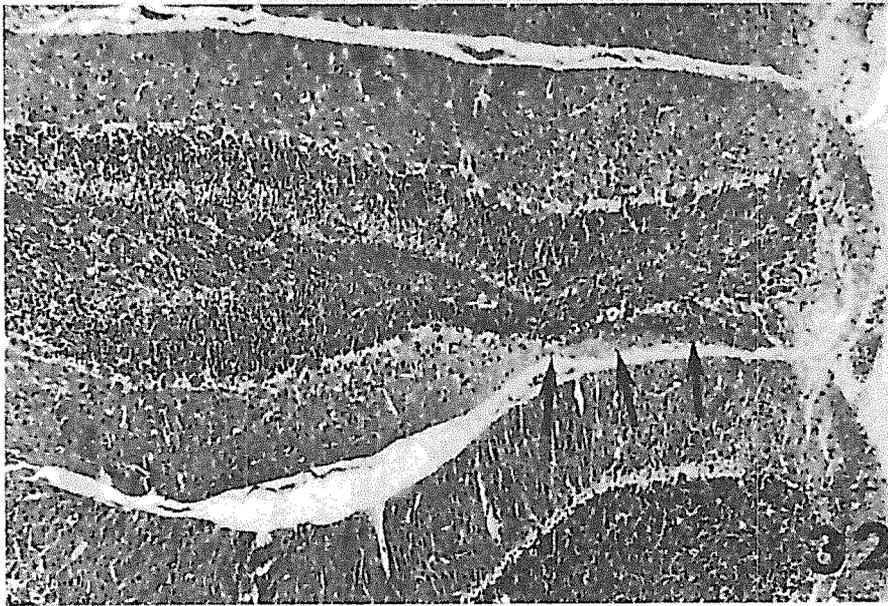


Figura 32. Laminilla cerebelosa de rata que inhaló 90 ml de TINER en 60 días. Existe una extensa zona de infarto que ha destruido en parte la porción molecular y granulosa (flechas). Además hay pobreza de células de Purkinje. Método de Río-Hortega. 10 X.

de ellos son binucleados y con el citoplasma hinchado. Cuando la inhalación humana o experimental se prolonga, los astrocitos de las placas de gliosis sufren además otros cambios; sus prolongaciones dejan de ser filiformes y rígidas para hacerse gruesas y cortas por edema y vacuolización, tanto del citoplasma como de sus prolongaciones, como se ve en la figura 39, donde un astrocito ha sido fotografiado a gran aumento. La lesión de los astrocitos se acentúa al continuar la inhalación de TINER, sobre todo en los humanos y así vemos que al cabo de cinco años, los astrocitos presentan sus prolongaciones con bordes espinosos y parcialmente fragmentados, hasta desintegrarse en sus porciones más distales y desaparecer (fig. 40).

Las lesiones en las fibras nerviosas de los tallos laminares en los pedúnculos cerebelosos, son múltiples. Conforme avanza el período de inhalación se observa una alteración en su calibre, además de apreciarse engrosamientos irregulares arrosariados, acanalamiento o rotura fragmentada, con la presencia de bolas de retracción. También se ven pequeñas áreas irregularmente redondeadas con ausencia parcial de ellas, que confieren a estas zonas aspecto

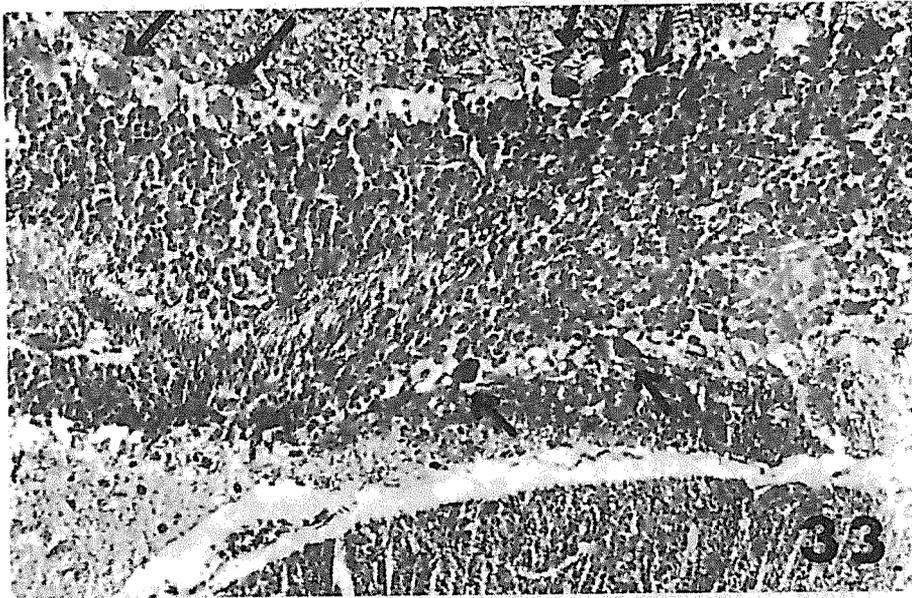


Figura 33. Un detalle a mayor aumento de la figura anterior, donde se aprecia la extensión del infarto necrosante y la gran destrucción de las células de Purkinje (flechas). Método de Río-Hortega. 20 X.

esponjoso (fig. 41). Tampoco es raro encontrar entre ellas hemorragias recientes o antiguas intersticiales, como las que se muestran en la misma fotografía.

Los *núcleos cerebelosos* tanto de los animales como del hombre también presentan lesiones importantes, sin que pueda decirse en cual de ellos es más intensa. Existen diferentes grados de alteración, tanto en el soma neuronal, así como en sus prolongaciones dendríticas y en las fibras nerviosas. La figura 42 correspondiente a una imagen a gran aumento del núcleo dentado del muchacho que inhaló TNER durante cuatro años (Caso 4), nos muestra las neuronas con distintos grados de degeneración, vacuolización citoplásmica, fragmentación parcial de neurofibrillas, picnosis nuclear, retracción del soma de una neurona, con atrofia y degeneración de sus prolongaciones. Las fibras nerviosas vecinas están muy alteradas, tienen curso tortuoso, la mayor parte de ellas se ven irregularmente engrosadas, otras están rotas o con bolas de retracción, junto a neuronas que han desaparecido o en zonas de aspecto esponjoso.

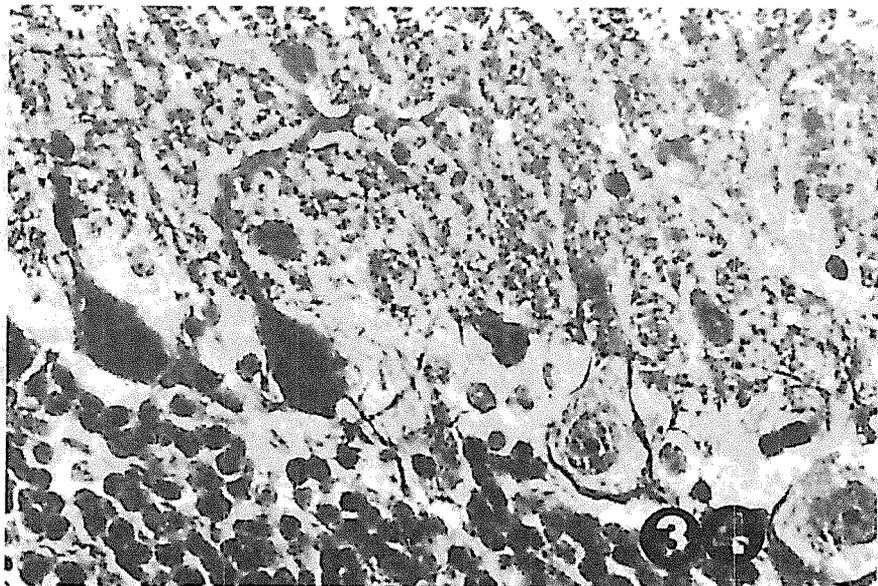


Figura 34. Laminilla cerebelosa de rata que inhaló 90 ml de TINER, donde se ven a gran aumento dos células de Purkinje bien conservadas junto a dos retraídas, muy oscuras por picnosis y atrofia, cuyas dendritas están en desaparición. Método de Río-Hortega. 100 X.

Otra microfotografía (fig. 43), ahora del núcleo cerebeloso medio de una rata sacrificada después de inhalar por 45 días, 67.5 ml de TINER, aunque retratado a un poco menor aumento que la figura anterior nos presenta lesiones semejantes a las del núcleo cerebeloso humano del caso 4. Es importante hacer notar la semejanza de las lesiones entre el material humano y el experimental.

Las lesiones vasculares ya descritas por el Maestro Costero y por nosotros en 1977, en los animales intoxicados experimentalmente (gatos y ratas), se encuentran también en distintas porciones del cerebro y cerebelo humano tanto en la corteza como en la sustancia blanca, en distintas etapas de evolución. La figura 44 ilustra un capilar importante con su rama colateral (rodeados de un área de gliosis astrocitaria) donde se observa fibrosis incipiente irregular de la pared en el capilar colateral y esclerosis homogénea del capilar más grueso (ocupado por hematíes), que transforma al vaso en tubo rígido. Otro pequeño fragmento de capilar con fibrosis incipiente puede verse en la parte inferior de la fotografía.

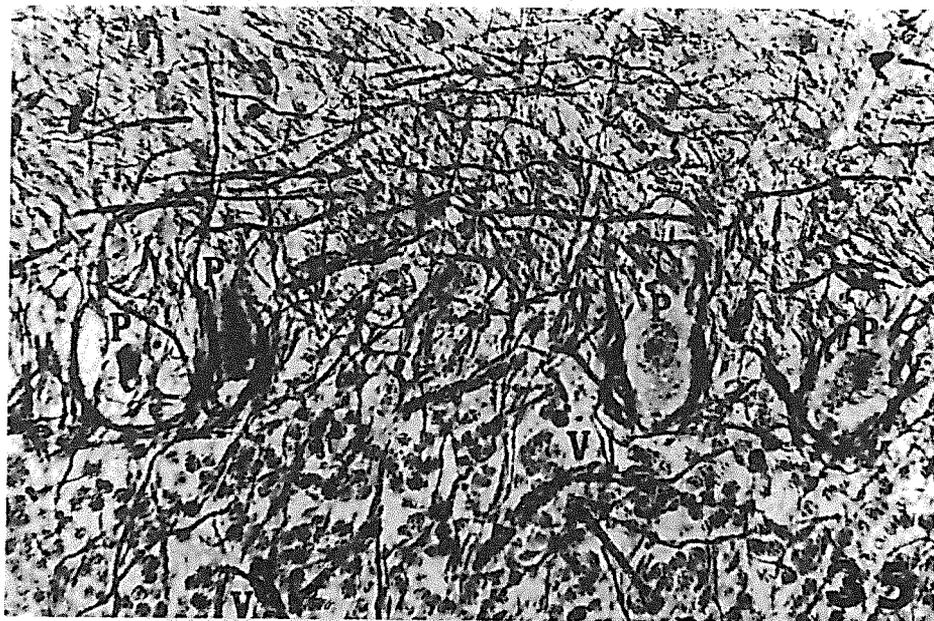


Figura 35. Cerebelo humano del caso 2, que por cuatro años inhaló TINER. A la derecha existen dos neuronas poco alteradas, rodeadas por las fibras nerviosas en cesta y a la izquierda otras dos casi destruídas, con intensa picnosis nuclear y retracción. Método de Río-Hortega. 100 X.

G. Puente de Varolio

En el caso 3, del hombre de 21 años que inició la inhalación de TINER desde los 9 años, lo tomamos como patrón del máximo de lesiones anatómicas a nivel del puente de Varolio localizadas en sus núcleos y substancia reticular. La figura 45 nos muestra a mediano aumento la imagen de un núcleo del puente, situado entre fascículos de fibras nerviosas alteradas. Las neuronas que constituyen el núcleo están en su gran mayoría lesionadas, picnóticas y retraídas, sin prolongaciones.

Otra imagen, también de humano, del Caso 4 (fig. 46), corresponde al núcleo retículo tegmental. Nos ilustra a cuatro neuronas grandes muy lesionadas, con picnosis núcleo-somática, retracción citoplásmica, junto a neuronas conservadas. Muy cerca de este campo (fig. 47), las fibras nerviosas se ven destruídas, dan al área aspecto esponjoso por la presencia de huecos de diferentes formas y tamaños donde han desaparecido las fibras

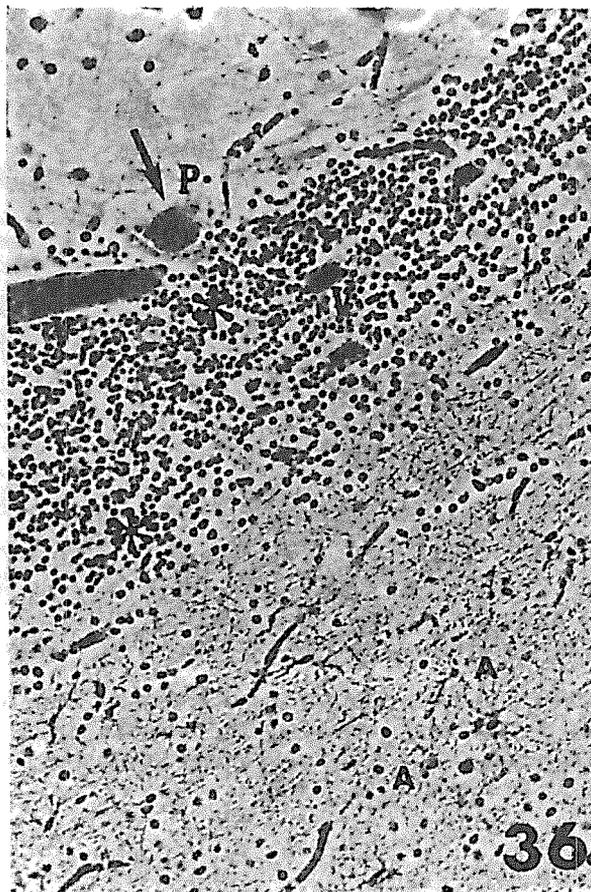


Figura 36. Corteza cerebelosa humana del caso 1, que inhaló cuatro años TINER. La capa de los granos está disminuída de grosor (estrellas); entre las células granulosas hay amplios huecos que han dejado las células destruídas. Existe gliosis astrocitaria (A) en la lámina blanca. Los vasos (V) están trombosados. En una extensa zona sólo hay restos de una célula de Purkinje muy destruída (P). Método de Río-Hortega. 40 X.



Figura 37. Area de gliosis con proliferación de astrocitos (A) en la substancia blanca de la laminilla cerebelosa de la figura anterior. Método de Río-Hortega. 40 X.

nerviosas en porciones de sus trayectos. Sin embargo existen otro tipo de destrucción de fibras nerviosas, en forma de áreas de devastación focal, como se ve en la figura 48, donde tanto las fibras nerviosas como las vainas de mielina desaparecen totalmente así como algunas neuronas preexistentes.

Los métodos argénticos específicos nos muestran en la figura 49 otra zona, donde se ha producido desmielinización parcial y desaparición de fascículos de fibras nerviosas que producen múltiples áreas difusas de aspecto esponjoso; otras fibras nerviosas se ven engrosadas irregularmente o rotas y otras más presentan curso irregular.

Con la variante de plata para tejido conectivo y retratado a gran aumento, podemos ver en la figura 50, un núcleo del puente con lesiones neuronales difusas, donde llama la atención la presencia de dos vasos sanguíneos de tipo capilar que aparecen con fibrosis irregular de su pared lo que disminuye su luz.

También los astrocitos fibrosos se hallan deformados en esta zona (vecina a las neuronas alteradas), como se aprecia en la figura 51. En ella se ve un astrocito con algunas de sus prolongaciones engrosadas unas, fragmentadas otras y algunas desaparecidas.

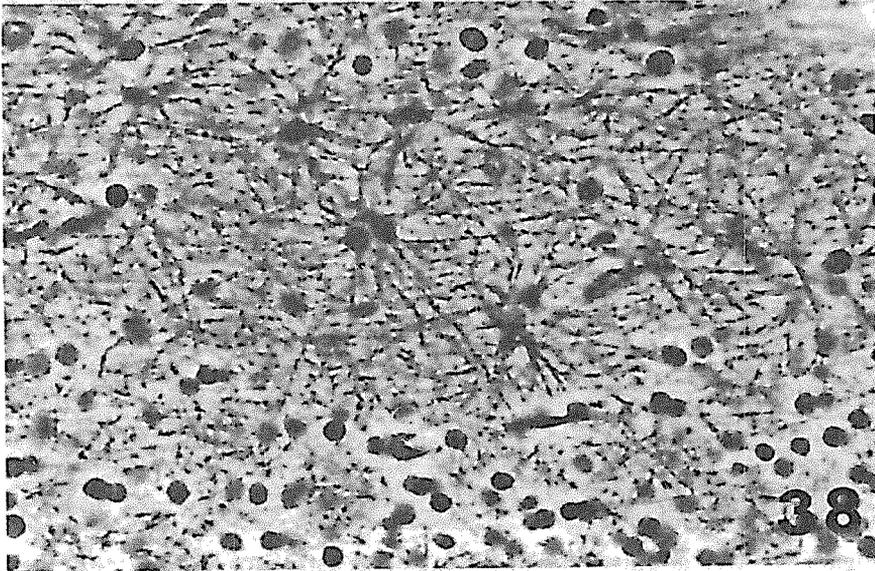


Figura 38. Imagen a mayor aumento de la figura anterior con astrocitos binucleados e hinchados en área de gliosis, de la porción blanca de la lamina cerebelosa. Método de Río-Hortega. 100 X.

H. *Médula espinal cervical*

También estudiamos en el material experimental de gatos y ratas albinas intoxicados crónicamente con TINER, la médula cervical. Las alteraciones neuronales, de las fibras nerviosas, neuroglía y vasos sanguíneos, ya analizados en los capítulos anteriores, también se presentan en forma evidente e intensa, en la médula espinal de la rata a partir de los 60 días, después de inhalar 90 ml de TINER.

La microfotografía panorámica de la figura 52 corresponde al asta anterior de la médula espinal de gato sacrificado a los 30 días durante los que inhaló 60 ml de TINER; en ella se aprecian las neuronas motoras alteradas, como manchas negras, rodeadas de un halo claro debido a su retracción y atrofia (flechas). Un aumento mayor de estas tres neuronas se presenta en la figura 53, donde se aprecian mejor los distintos grados de alteración que sufren simultáneamente distintas neuronas en una misma área, con distintas etapas sucesivas de destrucción. Primero aparece la vacuolización del soma y alteración de los grumos de Nissl, así como engrosamiento de la membrana nuclear; esta neurona marcada con la letra A ha iniciado su retracción lo que

produce un halo claro a su alrededor. En la segunda etapa, marcada con la letra B, además de restos de las vacuolas en la periferia del soma, hipertrofia y condensación neurofibrilar, con desaparición parcial del núcleo, del cual percibimos sólo su membrana engrosada y en la tercera etapa, la neurona C, ya retraída intensamente y deformada, aparece picnótica y ha perdido totalmente sus prolongaciones somáticas dendríticas y de su cilindroeje ahuecado e hinchado, sólo se ve un fragmento.

Las neuronas de las astas posteriores también sufren de manera intensa y en forma semejante, no sólo las grandes sino también las más pequeñas, así como las fibras nerviosas correspondientes. La figura 54 obtenida con aumento panorámico nos permite ver el asta posterior con la raíz nerviosa correspondiente. En el espesor y borde del asta posterior se aprecian neuronas grandes destruidas como puntos negros (flechas). La figura 55 tomada a un doble aumento de la anterior nos permite ver las neuronas picnóticas, retraídas, deformes y degeneradas, junto a otras muchas de pequeño tamaño, como puntos negros y también lesionadas. Los cordones laterales presentan algunas fibras nerviosas desmielinizadas o desaparecidas, dejando en su lugar huecos de forma y tamaño irregular.

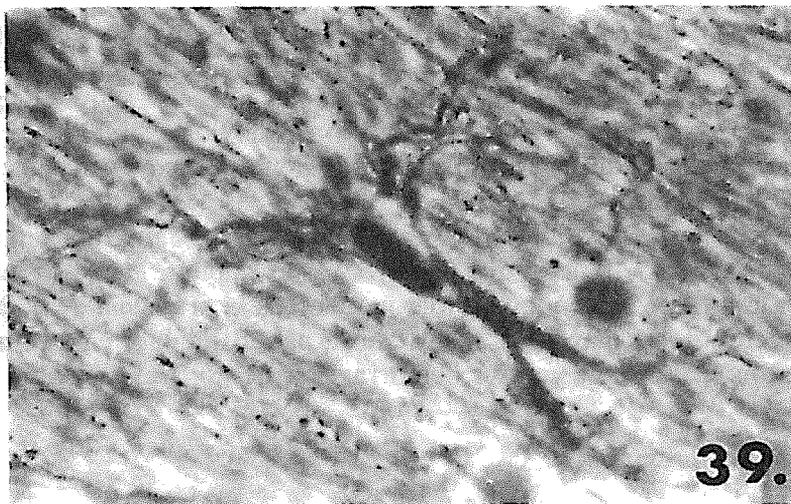


Figura 39. Astrocyto humano muy alterado después de cinco años de inhalación de TINER en área de gliosis de laminilla cerebelosa. Sus prolongaciones tienen bordes espinosos y están parcialmente fragmentadas en su parte extrema. Método de Río-Hortega. 500 X.

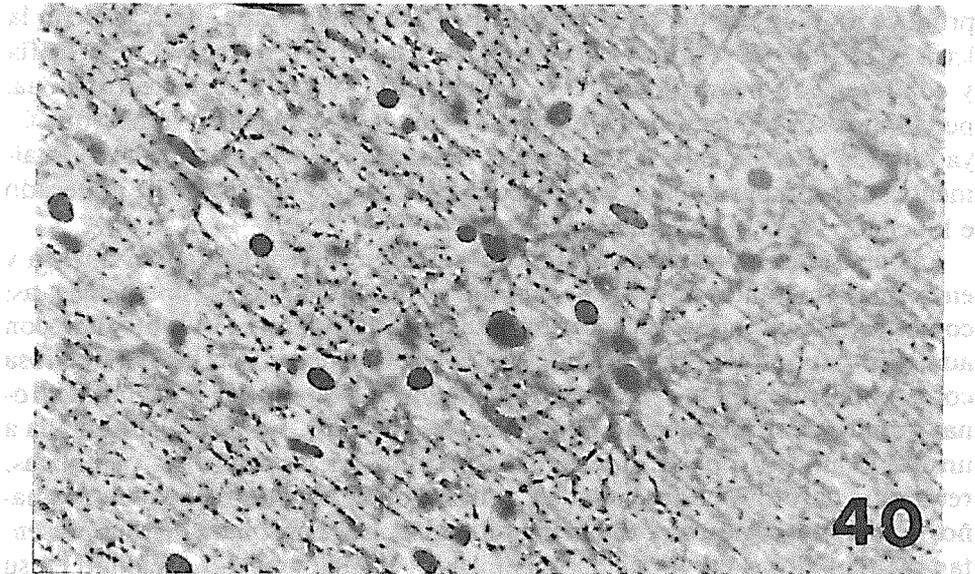


Figura 40. Astrocitos humanos del mismo caso de la figura anterior, muy alterados por edema, binucleados y con prolongaciones cortas y nudosas. Método de Río-Hortega. 100 X.

A muy grande aumento, podemos ver en la figura 56, una neurona del asta posterior, de importante tamaño, muy deformada, picnótica y retraída junto a otras más pequeñas, también lesionadas y negras por los reactivos de plata, debido a su degeneración y atrofia. Las fibras nerviosas que se ven en la fotografía aparecen con engrosamientos desiguales, curso tortuoso y fragmentación degenerativa.

También los astrocitos fibrosos y sus prolongaciones se multiplican, como se ven en la figura 57, junto a una hemorragia pericapilar. Los vasos capilares sufren lesiones en su endotelio lo que favorece la presencia de hemorragias por rotura de su pared o aumento de su permeabilidad; en esta misma microfotografía podemos ver dos hemorragias pericapilares recientes.

I. Lesiones oculares. Retina

Otra de las estructuras nerviosas que sufren desde el inicio de las inhalaciones con TINER es la retina, la que se manifiesta en los humanos por visión borrosa inicial y después de un año de inhalar por más tiempo, cantidad y frecuencia, se producen escotomas y más tarde ceguera irreversible. La pri-

mera manifestación que acompaña a la visión borrosa es el daltonismo a diferentes colores, hasta perder casi en forma completa la percepción de ellos.

Por ello decidimos estudiar también la evolución morfológica de las lesiones oculares, pero de manera especial la retina, de las ratas albinas intoxicadas crónicamente con TINER en nuestras investigaciones.

Para comprender mejor la evolución y el avance de las lesiones, presentamos un esquema que representa las distintas capas, células y fibras que integran la retina (fig. 58), sus relaciones entre sí y las sustancias que elaboran e intervienen de manera definitiva en la neurotransmisión de las imágenes visuales.

Es importante hacer notar que la retina es una de las estructuras del ojo más sensibles a la acción tóxica y destructiva del TINER. En nuestra investigación encontramos que las lesiones en las ratas se inician a los 15 días de inhalación (22.5 ml) a nivel de algunos conos en los que desaparece su segmento externo y su núcleo en la capa nuclear externa, donde dejan pequeños huecos

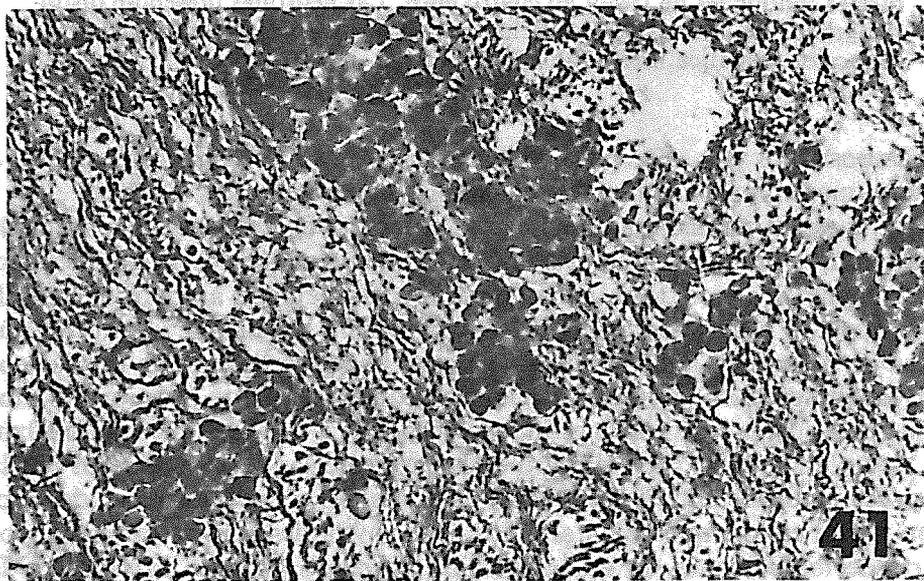


Figura 41. Pendúnculo cerebeloso de rata que inhaló 90 ml de TINER en 60 días. Existe destrucción de fibras nerviosas que dejan amplios huecos; otras fibras se ven nudosas. Entre ellas hay numerosas hemorragias intersticiales. Método de Río-Hortega. 100 X.

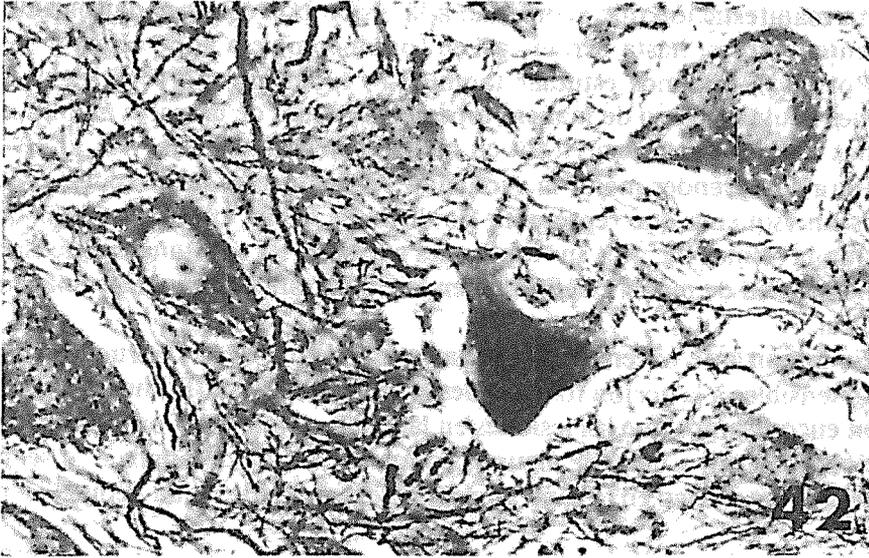


Figura 42. Núcleo dentado del cerebelo humano del caso 4 que inhaló fuertes cantidades de TINER en cuatro años. Las neuronas presentan distintos grados de alteración: desde hipertrofia neurofibrilar hasta picnosis y retracción somática. Método de Río-Hortega. 100 X.

en ambos sitios (fig. 59), pero además, como se ve en la microfotografía a gran aumento, aún hay muchos bastones bien conservados (flechas).

La figura 60, tomada también a gran aumento, corresponde a la retina de una rata que inhaló en 30 días 45 ml de TINER. Aquí se observa una destrucción mayor de conos, los que han desaparecido dejando amplios huecos alternantes con bastones que inician su destrucción; también se ven mayor número de huecos en la capa nuclear externa por desaparición de los núcleos correspondientes. La figura 61 tomada a pequeño aumento panorámico, nos deja ver las otras capas de la retina (corresponde a una rata que inhaló 90 ml de TINER en 60 días), nos muestra en la capa nuclear externa, huecos por la destrucción de los núcleos de conos y bastones, así como la marcada destrucción de los conos, que dejan amplios huecos y la desaparición de la mayor parte de los bastones, lo que determina un engrosamiento irregular de la membrana limitante externa (flecha inferior). A los 90 días de inhalación (135 ml), la destrucción de la capa de conos y bastones se acentúa, como puede verse en la figura 62, donde la desaparición de conos y bastones es

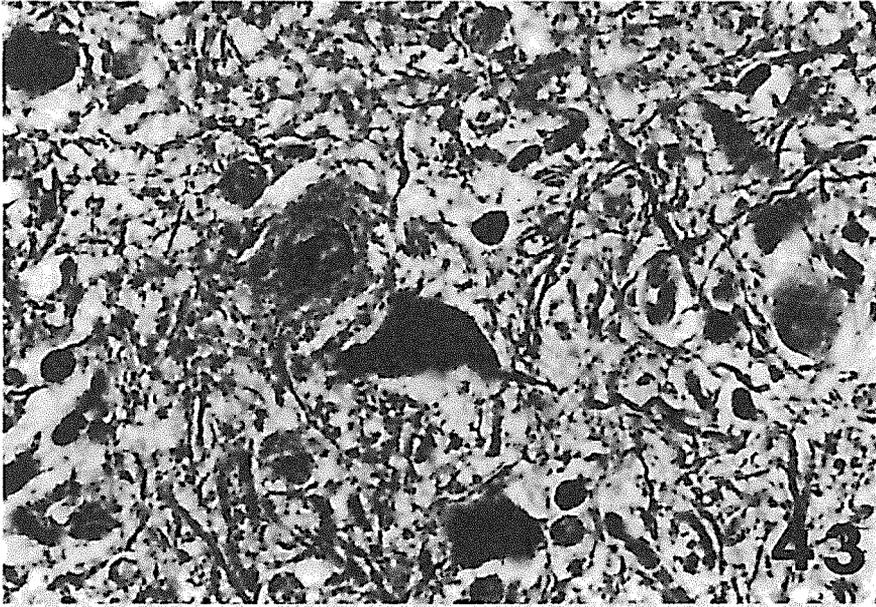


Figura 43. Núcleo cerebeloso medio de una rata que inhaló 67.5 ml de TINER en 45 días. Las neuronas presentan lesiones semejantes a las del material humano de la figura anterior. La mayor parte de ellas están retraídas, oscuras por atrofia y picnosis. Muchas fibras nerviosas están destruidas o flexuosas y gruesas o con bolas de retracción. Método de Río-Hortega. 80 X.

prácticamente total y a ella se suma la desorganización en la estructura de esta capa, pero además el número de los núcleos correspondientes es mayor; al desaparecer también aumentan el tamaño y número de huecos.

Capa plexiforme externa.— La imagen de la figura 61 nos ha mostrado el adelgazamiento de la capa plexiforme externa, así como su aspecto esponjoso por destrucción con disminución en el número de fibras nerviosas que la constituyen. A un mayor aumento lo podemos apreciar mejor en la figura 63, donde se ve mejor su adelgazamiento con aspecto esponjoso. En las figuras 64 y 65 se ve la capa plexiforme externa casi desaparecida después de inhalar 135 ml de TINER en 90 días.

Capa nuclear interna.— Esta capa está constituida por las células horizontales, bipolares y amacrinas que también se alteran en forma importante. La figura 64 corresponde a la rata sacrificada a los 60 días en los que inhaló 90 ml de TINER; muestra intensas lesiones en los tres componentes neuronales; las células horizontales están edematosas y redondeadas (dos flechas infe-

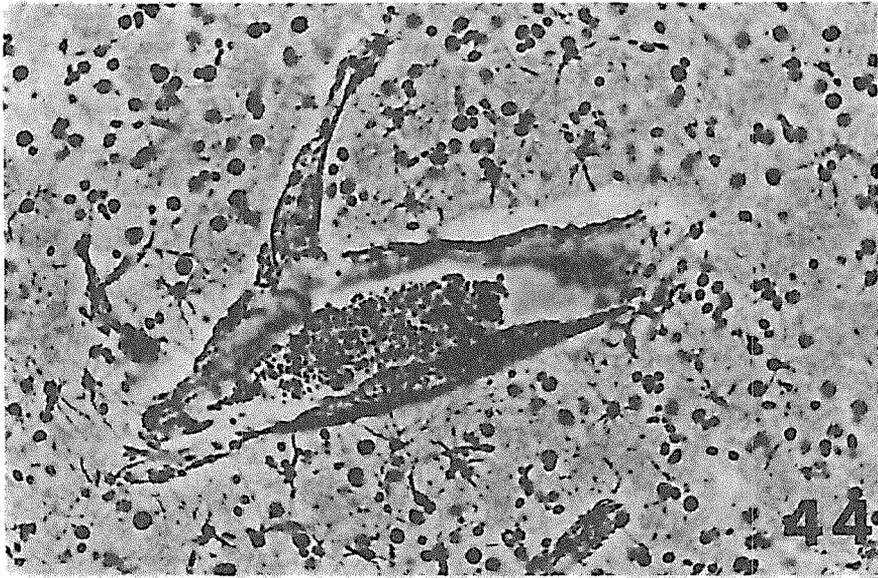


Figura 44. Vaso sanguíneo en el cerebelo humano del caso 4 en área de gliosis. La pared del vaso presenta esclerosis de su pared y de una colateral con disminución irregular de su luz. Método de Río-Hortega. 40 X.

riores); las bipolares tienen sus núcleos oscuros y picnóticos, muchos han desaparecido y dejan en su lugar huecos y las amacrinas, marcadas con una flecha en la parte superior de la figura 65, se ven reducidas de tamaño y número. Tomada a mayor aumento, la figura 65 demuestra a los 90 días durante los que inhaló la rata 135 ml de TINER, en ella se aprecia el intenso adelgazamiento de esta capa por la mayor desaparición de sus neuronas. Resaltan los hinchados núcleos claros de las células horizontales (flecha inferior), la pobreza de células bipolares y las contadas células amacrinas (flecha superior), así como la desaparición de fibras nerviosas en la plexiforme externa que se ve muy adelgazada.

Capa plexiforme interna y ganglionar.— Esta capa se forma por las fibras nerviosas que conectan a las prolongaciones de las células bipolares y algunas de las amacrinas con las células nerviosas de la capa ganglionar e inician su atrofia o desaparición cuando las células nerviosas ganglionares se destruyen.

La lesión de las neuronas ganglionares se inicia a los 60 días al inhalar 90 ml de TINER, como se ve en la figura 64 antes citada, donde esta capa aparece



Figura 45. Núcleo humano del puente de Varolio del caso 3. Las neuronas muy alteradas, retraídas y picnóticas están rodeadas de fibras nerviosas alteradas y desaparecidas que dejan huecos irregulares. Método de Río-Hortega. 60 X.

con aspecto esponjoso y las fibras nerviosas de la plexiforme interna se fragmentan y desaparecen en su mayoría. Estas lesiones se intensifican a los 90 días en los que la rata inhaló 135 ml de TINER, como se ve en la figura 68. Además coincide con la desaparición de las células ganglionares y las fibras nerviosas ya no pueden conducir la sensación fotoreceptora.

El estudio detallado de las neuronas de la capa ganglionar nos demuestra el inicio de su alteración a los 45 días (67.5 ml de TINER), en la figura 66 tomada a gran aumento, en la que podemos ver los núcleos de las neuronas hinchados y picnóticos, con aumento de neurofibrillas en el soma; algunas de las células ya han desaparecido y en su lugar han quedado huecos claros. Las células mejor conservadas, con núcleo claro, son de tipo neuróglico (células de Müller) o de algunas amacrinias superiores.

A los 60 días de inhalar 90 ml de TINER, la destrucción de las neuronas de la capa ganglionar es más intensa, así como de las fibras nerviosas de la capa plexiforme interna; en ambas capas se aprecia mayor número de huecos, los

que confluyen y adoptan forma irregular, como lo demuestra la microfotografía a gran aumento de la figura 67.

A los 90 días de inhalar diariamente TINER hasta 135 ml, la imagen muy demostrativa de la figura 68, nos enseña la pobreza de fibras nerviosas en la capa plexiforme interna y de la ausencia de células ganglionares (sólo se observa una muy picnótica, marcada con la flecha, con algunas dendritas granulosas y alteradas), los otros núcleos que se ven amontonados en la microfotografía (parte superior derecha) corresponden a células neuróglícas (Müller) proliferadas que tienden a sustituir los huecos que han dejado las neuronas de la capa ganglionar. Una imagen topográfica que incluye todas las capas de la retina, de un área vecina a la figura anterior, y fotografiada al mismo aumento, corresponde a la figura 69, la cual nos demuestra la atrofia de todas las capas y el intenso adelgazamiento que se produce en la retina a los 90 días, después de inhalar 135 ml de TINER; las células que se ven en la fotografía tienen sus núcleos picnóticos y agrupados. Analizada la fotografía en todas sus capas, vemos la destrucción y desaparición de la capa de conos y bastones; los núcleos densamente acumulados tanto en la capa

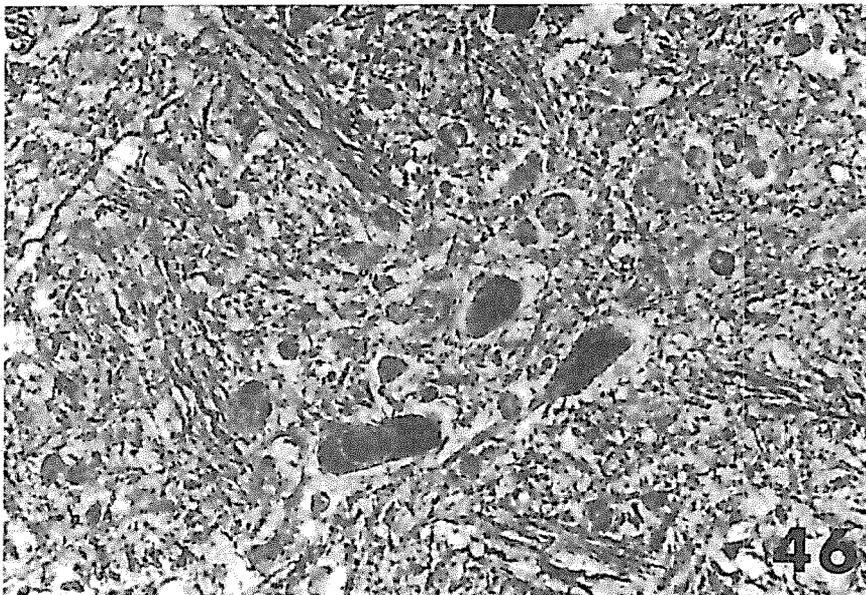


Figura 46. Núcleo retículo tegmental del tallo cerebral humano del caso 4, con cuatro neuronas muy lesionadas; picnosis núcleo-somática con retracción. Método de Río-Hortega. 100 X.

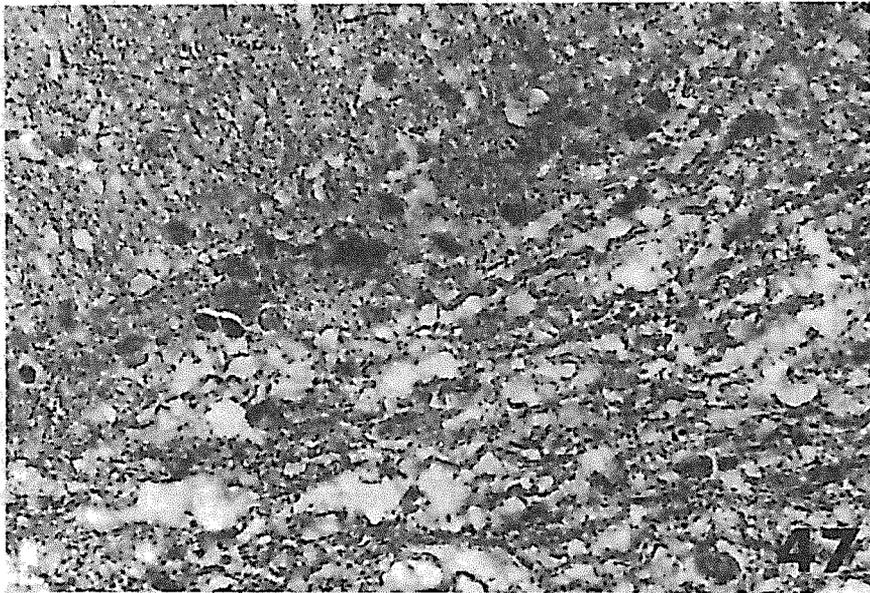


Figura 47. Tallo cerebral humano también del caso 4, con las fibras nerviosas muy destruidas que dejan amplios huecos y dan aspecto esponjoso. Método de Río-Hortega. 100 X.

nuclear externa como en la interna, con intensa picnosis, el adelgazamiento hasta la casi desaparición de la plexiforme externa y el franco adelgazamiento con aspecto esponjoso de la capa plexiforme interna. Además existe también ausencia de neuronas en la capa ganglionar que son sustituidas por amplios huecos y algunas células neuróglícas proliferadas, y un hallazgo muy importante: el engrosamiento de la membrana limitante interna con fibrosis irregular señalado con las flechas, que traduce el intenso e irreversible daño retiniano.

Podemos concluir que la atrofia y destrucción de la retina es casi completa, ya que las áreas que encontramos, como el de la figura 69, son numerosas en otras zonas de la retina. Sabemos que varios muchachos que han inhalado TNER presentan, en el examen de fondo de ojo, alteraciones visuales importantes y que varios de ellos han llegado a la ceguera (comunicación personal de la Dra. Sara Barbosa, del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía).

Lesiones vasculares.— Las alteraciones de la retina antes descritas, sin du-

da se intensifican por isquemia debido a la esclerosis que sufren los vasos sanguíneos que irrigan todas sus capas, como se demuestra en la figura 70, donde mediante los métodos argénticos con permanganato, podemos impregnar la pared de los vasos esclerosados en todas las capas de la retina (flechas). Estos vasos lesionados también por el TINER (como ya lo anotamos al hablar del cerebro, cerebelo, etc), ocluyen la luz por tejido fibroso proliferado que engruesa la pared y ocluye su luz. Este proceso se observa en sus etapas iniciales desde los 30 días de inhalación diaria y aumenta su difusión y frecuencia, conforme aumenta el tiempo y la dosis de inhalación experimental con el TINER.

Nervios ópticos.— Los nervios ópticos también sufren lesiones por la inhalación crónica del TINER y por atrofia o destrucción de las neuronas ganglionares que atrofian sus cilindroejes, como lo demuestra la figura 71, obtenida por el método argéntico con la variante nuestra a las impregnaciones de plata; corresponde a una microfotografía del nervio óptico vecino

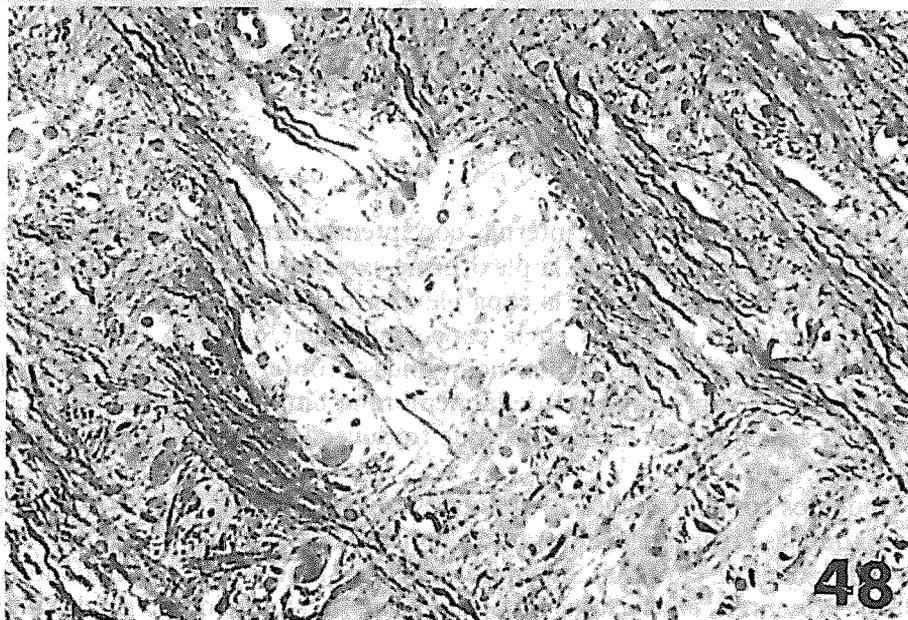


Figura 48. Tallo cerebral de ratona que inhaló 90 ml de TINER en 90 días. Tanto las fibras nerviosas como las vainas de mielina han sido destruidas y han producido extensas áreas de devastación. Método de Río-Hortega. 100 X.



Figura 49. Núcleo humano del puente del caso 5, que inhaló hasta 500 ml de TINER diario los dos últimos años. Gruesos fascículos de fibras nerviosas han sufrido desmielinización parcial y destrucción de las fibras nerviosas que producen áreas difusas de aspecto esponjoso. Otras fibras nerviosas se han retraído y engrosado o tienen curso irregular. Método de Río-Hortega. 100 X.

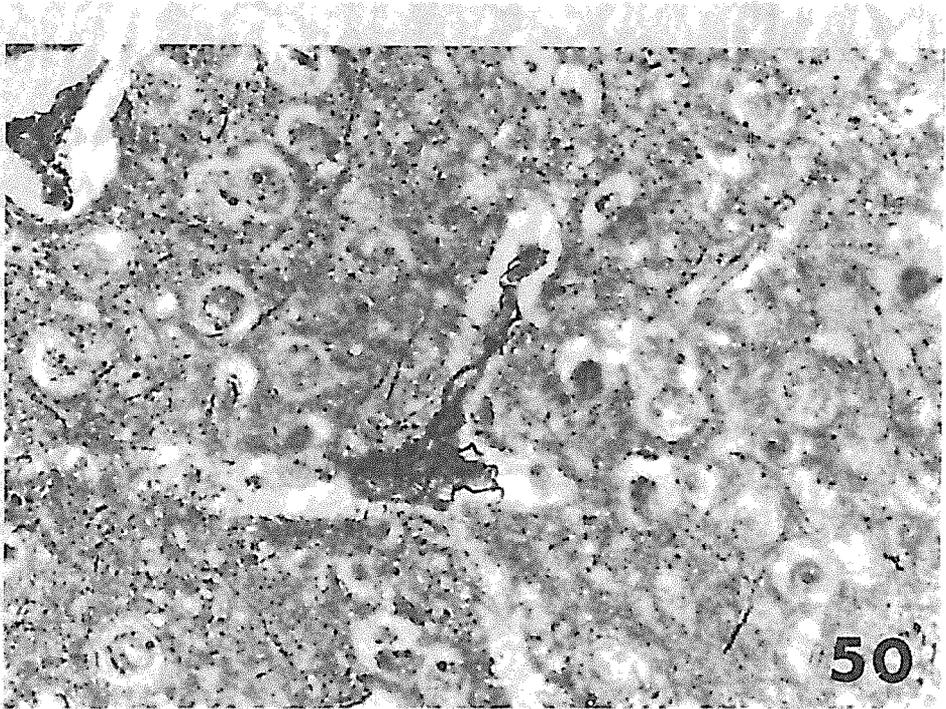


Figura 50. Núcleo humano del puente del caso 5 con lesiones neuronales difusas. El método argéntico impregna el tejido conectivo proliferado que engruesa la pared capilar y disminuye la luz vascular. Método de Río-Hortega. 100 X.

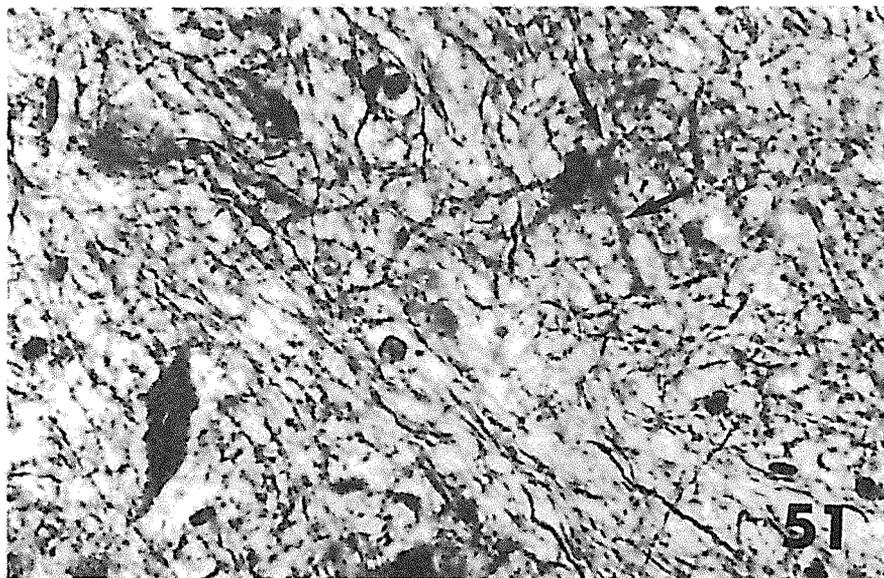


Figura 51. Del mismo caso de la figura anterior vemos los astrocitos deformados con sus prolongaciones gruesas, fragmentadas o desaparecidas (flechas), junto a neuronas alteradas. Método de Río-Hortega. 100 X.

al quiasma, de una rata sacrificada después de inhalar 135 ml de TNER en 90 días, en la que se ven numerosas fibras nerviosas en diferentes grados de degeneración y atrofia, engrosamientos irregulares o fragmentadas con bolas de retracción en sus extremos y entre ellos hay amplios huecos con aspecto esponjoso que han dejado las fibras al desaparecer y que en parte son substituídas por células neuróglícas (oligodendroglía) proliferadas, como se ve en la figura 72, cuyos núcleos colocados perpendicularmente a las fibras nerviosas existentes en un trayecto del nervio óptico, tratan de sustituir los espacios de las fibras destruídas. Además, en esta fotografía puede también verse la presencia de un vaso parcialmente esclerosado, con su pared engrosada por fibrosis irregular y su luz desaparecida en un área (flechas).

J. Fibras nerviosas periféricas

La neuropatía periférica que se produce por la exposición crónica a hidrocarburos volátiles fue primeramente reconocida en Japón en 1964 y en 1971 en los Estados Unidos de Norteamérica por Allen y Herskowitz et al.

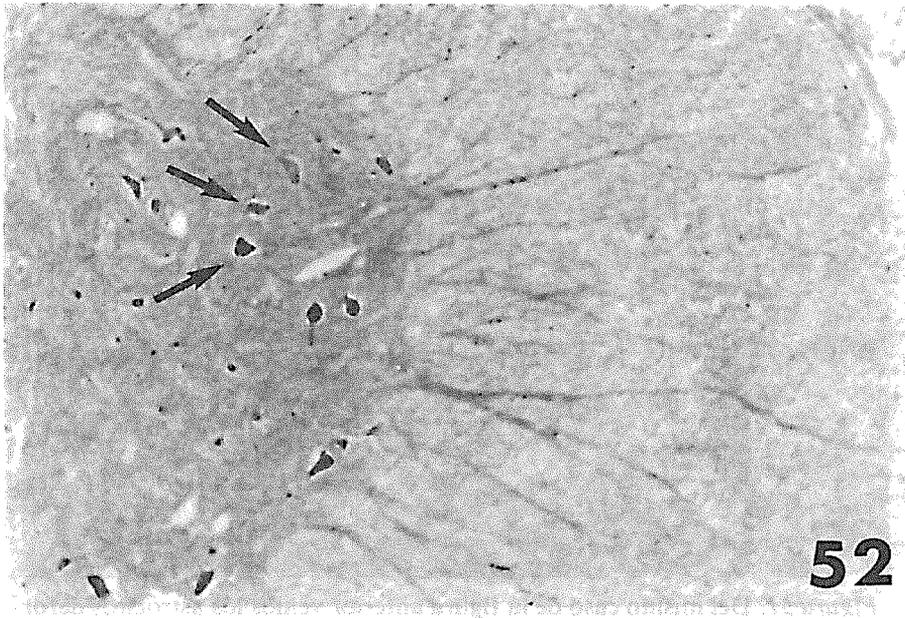


Figura 52. Asta anterior de la médula espinal de gato sacrificado después de inhalar 60 ml de TINER en 30 días. Las neuronas motoras están alteradas y retraídas con un halo a su alrededor (flechas). Método de Río-Hortega. 20 X.

La inhalación deliberada de cemento o TINER se inició durante los años de 1960, pero la neuropatía producida por ellos no se reconoció en estos países hasta 1972. Esta neuropatía se acompaña de alteraciones neurofisiológicas, psiquiátricas y neuropatológicas. Aún cuando los mecanismos por los que la degeneración axonal se produce, son desconocidos. Sin embargo, en los últimos años se han publicado algunos trabajos que nos ayudan a comprender que existen algunas circunstancias que preceden y acompañan a la degeneración axónica en algunas neuropatías tóxicas, sobre todo las asociadas a exposición repetida a sustancias tóxicas como la acrilamida y solventes industriales, entre otras muchas (tolueno, benceno, N-hexano, etil acetato, etc.).

La investigación multidisciplinaria de estas neuropatías en animales de laboratorio, cultivo de tejidos, estudios con microscopía de luz y electrónica en diferentes tipos de órganos ha revelado algunos mecanismos básicos, hasta hace poco desconocidos, que pueden contribuir al estudio del axón, así como

en la iniciación y evolución de los procesos degenerativos de las fibras nerviosas periféricas.

La degeneración de los axones distales de largas y grandes fibras nerviosas periféricas, es tal vez la lesión más común en las intoxicaciones. Esta degeneración de las fibras nerviosas puede tener su origen en: 1° por una lesión de las neuronas centrales que les dan origen, ya sea encefálicas o medulares y se denomina "axonopatía distal centro-periférica" o degeneración axonal retrógrada; 2° por una lesión inicial del sistema nervioso periférico; 3° la axonopatía o neuropatía producida o asociada a una lesión de la vaina miélica primitiva (enfermedades desmielinizantes), o secundaria a otros procesos; 4° la lesión directa de las células de Schwann o de los oligodendrocitos, seguida de fibrosis o degeneración de la vaina, lo que determina un proceso secundario degenerativo y atrófico de las fibras nerviosas, las cuales pueden ser envueltas más tarde por fibroblastos o astrocitos.

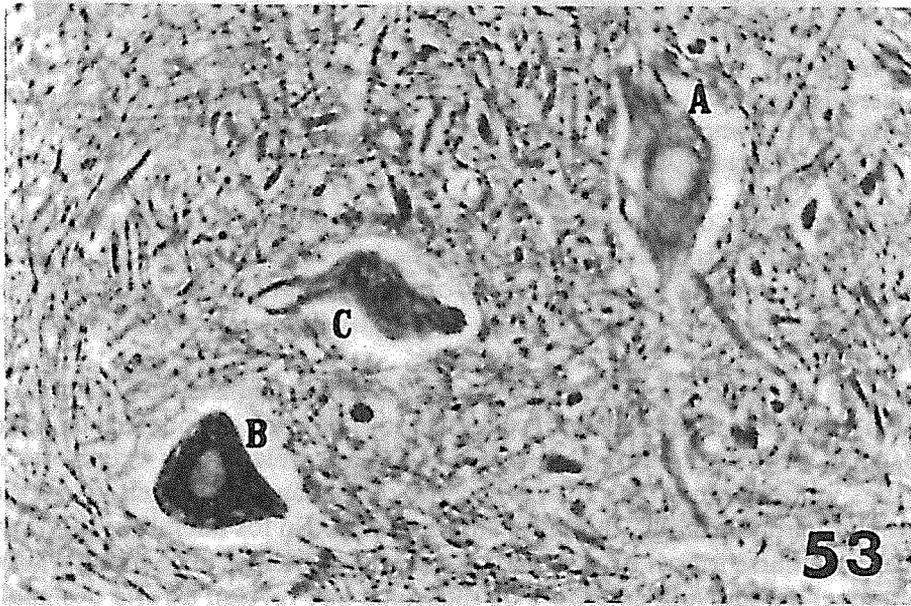


Figura 53. Mayor aumento de la figura anterior con distintos grados de alteración simultánea hasta su destrucción. A, vacuolización citoplásmica; B, agrupamiento de neurofibrillas, pérdida de prolongaciones y retracción con membrana nuclear engrosada; C, deformación somática intensa con retracción y pérdida del núcleo y prolongaciones. Método de Río-Hortega. 80 X.

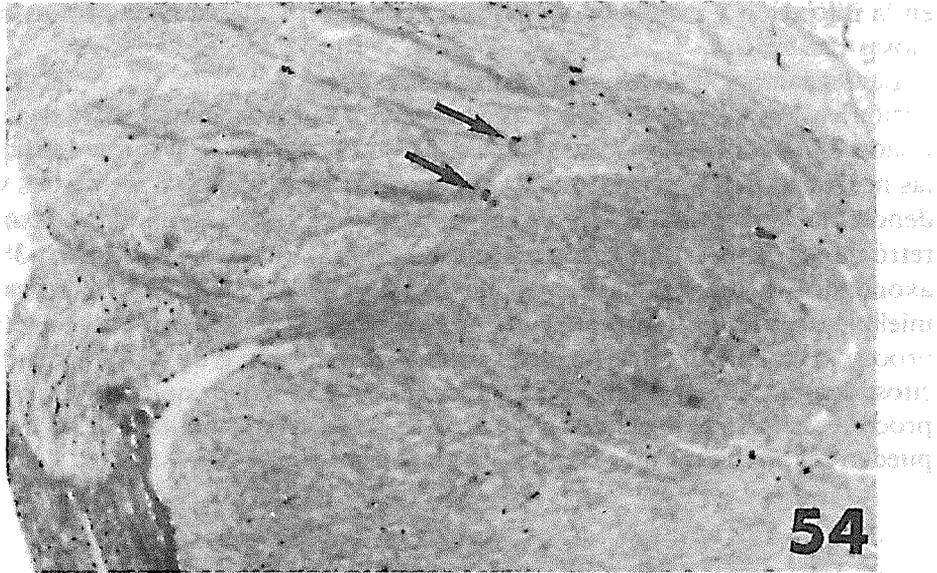


Figura 54. Asta posterior de la médula espinal del mismo gato con la raíz nerviosa sensitiva. Marcadas con flechas, dos grandes neuronas, como puntos negros ejemplifican la intensa lesión con picnosis y retracción. Método de Río-Hortega. 20 X.

La axonopatía o neuropatía distal puede resultar de una, o más comúnmente repetidas exposiciones a una variedad de agentes (químicos, físicos o patológicos como los virus, etc), o en forma espontánea a estados anormales metabólicos (diabetes), nutricionales o de tipo alérgico o con inmunodepresión.

En los enfermos con neuropatía por solventes industriales (cemento o TNER) deben estudiarse la conducción nerviosa motora, el potencial de acción muscular en los músculos abductores, aductores, flexores y extensores de piernas y brazos, así como los potenciales de acción sensitiva en los nervios mediano, cubital, radial, digitales, supramaxilar. En los miembros inferiores deben estudiarse los nervios tibiales, de los cuales además debe tomarse biopsia a nivel del maléolo externo y de músculos que revelan atrofia desigual.

La sintomatología se inicia con debilidad muscular, calambres, comezón, adormecimiento de brazos y piernas, seguida de atrofia muscular y dificultad para caminar. Hay pérdida progresiva de reflejos tendinosos. Además, se altera, hasta desaparecer, la sensibilidad al tacto, al dolor y a las vibraciones.

Para comprender mejor el proceso patológico que se realiza en las fibras

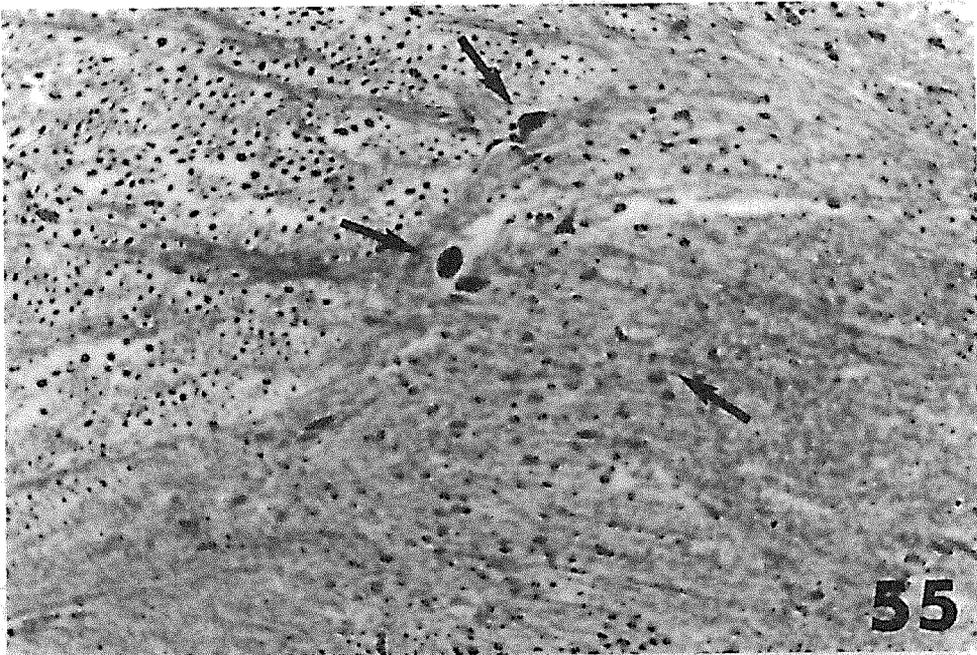


Figura 55. Doble aumento de la figura anterior con la mayoría de las neuronas picnóticas y retraídas. Algunas fibras nerviosas de los cordones laterales están desmielinizadas o desaparecidas. Método de Río-Hortega. 40 X.

nerviosas y en su vaina mielínica, tenemos que hacer un breve resumen en lo tocante a la composición bioquímica de los elementos que constituyen la mielina.

Las vainas de mielina son ejemplo de un sistema ordenado de *lipoproteínas*. Los estudios con difracción con rayos X han demostrado que en estado fresco contiene 40% de agua. Las *proteínas* y los *fosfolípidos* ocupan cada uno una tercera parte del material cuando está deshidratada, y los *glicolípidos* y *esteroles*, especialmente el *colesterol*, cada uno constituyen una sexta parte del peso del tejido seco.

La mielina de las fibras nerviosas periféricas es generalmente rica en fosfolípidos y contiene menos glicolípidos. También la mielina periférica incluye esfingolípidos formados por largas cadenas de *ácidos grasos* que forman menos del 2% del total de ácidos grasos, mientras que la mielina de las fibras nerviosas centrales posee de 5 a 20% del total de *ácidos grasos*.

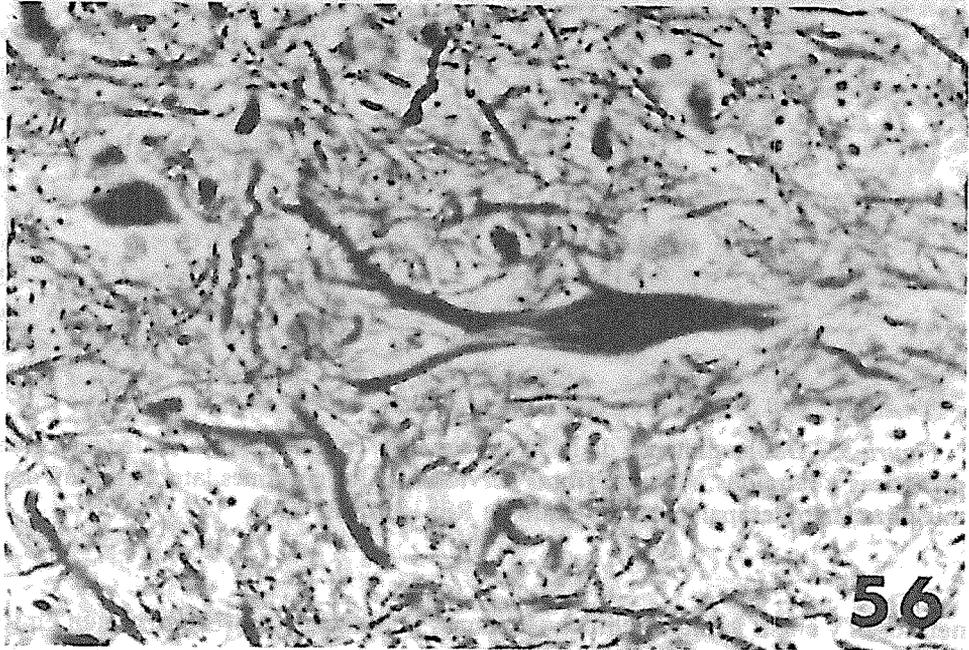


Figura 56. A gran aumento, neurona del asta posterior muy deformada, picnótica y retraída junto a otras más pequeñas, por degeneración y atrofia. Método de Río-Hortega. 100 X.

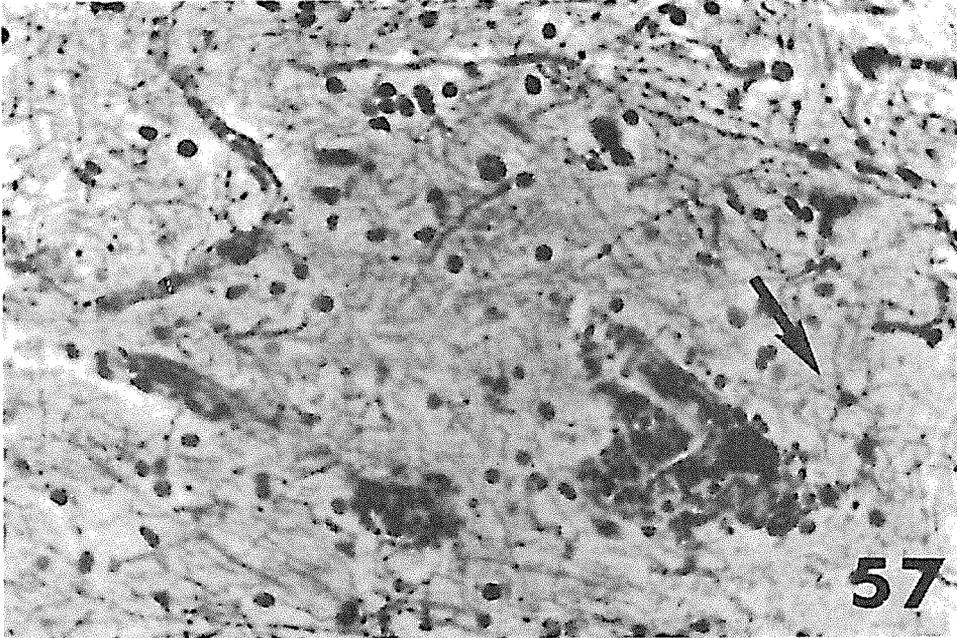
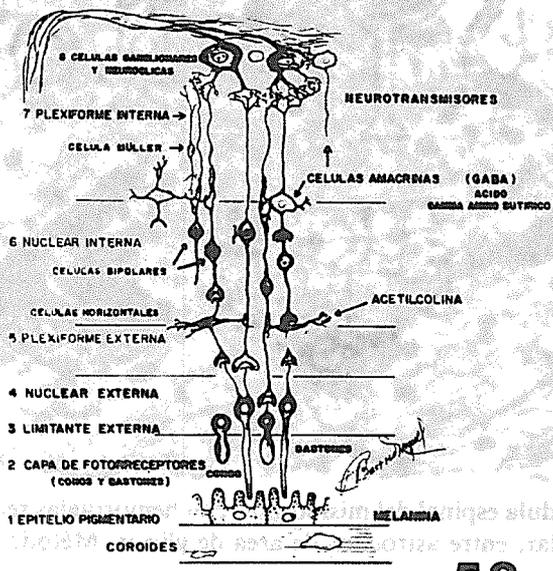


Figura 57. Médula espinal del mismo gato con hemorragias recientes por lesión de la pared capilar, entre astrocitos de área de gliosis. Método de Río-Hortega. 100 X.

57

Figura 57. Médula espinal del mismo gato con hemorragias recientes por lesión de la pared capilar, entre astrocitos de área de gliosis. Método de Río-Hortega. 100 X.



58

Figura 58. Esquema que representa las distintas capas, células y fibras que integran la retina, y sus relaciones entre sí y las sustancias que elaboran e intervienen en la neurotransmisión de las imágenes.

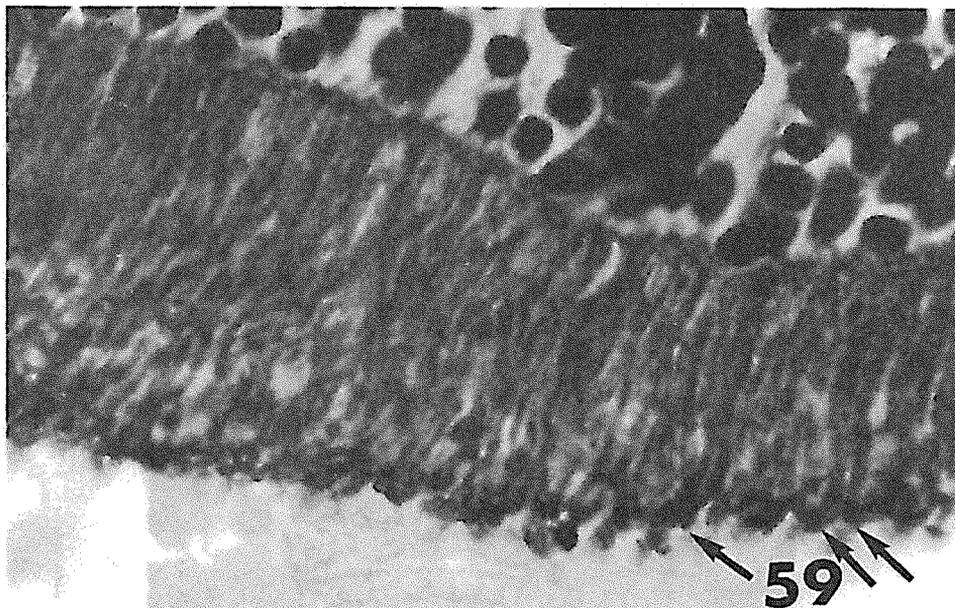


Figura 59. Retina de rata que inhaló en 15 días 22.5 ml de TINER. Inicialmente desaparece el segmento externo de algunos conos y sus núcleos correspondientes situados en la capa nuclear externa dejando pequeños huecos. Método tricrómico de Masson. 1,000 X.

Las *proteínas* del sistema nervioso central y periférico son *proteínas básicas* con cualidades antigénicas. En el sistema nervioso central el principal elemento es *proteolípido* y contienen menos *glicoproteínas* y otras moléculas proteicas de mayor peso. En contraste, la proteína que se encuentra en mayor cantidad en la mielina periférica, es una *glicoproteína* y en menor cantidad un proteolípido (Davisen, 1970; Norton, 1972; Quarles, 1973).

Al resumir los hallazgos obtenidos mediante luz polarizada y estudios de difracción con rayos X en nervios periféricos, podemos decir que las vainas de mielina están compuestas por capas concéntricas de proteínas y lípidos alternados. Las moléculas de lípidos están orientadas radialmente en sus capas y las moléculas proteicas se orientan tangencialmente.

Los estudios con difracción de rayos X muestran que la mielina aparece con una distribución fundamentalmente radial y forma una unidad, la que se subdivide en dos unidades, cada una formada por una capa bimolecular de lípidos situada entre dos capas de proteínas de 17.5 a 18.5 mm (Peterson y Murray, 1965; Peterson y Pearse, 1972).

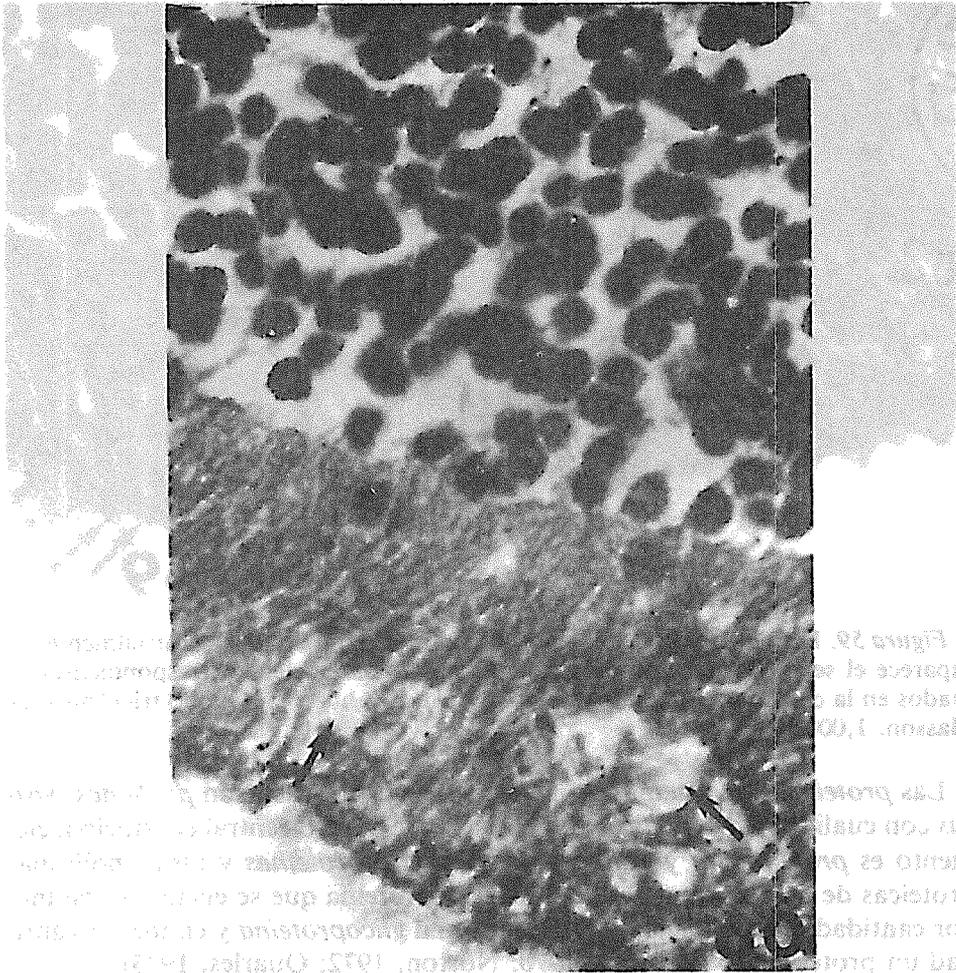


Figura 60. Retina de rata que inhaló en 30 días 45 ml de TINER. Hay mayor destrucción de conos que dejan huecos (flechas) que alternan con los bastones. También aumentan los huecos en la capa nuclear externa. Método tricrómico de Masson. 1,000 X.

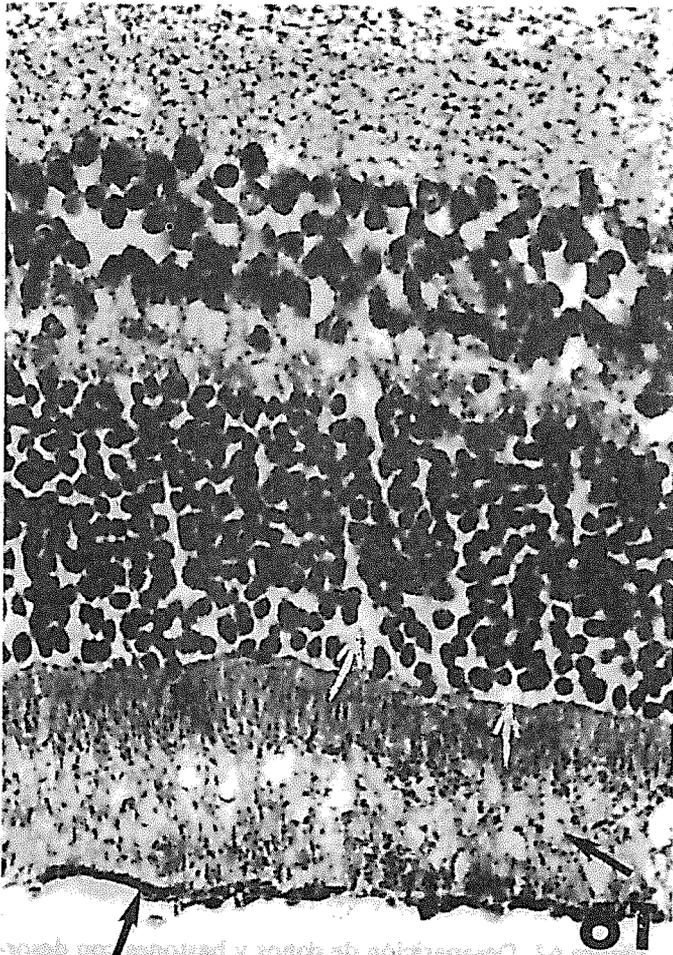


Figura 61. Retina de rata que inhaló en 60 días 90 ml de TINER. Imagen panorámica con muchos huecos en la capa de conos y bastones; engrosamiento de la membrana limitante externa; mayor desaparición de núcleos en la nuclear externa. Método tricrómico de Masson. 60 X.

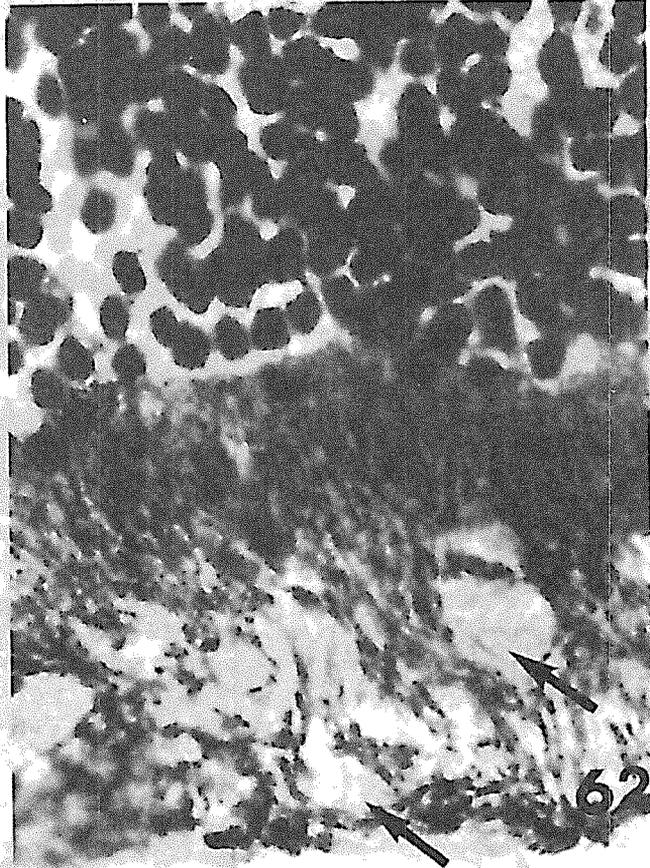


Figura 62. Desaparición de conos y bastones con desorganización de esta capa y de sus núcleos en la retina de una rata que inhaló 135 ml de TINER en 90 días. Método tricrómico de Masson. 500 X.

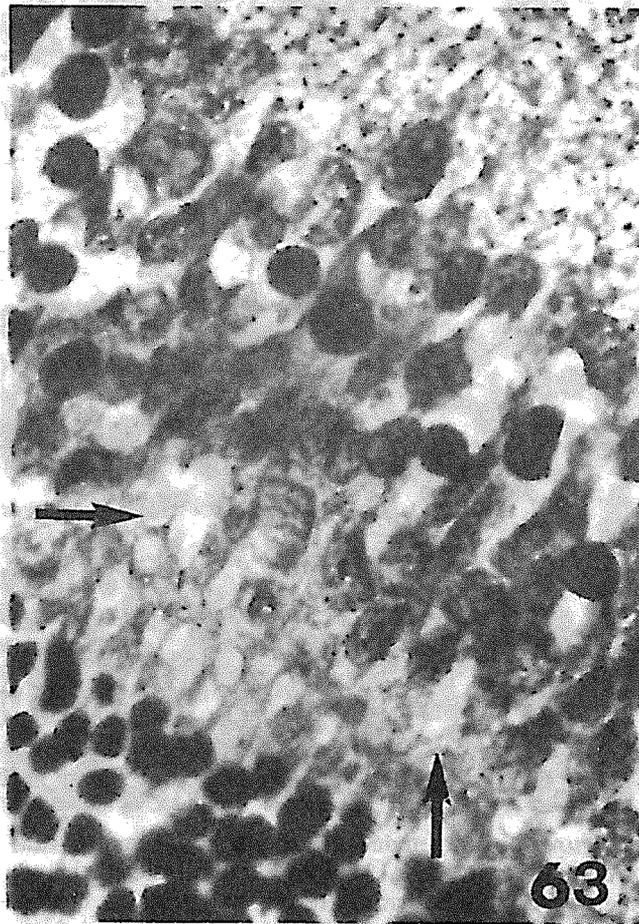


Figura 63. Retina de rata de la figura anterior con marcado adelgazamiento de la capa plexiforme externa. Las células horizontales están redondeadas por edema (flechas). Varias células bipolares han desaparecido y dejan amplios huecos (flechas). Método tricrómico de Masson. 500 X.

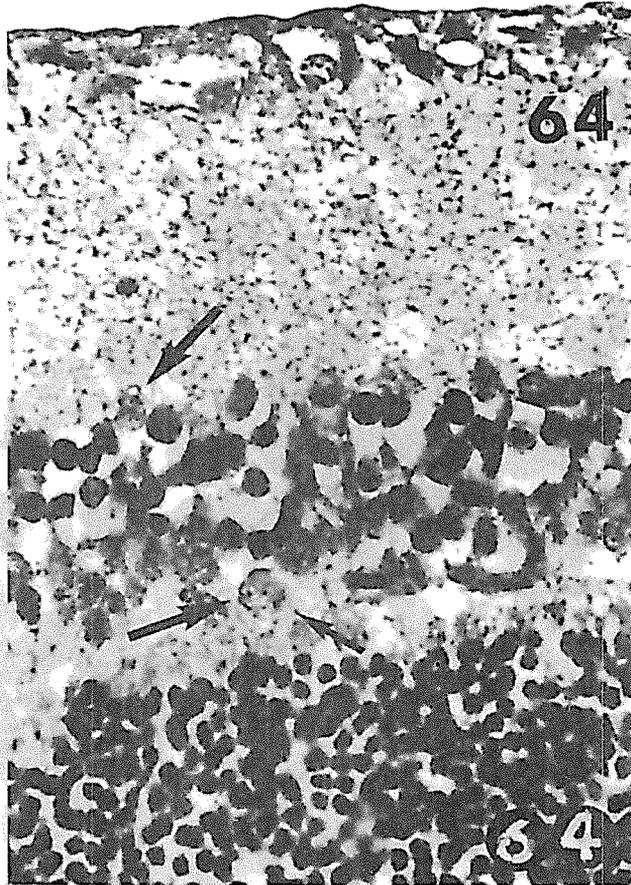


Figura 64. Imagen de conjunto de la retina de la rata que inhaló en 90 días 135 ml de TINER con: adelgazamiento de la plexiforme externa, edema de las células horizontales (flechas). Células bipolares que al desaparecer dejan amplios huecos. Células amacrinas disminuídas en tamaño y número (flecha superior) y células ganglionares picnóticas que inician su atrofia y desaparición. Método tricrómico de Masson. 80 X.

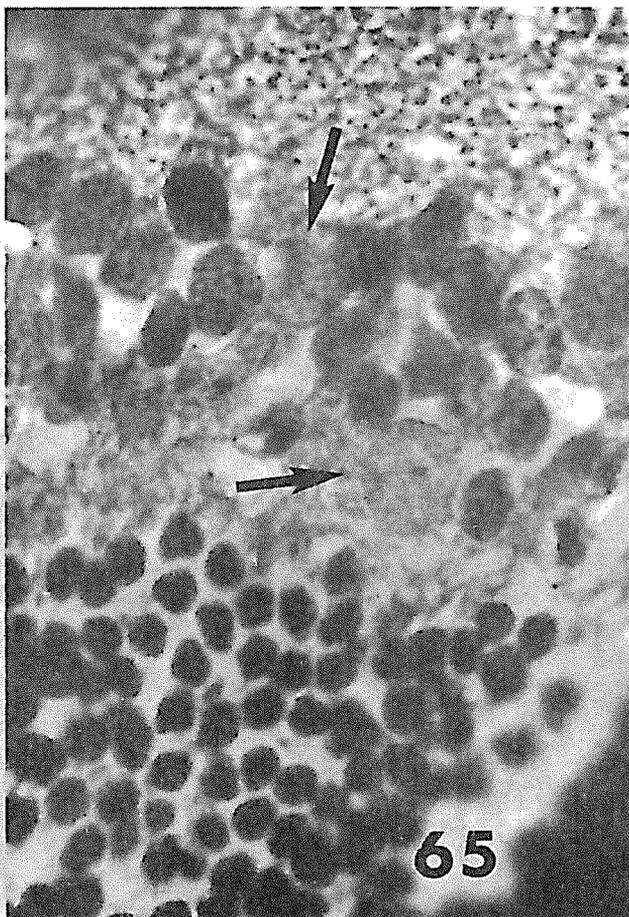


Figura 65. Imagen a mayor aumento de un campo de la retina de la rata anterior que muestra las células horizontales redondeadas por edema (flecha inferior); las bipolares muy escasas, algunas con núcleos picnóticos y las amacrinas (flecha superior) con sus núcleos redondeados por edema. Método tricrómico de Mas-son. 500 X.

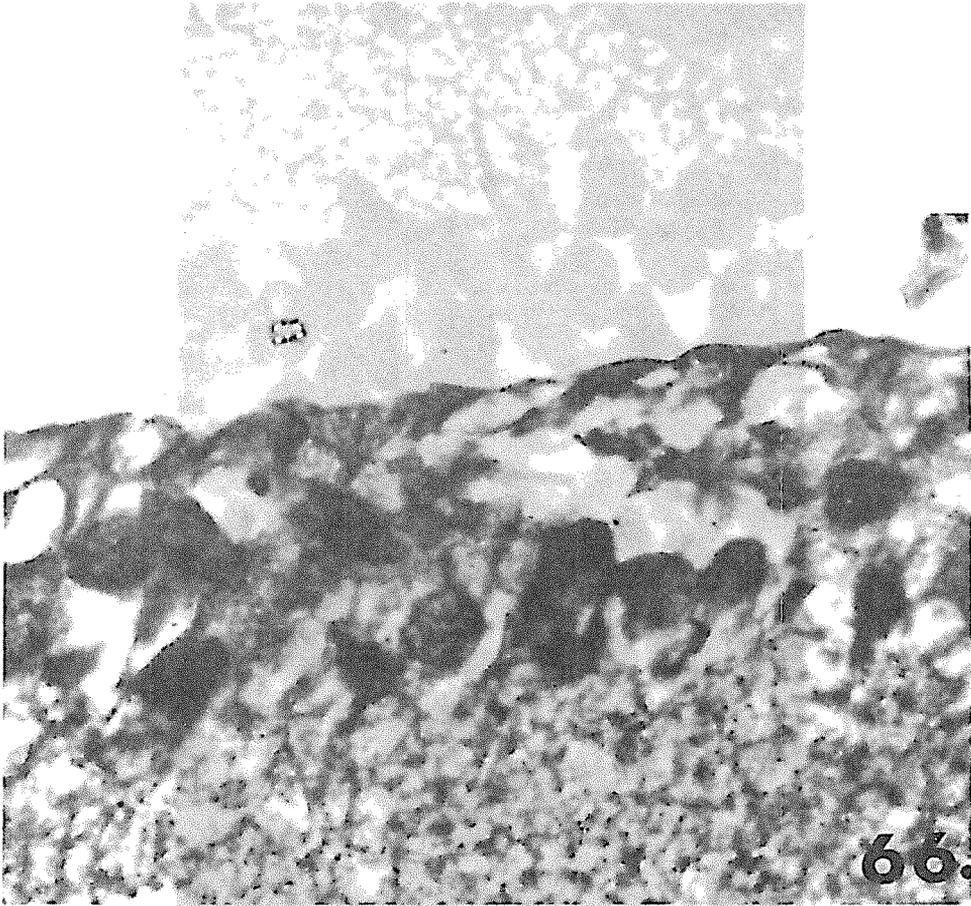


Figura 66. Capa ganglionar de la retina de una rata que inhaló 67.5 ml de TINER en 45 días. Varias de las neuronas están picnóticas o edematosas y otras han desaparecido, dejando huecos claros. Método tricrómico de Masson. 500 X.

El presente estudio se realizó en el Laboratorio de Patología Experimental del Hospital General de México, D.F., México. Se agradece a la Dra. María del Carmen Rodríguez por su colaboración en la preparación de las secciones histológicas.

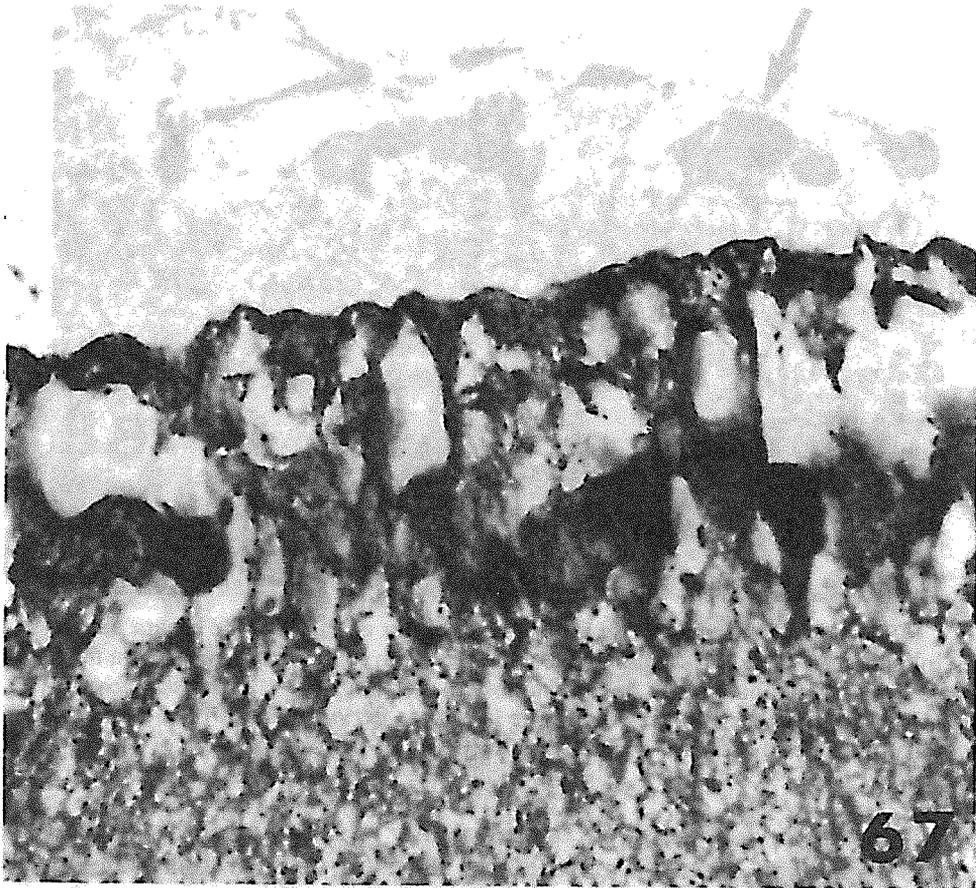


Figura 67. Después de inhalar la rata 90 ml de TINER en 60 días, la capa ganglionar muestra mayor destrucción de las neuronas y quedan amplios huecos entre ellas. Las fibras nerviosas de la capa plexiforme interna están atróficas o desaparecidas. Los núcleos que aún persisten corresponden en su mayoría a células neuróglícas de Müller. Método tricrómico de Masson. 500 X.

De manera especial nos ha interesado estudiar la evolución cronológica de las neuropatías en los nervios periféricos de las ratas sometidas a inhalaciones de TINER en forma experimental y crónica. Para ello hemos tratado los métodos de impregnación con sales de plata y oro ultra-

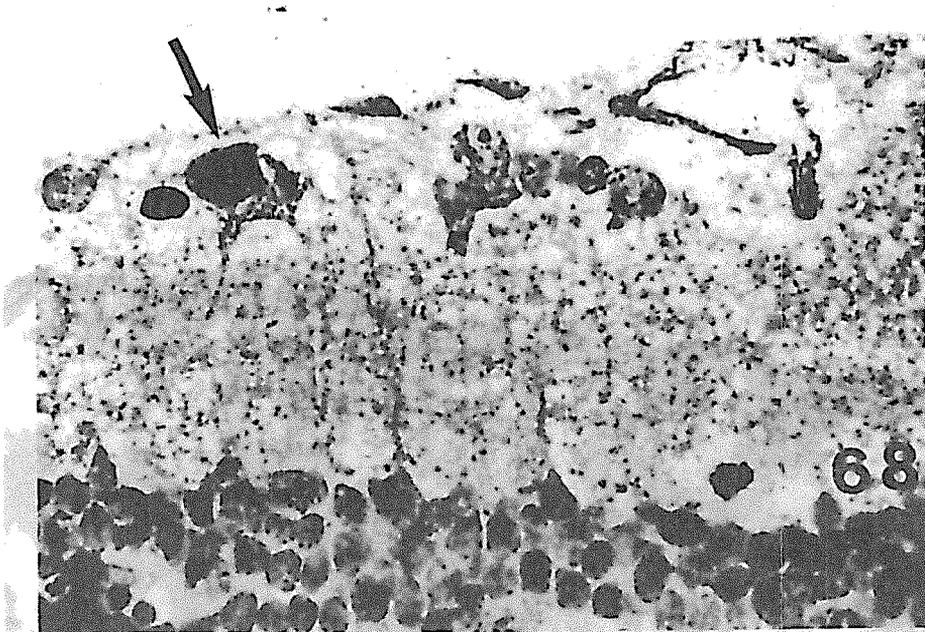
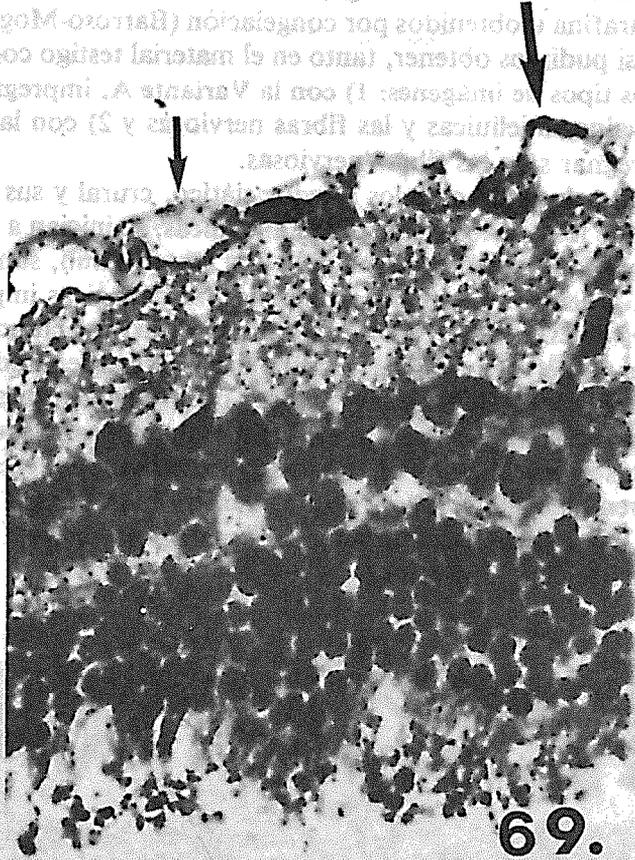


Figura 68. Las neuronas de la capa ganglionar en la retina de la rata que ha inhalado en 90 días 135 ml de TINER, han desaparecido y sólo queda una marcada con la flecha, con su núcleo picnótico. Los núcleos restantes son de células neuróglícas de Müller. Muchas de las fibras nerviosas de la plexiforme interna han desaparecido. Método tricrómico de Masson. 500 X.

En nuestra investigación encontramos que las lesiones de las fibras nerviosas coincidían simultáneamente con la lesión de sus vainas mielínicas. Además, que no todas las fibras nerviosas se dañan al mismo tiempo y que en ocasiones la alteración de las vainas de mielina precede a la de las fibras nerviosas. Suponemos que esto es debido a la acción inicial y acumulativa del TINER sobre los lípidos que forman una parte importante de la composición bioquímica de la mielina.

Lesiones microscópicas

De manera especial nos ha interesado estudiar la evolución cronológica de las neuropatías en los nervios periféricos de las extremidades posteriores de las ratas que han inhalado TINER en forma experimental y crónica. Para ello hemos realizado los métodos de impregnación con sales de plata y oro utili-



69.

Figura 69. Imagen de conjunto de todas las capas atrofiadas de la retina en una rata que inhaló 135 ml de TINER en 90 días. No hay conos ni bastones. Existen pocas neuronas en la capa ganglionar y fibrosis irregular de la membrana limitante interna (flechas). Método tricrómico de Masson. 100 X.

Figura 70. Retina de rata con vasos capilares esclerosis en todas las capas, después de inhalar 90 ml de TINER en 60 días. Método tricrómico de Río-Hortega. 40 X.

zados en los métodos de Río-Hortega, modificados por nosotros en cortes incluidos en parafina u obtenidos por congelación (Barroso-Moguel y Costero, I. 1962). Así pudimos obtener, tanto en el material testigo como en el experimental, dos tipos de imágenes: 1) con la Variante A, impregnar simultáneamente las vainas mielínicas y las fibras nerviosas y 2) con la Variante B logramos impregnar sólo las fibras nerviosas.

Se estudiaron principalmente los nervios ciático, crural y sus ramas.

Las lesiones de los nervios y sus vainas mielínicas, se inician a partir de los 30 días de inhalar diariamente 1½ ml de TINER (total 45 ml), son progresivas e irreversibles. Además se encuentran lesiones morfológicas importantes en diferentes fases de evolución, tanto en los distintos axones como en la mielina de un fascículo nervioso, las que podríamos calificar de Grado I; además existe una marcada variación en el tamaño y calibre de las fibras nerviosas; algunas de ellas muestran intensa tumefacción edematosa irregular, con los neurofilamentos anormalmente agrupados y formando paquetes, sus vainas de mielina se ven hinchadas, fenestradas y su membrana externa muy adelgazada, a veces hasta desaparecer (*desmielinización*), sobre todo cerca de los nodos de Ranvier (fig. 73, flechas).

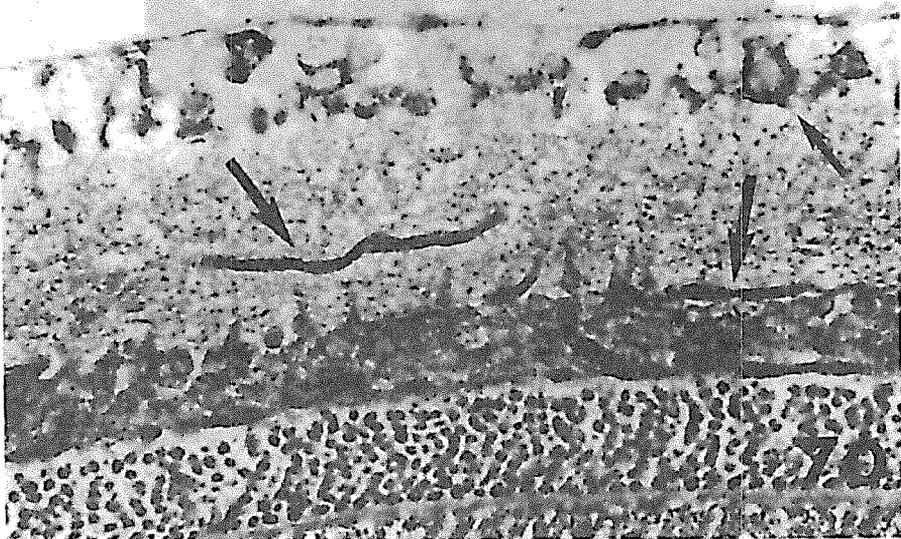


Figura 70. Retina de rata con vasos capilares esclerosados en todas las capas, después de inhalar 90 ml de TINER en 60 días. Método argéntico de Río-Hortega. 40 X.

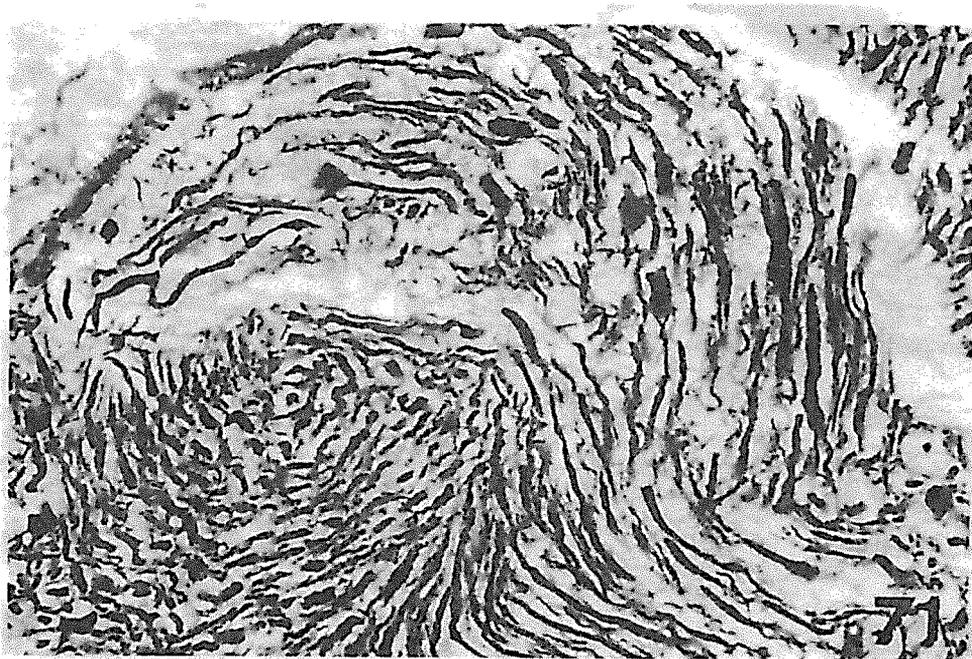


Figura 71. Porción del nervio óptico cerca del quiasma, de una rata que inhaló 135 ml de TINER en 90 días, con numerosas fibras nerviosas en diferentes grados de degeneración y atrofia, con engrosamientos irregulares, fragmentación y bolas de retracción. Variante argento-áurica de Barroso-Moguel. 100 X.



Figura 72. Nervio óptico cerca de la retina de la misma rata de la figura anterior, con proliferación de células neuróglicas en los huecos de las fibras nerviosas atróficas. La arteria del nervio y sus ramas tienen su pared estrecha por esclerosis de su pared (flechas). Variante argénto-áurica de Barroso-Moguel. 100 X.



Figura 73. Nervio crural de rata que inhaló 45 ml de TINER en 30 días, con intensa tumefacción edematosa, fenestración y ausencia de las vainas de mielina en diferentes etapas. Desmielinización Grado I. Variante argento-áurica de Barroso-Moguel. 500 X.

El Grado II lo podemos observar en la figura 74, donde se ven dos fibras nerviosas aisladas y retratadas a 500 aumentos, después de inhalar 67.5 ml de TINER en 45 días. Se aprecia una reducción del espacio intersegmentario entre los nodos de Ranvier, el adelgazamiento de la vaina de mielina es más difuso y tiende a desaparecer, lo que podemos calificar de *desmielinización segmentaria*.

Además, como se ve en la figura 75, la estructura del nódulo de Ranvier se modifica en varios sitios, haciéndose hialina, vacuolada y con tendencia a desaparecer. Esta imagen corresponde al Grado III, donde se ve una fibra aislada del nervio crural de la rata, que inhaló en 60 días, 90 ml de TINER. En esta microfotografía se ve la evolución destructiva que presentan el axon, la vaina de mielina y los nodos o anillos de Ranvier; las fibras nerviosas sufren aún mayor tumefacción y edema segmentario (A), seguida de atrofia y degeneración (B), hasta desintegrarse por autólisis (C) y desaparecer (D). Simultáneamente se destruye la vaina de mielina que desaparece en el segmento inter-

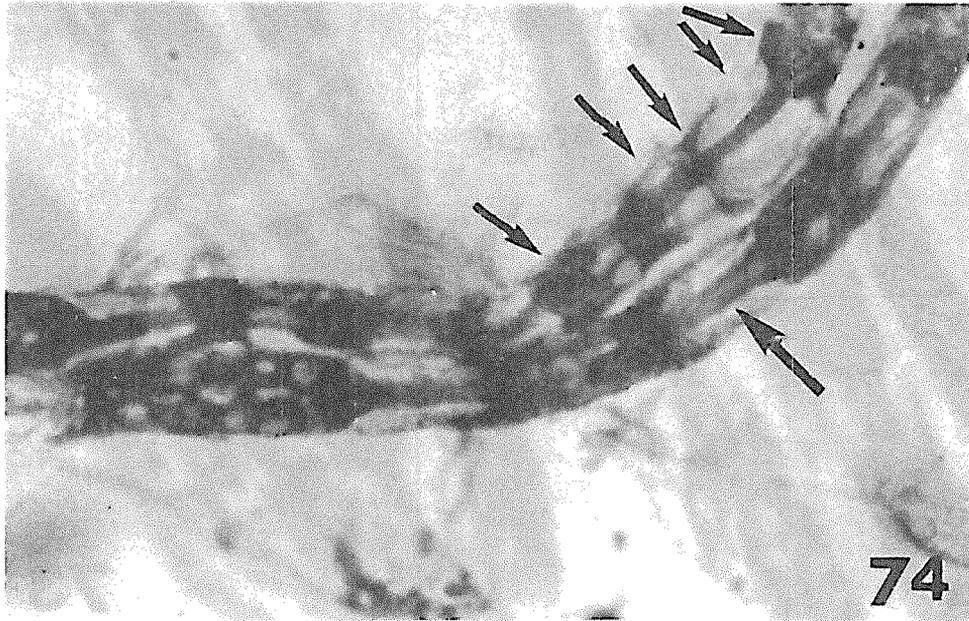


Figura 74. Dos fibras nerviosas del nervio crural, de una rata que inhaló 67.5 ml de TINER en 45 días. En el Grado II de lesiones se produce acortamiento irregular del espacio intersegmentario, adelgazamiento desigual de la vaina de mielina que tiende a desaparecer (*desmielinización segmentaria*). Variante argento-áurica de Barroso-Moguel. 500 X.

nodal (*N*) hasta su destrucción por autólisis. También vemos las etapas sucesivas de lesión que se producen en los nodos de Ranvier, desde una intensa condensación argirófila (*E*) hasta su parcial desintegración (*F*) o desaparición (*G*).

El Grado IV de lesión lo encontramos ilustrado en la figura 76, corresponde a la imagen de varias fibras nerviosas del nervio crural de una rata que inhaló 107.5 ml de TINER en 75 días. Estas fibras nerviosas aparecen en diferentes fases de destrucción, la única fibra con calibre conservado (aún cuando la mielina está fenestrada por parcial desintegración), lo señala la flecha; las demás fibras nerviosas aparecen en etapas sucesivas de destrucción, hasta desaparecer (*A, B, C*).

Queremos enfatizar que estas lesiones son ya irreversibles y progresivas, hasta llegar a la última fase o Grado V, después de inhalar 135 ml de TINER

en 90 días, como lo demuestra la figura 77 donde se ven, marcadas con las flechas, la desintegración completa de manojos de fibras nerviosas y de sus vainas, junto a otro manejo de fibras nerviosas con sus vainas miélicas en destrucción inicial.

Al estudiar transversalmente los nervios ciático o crural, encontramos que también en esta sección de los nervios se demuestran lesiones en diferentes etapas de evolución y gravedad, según la cantidad de TINER inhalado.

La figura 78 corresponde al corte transversal del nervio crural de una rata que inhaló 45 ml de TINER en 30 días. Podemos ver varios axones hinchados y atróficos y las vainas de mielina adelgazadas (A), o vacuoladas con aspecto reticular, que envuelven a fibras nerviosas hinchadas y de color oscuro.

Después de inhalar 90 ml de TINER en 90 días (1.5 ml diarios), aumenta el número de fibras lesionadas como lo demuestra la figura 79, correspondiente

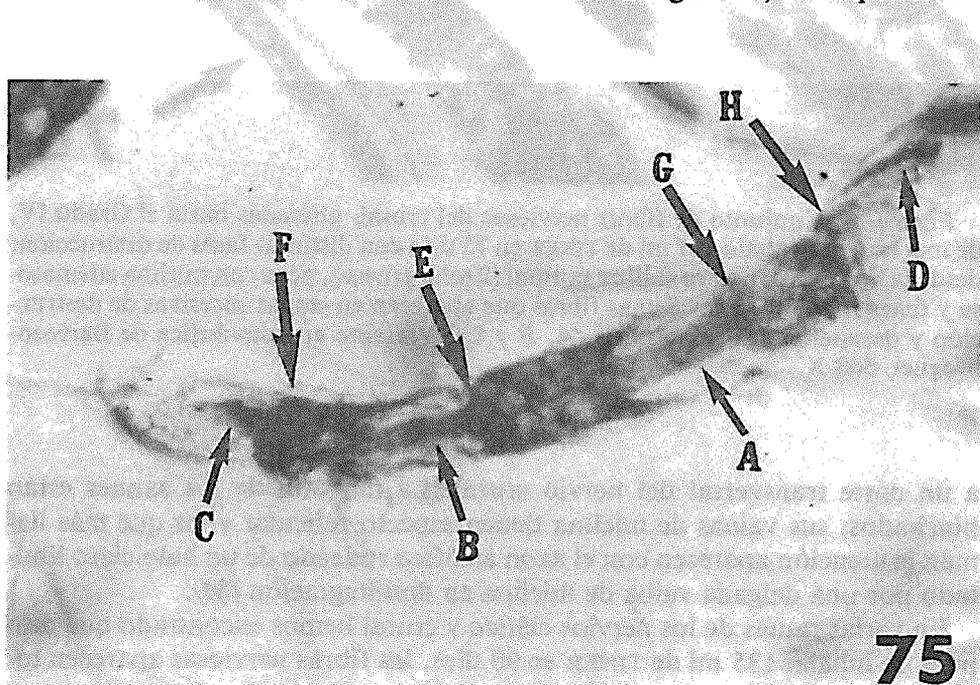


Figura 75. Fibra nerviosa aislada del nervio crural de rata que inhaló 90 ml de TINER en 60 días. En este Grado II se aprecia: la evolución destructiva del axon (A, B, C y D) hasta desaparecer. Destrucción hasta desaparición de los nodos de Ranvier (E, F y G). Autólisis progresiva, hasta su desaparición, de la vaina de mielina (H). Variante argento-áurica de Barroso-Moguel. 500 X.

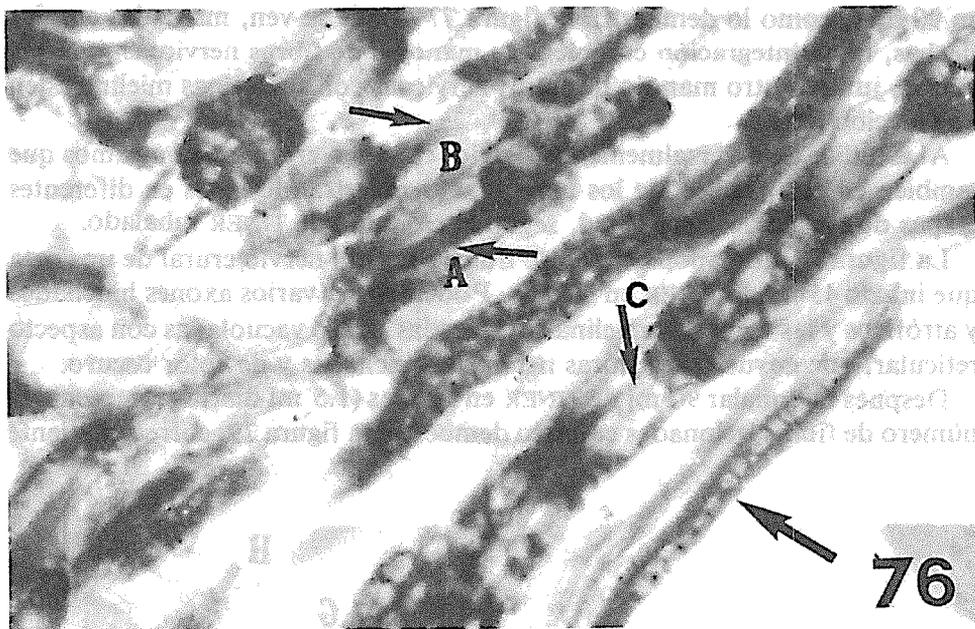


Figura 76. Conjunto de fibras nerviosas del crural, alteradas hasta el Grado IV, de una rata que inhaló 107 ml de TINER en 75 días con distintas fases de destrucción: desde la que aún conserva calibre normal (flecha gruesa), pero con mielina edematosa y fenestrada, hasta las demás fibras que aparecen en etapas sucesivas de destrucción y desaparición por autólisis (A, B y C). Variante argento-áurica de Barroso-Moguel. 500 X.

a un corte transversal del nervio crural. La mayoría de los axones están hinchados, sus vainas de mielina tienen aspecto reticular y las que más llaman la atención aparecen con el axon atrófico rodeado de un halo claro limitado por una delgada vaina de mielina en desintegración (M).

En varias ramas de los nervios ciático y crural hemos encontrado que después de inhalar 135 ml de TINER en 90 días, las fibras nerviosas aparecen totalmente necrosadas y tanto ellas como las vainas de mielina desaparecen por autólisis y sólo las mantiene unidas la cápsula de tejido conjuntivo o perineuro (flechas), como se ve en la figura 80.

Esta presentación de las neuropatías producidas por TINER queda incompleta si no mostramos gráficamente las imágenes obtenidas (sólo de las lesiones que sufren las fibras nerviosas en su evolución destructiva), median-



Figura 77. Grado V de lesión del nervio crural de una rata que inhaló 135 ml de TINER en 90 días, con desintegración completa de manojos de fibras nerviosas y sus vainas (flechas), junto a otras alteradas. Variante argento-áurica de Barroso-Moguel. 500 X.

te los métodos de impregnación argentoáurica, con la Variante *B* realizada por nosotros a los métodos de Río-Hortega.

La figura 81 corresponde a un fragmento del nervio crural de una rata que inhaló 45 ml de TINER en 30 días; en ella vemos muchas de las fibras nerviosas hinchadas o con los neurofilamentos separados o fragmentándose a lo largo de su trayecto, junto a ellas se ven algunos núcleos de las células de Schwann (cS).

A los 60 días de inhalar 1.5 ml de TINER diario (90 ml), se produce, como se demuestra en la figura 82 (tomada a mayor aumento), desorganización neurofibrilar (*A*) de los axones mezclados con otros que presentan aumento de volumen por edema (*B*) o a otros ya atroficos (*C*) o en desintegración (*D*). La figura 83 correspondiente a una rama colateral del nervio crural de una rata que inhaló 107.5 ml en 75 días, nos enseña la pobreza de fibras nerviosas aún visibles, pero muy alteradas. Unas están gruesas por edema (*A*), con engrosamientos irregulares; otras se atrofian quedando sólo en forma de delgados filamentos (*B*) y otras han desaparecido y dejan amplios huecos (*C*).

K. Sistema Nervioso Autónomo

El *sistema nervioso autónomo* o de la vida vegetativa también sufre importantes e irreversibles alteraciones por la inhalación crónica, espontánea o experimental, de TINER y las consecuencias de estas alteraciones se manifiestan en los individuos por síntomas diversos en los aparatos respiratorios, cardiovascular, digestivo, renal, genital, sistemas hemolinfático, endocrino y muscular, debido a que los órganos que los integran se encuentran inervados en forma muy profusa.

Este sistema nervioso autónomo está constituido por: a) el llamado *sistema nervioso simpático* y por b) el *sistema parasimpático*, cuyo principal representante lo constituye el nervio vago o neumogástrico. A ambos los describiremos en forma breve y resumida.

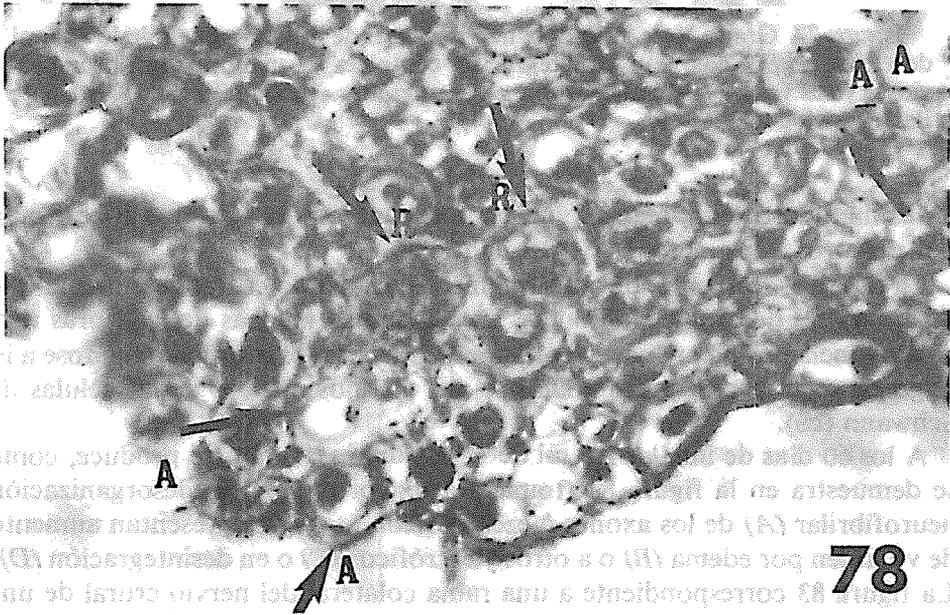


Figura 78. Corte transversal del nervio crural de rata que inhaló 45 ml de TINER en 30 días. Los axones están edematosos o atróficos, de color negro y las vainas de mielina (A) adelgazadas o vacuoladas con aspecto reticular. Variante argento-áurica de Barroso-Moguel. 500 X.

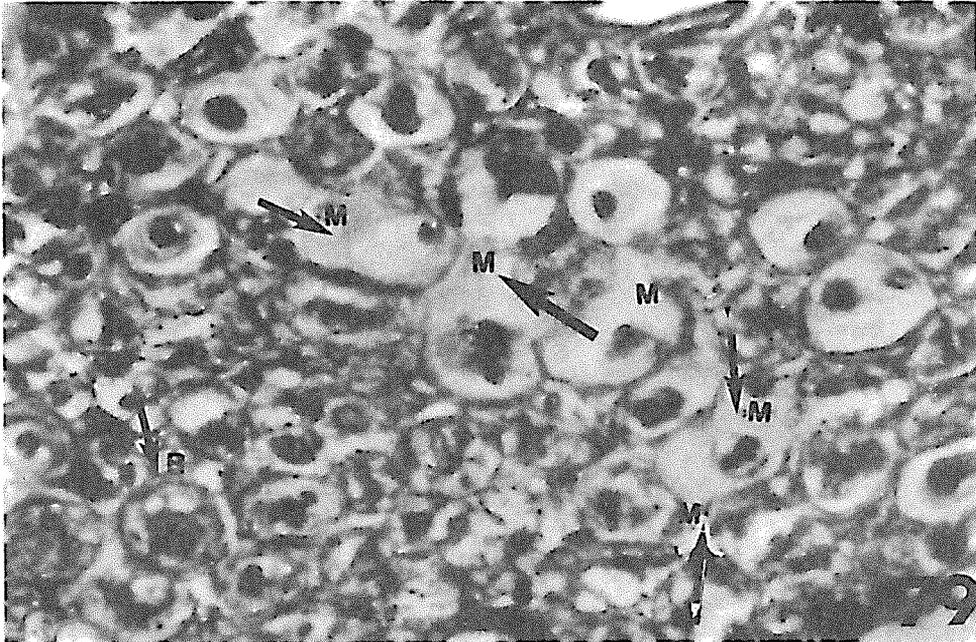
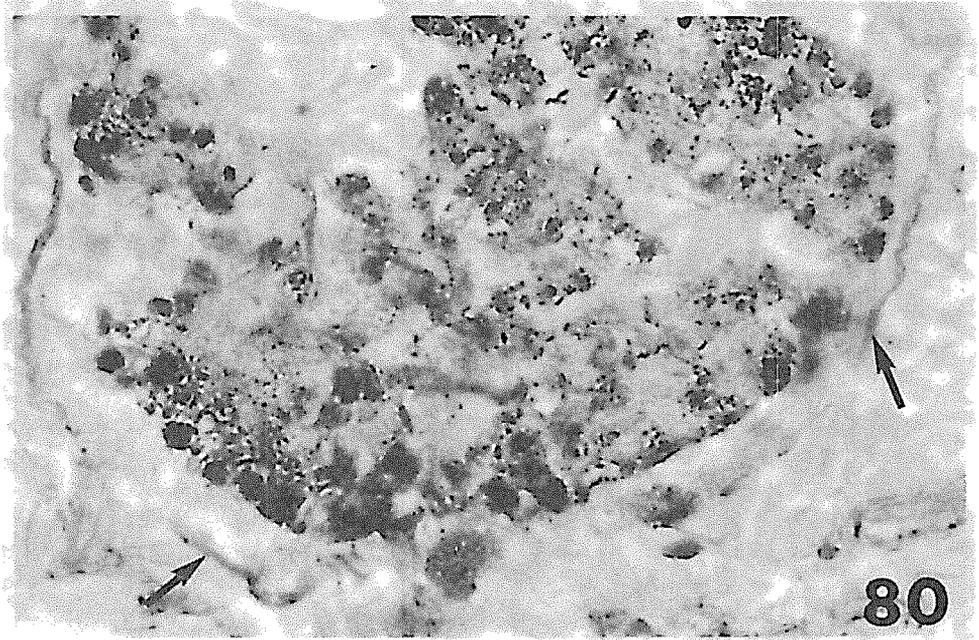


Figura 79. Una fase más avanzada de lesión muestra el corte transversal del nervio crural de una rata que inhaló 90 ml de TINER en 60 días. La mayoría de los axones están picnóticos, gruesos por edema o han desaparecido y están rodeados por un halo y delgada vaina de mielina en desintegración (*M*). Variante argento-áurica de Barroso-Moguel. 500 X.



○ **Figura 80.** Rama del nervio crural necrosada de una rata que inhaló 135 ml de TINER en 90 días, cuyas fibras nerviosas en desintegración sólo se mantienen unidas por el tejido conjuntivo del perineuro (flechas). Variante argénto-áurica de Barroso-Moguel. 80 X.

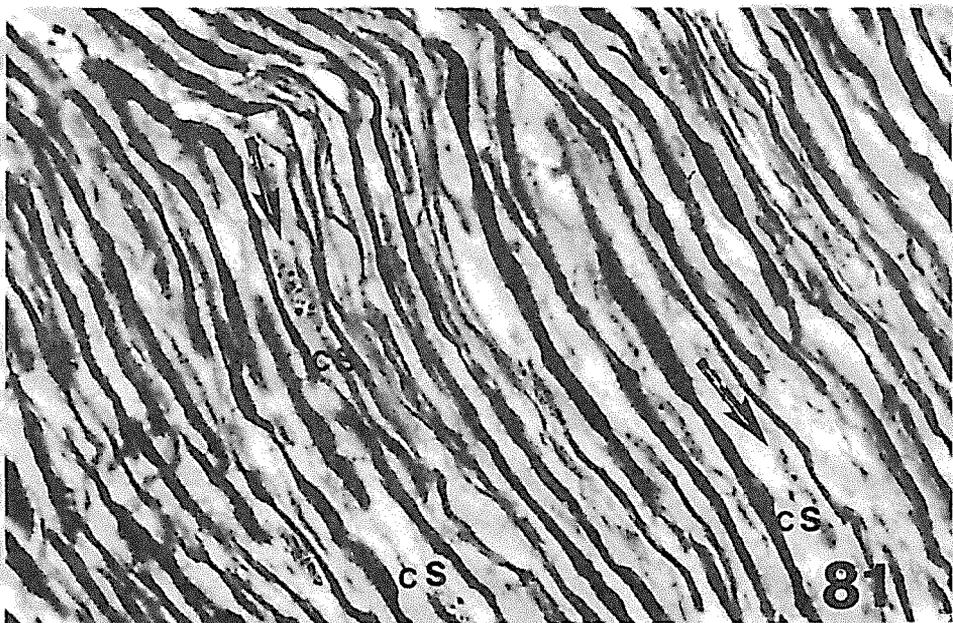


Figura 81. Fragmento del nervio crural de rata que inhaló 45 ml de TINER en 30 días. Muchas de las fibras nerviosas están hinchadas, con los neurofilamentos separados fragmentándose en su trayecto. Se conservan algunos núcleos de las células de Schwan (cS). Variante de Barroso-Moguel. 100 X.

X 100. Barroso-Moguel

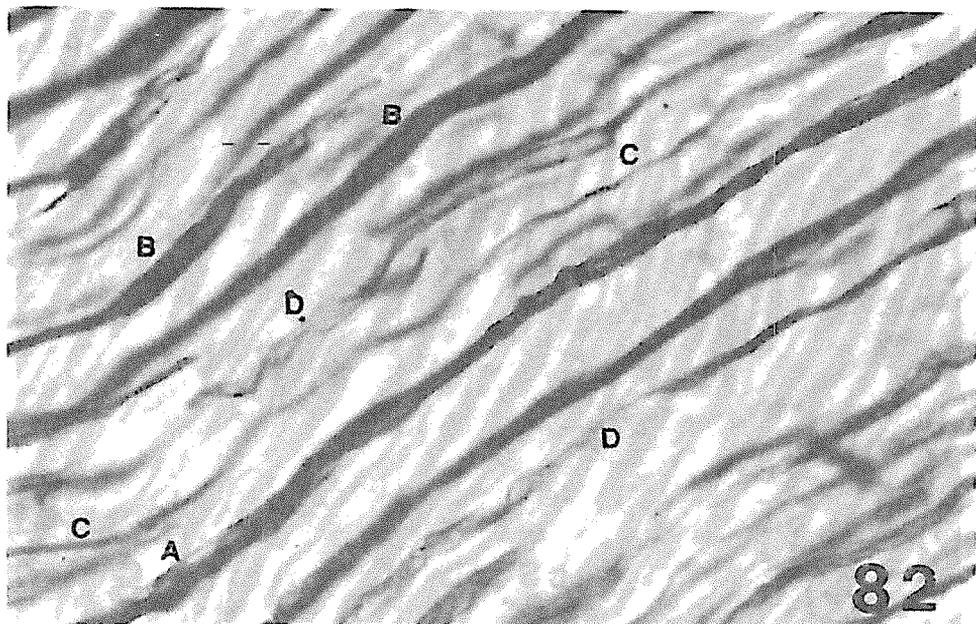


Figura 82. Fragmento de nervio crural en desintegración, de rata que inhaló 90 ml de TINER en 60 días. Hay desorganización neurofibrilar (A), edema de fibras nerviosas (B), o atrofia (C) o desintegración (D). Variante argento-áurica de Barroso-Moguel. 500 X.

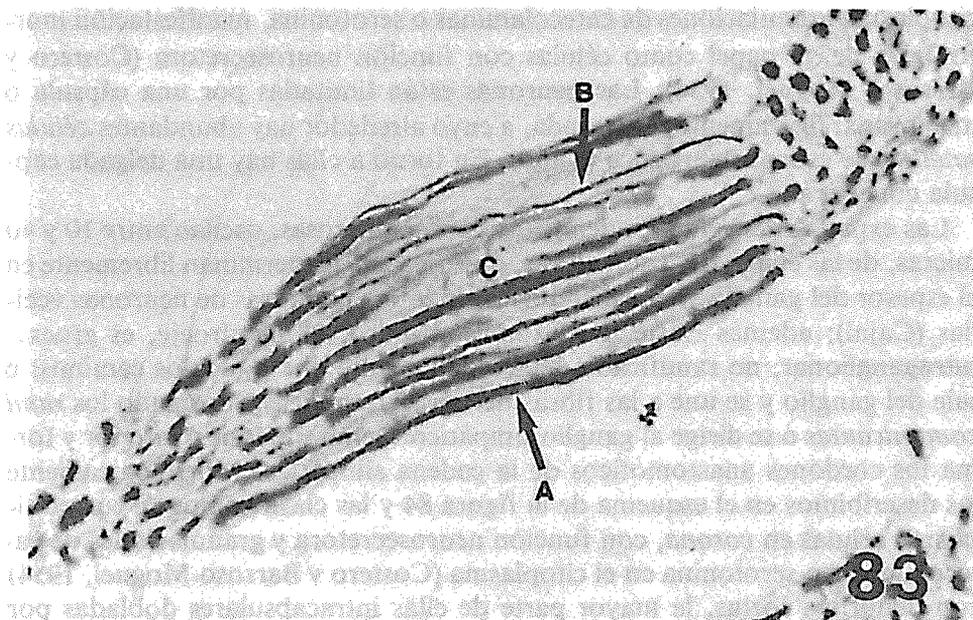


Figura 83. Rama colateral del nervio crural de rata que inhaló 107. 5 ml de TINER en 75 días. Hay pocas fibras nerviosas, unas están engrosadas por edema (A); otras están delgadas y atróficas (B) y otras han desaparecido dejando huecos amplios (C). Variante argento-áurica de Barroso-Moguel. 100 X.

a) Sistema nervioso simpático.

Este sistema procede de la capa embrionaria externa o ectodermo, como el resto del sistema nervioso. Lo integran los ganglios nerviosos simpáticos (formados por masas grises yacentes en los puntos nodales de los grandes nervios simpáticos). Estos ganglios simpáticos se encuentran extendidos en forma de cadena a lo largo del raquis y por delante y a los lados de los cuerpos vertebrales. Aparecen constituidos por neuronas multipolares, tienen gran tamaño que oscila entre 50 y 80 micras. En cuanto a su estructura se parecen a las neuronas sensitivas de la médula espinal, por lo que tienen núcleo claro muy voluminoso, provisto de nucléolo muy visible a veces único, doble y hasta triple; contienen en el soma abundantes neurofibrillas que forman una red muy complicada entre las que se ven abundantes grumos de Nissl y mitocondrias; entre estas neuronas existen otras que contienen en el

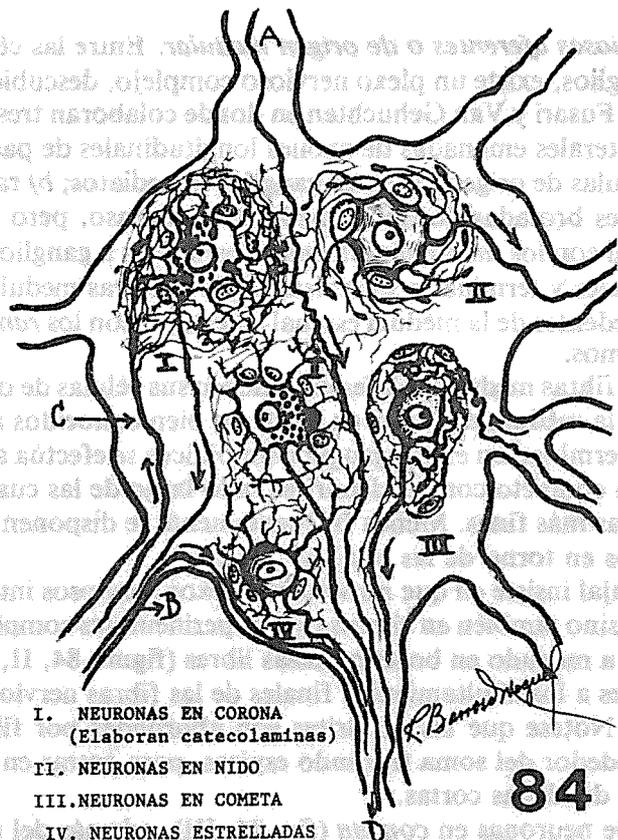
citoplasma granulaciones de catecolaminas o serotonina, manifestación morfológica de su papel como células con función neurosecretora (Costero y Barroso- Moguel, 1954). Las neuronas están limitadas por una cápsula o membrana, ligeramente festoneada, a cuyo alrededor hay abundantes *células satélites* de estirpe neuróglia (Cajal). En torno a ellas hay una delgada cápsula conectiva.

Las expansiones celulares dendríticas son numerosas, oscilan entre 10 y 40 micras, de las cuales unas son cortas, ramificadas que terminan libremente en el espesor del ganglio y hacen contacto sináptico con otras de neuronas vecinas (Cajal); además existe una expansión única, el cilindroeje, es gruesa, intraganglionar, no ramificada dentro del ganglio que sigue dos caminos: o sale del ganglio y se une a las fibras nerviosas raquídeas, formando los *rami comunicantes* o se dirige al ganglio simpático vecino superior o inferior y forma los cordones anastomóticos de la cadena simpática. Morfológicamente las describimos en el esquema de la figura 84 y las clasificamos en cuatro tipos: *I*, células en *corona*, con función neurosecretora y granulaciones de catecolaminas o serotonina en el citoplasma (Costero y Barroso-Moguel, 1954) con dendritas cortas, la mayor parte de ellas intracapsulares dobladas por dentro de la cápsula para formar en torno de la neurona ovillos complicados y otras que se ponen en contacto con dendritas vecinas o con cilindroejes cercanos. Su axón atraviesa la cápsula y se comporta como antes hemos indicado en las generalidades; *II*, células en *nido* (Cajal), cuyas dendritas subcapsulares rodean en forma de reguilete al soma y terminan en botones o fibras libres; *III*, células en forma de *cometa*, parecidas a las células en corona, pero difieren por tener una cápsula en forma de pera; sus dendritas son relativamente escasas, hacen sinapsis múltiples dentro de la cápsula (recibió de Cajal el nombre de glomérulo simpático), con fibras provenientes por los rami comunicantes; el axón, grueso, sale por el vértice de la "pera" o cometa, a veces acompañado de una larga dendrita; *IV*, célula *estrellada* provista de dendritas largas y cortas, mezcladas con otras delgadas que hacen múltiples sinapsis con neuronas vecinas y fibras de paso, su axón es largo y flexuoso, se parece a las neuronas en corona, pero carece de granulaciones citoplásmicas de catecolaminas (Costero y Barroso-Moguel). Las fibras *eferentes* se envuelven de una delgada membrana nucleada para formar las fibras de Remak y se reúnen en manojos y constituyen las fibras nerviosas del *gran simpático* que se han clasificado en tres categorías: *rami comunicantes* que se unen al par nervioso raquídeo y va con él a la periferia a inervar la pared muscular de arterias y venas y los músculos erectores del pelo; rami comunicantes o *cordones anastomóticos* que se unen a los nervios parasimpáticos para es-

tabloca la doble inervación vascular del músculo liso, vasos sanguíneos y

Figura 84. Esquema de un ganglio simpático que ilustra los cuatro tipos de células nerviosas que lo constituyen, descritas por Cajal.

En el tipo de neuronas en corona (I), el soma y el núcleo están rodeados por una vaina de células satélites. En el tipo de neuronas en nido (II), el soma y el núcleo están rodeados por una vaina de células satélites. En el tipo de neuronas en cometa (III), el soma y el núcleo están rodeados por una vaina de células satélites. En el tipo de neuronas estrelladas (IV), el soma y el núcleo están rodeados por una vaina de células satélites.



- I. NEURONAS EN CORONA
(Elaboran catecolaminas)
- II. NEURONAS EN NIDO
- III. NEURONAS EN COMETA
- IV. NEURONAS ESTRELLADAS
(S. Ramón y Cajal)

84

Figura 84. Esquema de un ganglio simpático que ilustra los cuatro tipos de células nerviosas que lo constituyen, descritas por Cajal.

Resulta de lo expuesto que el sistema nervioso simpático o gran simpático no es un sistema absolutamente autónomo, puesto que como acabamos de decir, se halla subordinado a los impulsos recibidos de la médula espinal. Las fibras de origen cerebro-raquídeo deben estimarse como las raíces del gran simpático, has sido designadas primitivamente por Kölliker como fibras motoras de primer orden, a fin de distinguirlas de las de Krause o conductores nacidos en los mismos focos simpáticos, los cuales se denominan fibras motoras de segundo orden.

tablecer la doble inervación visceral del músculo liso, vasos sanguíneos y glándulas.

Fibras nerviosas aferentes o de origen medular. Entre las células simpáticas de los ganglios, existe un plexo nervioso complejo, descubierto por Cajal y descrito por Fusari y Van Gehuchten en donde colaboran tres categorías de fibras: *a)* colaterales emanadas de axones longitudinales de paso y amedulados, cuyas células de origen yacen en ganglios inmediatos; *b)* ramas colaterales y terminales brotadas de fibras meduladas de paso, pero llegadas de la médula espinal con los *rami comunicantes* destinados a ganglios vecinos; y *c)* ramas colaterales y terminales suministradas por fibras meduladas directas, es decir, procedentes de la médula espinal y llegadas con los *rami comunicantes* más próximos.

Todas estas fibras meduladas aferentes tienen sus células de origen en el asta anterior de la médula espinal y en focos no bien conocidos aún del bulbo raquídeo. Su terminación en los ganglios simpáticos se efectúa a favor de plexos difusos en contacto con las dendritas, a lo largo de las cuales corren las ramas nerviosas más finas. Menos frecuentemente se disponen en nidos nerviosos situados en torno de las células.

Además, Cajal insiste en que no sólo los plexos nerviosos intersticiales antes indicados, sino también en ciertos ovillos perineurales complicados, cuyas fibras acaban a menudo en bolas o mazas libres (figura 84, II, células en nido), semejantes a los abultamientos finales de las fibras nerviosas en vías de regeneración. Nótese que las dendritas son abordadas por fibras finas, se desplazan alrededor del soma trazando espiras, para entrar en contacto con el soma y con dendritas cortas.

En el tipo de neuronas en *cometa* (fig. 84, III), además del nido nervioso pericelular, se observa otro tupido plexo intraglomerular de gran complicación. Cada célula puede recibir fibras nerviosas de diversas procedencias (Marinesco, Cajal, Müller, 1909), de fibras motrices llegadas de las raíces anteriores raquídeas.

Resulta de lo expuesto que el *sistema nervioso simpático o gran simpático* no es un sistema absolutamente autónomo, puesto que como acabamos de decir, se halla subordinado a los impulsos recibidos de la médula espinal. Estas fibras de origen cerebro-raquídeo deben estimarse como las raíces del gran simpático, han sido designadas primitivamente por Kölliker como *fibras motrices de primer orden*, a fin de diferenciarlas de las de Remak o conductores nacidos en los mismos focos simpáticos, los cuales se denominan *fibras motrices de segundo orden*.

b) Sistema nervioso parasimpático o vagal

Este sistema tiene como principal representante al nervio vago, pero lo complementan los plexos nerviosos y ganglios situados cerca de las vísceras, dentro de los complicados plexos de las cavidades torácica y abdominal, tales como los focos semilunares del plexo solar, los ganglios del plexo hipogástrico, los focos o plexos cardíaco y glandulares, el plexo sacro, etc. En todos ellos domina la célula nerviosa multipolar típica o *estrellada*, semejante a la del ganglio simpático (fig. 84, IV), sin que falten entre ellas las elaboradoras de catecolaminas y serotonina con granulaciones intracitoplásmicas (fig. 84, I., Costero y Barroso-Moguel), la que tiene forma de *nido* (fig. 84, II) y la de forma de *pera* o *cometa* (fig. 84, III), descritos en 1908 por Michailoff en estos sitios y en los ganglios y plexos cardíacos.

En cuanto a su funcionamiento, el sistema nervioso autónomo está constituido por receptores especializados; los núcleos y cordones cerebro-spinales y las neuronas ganglionares, y inter e intraviscerales cuyas fibras nerviosas regulan la actividad de los órganos, vasos y tejidos y otras porciones del músculo estriado cardíaco.

Este sistema nervioso autónomo aparece constituido por el denominado *simpático tóraco-abdominal* y el *parasimpático* que puede dividirse en cuatro niveles: a) *craneal* incluyendo el III par y los nervios del tallo hipofisario; b) *bulbar* incluyendo las fibras que pasan de los nervios craneales VII, IX y X, que inervan estructuras derivadas embriológicamente del canal digestivo primario (esófago, estómago, intestino, páncreas, vejiga); c) el nivel *sacro* que inerva vejiga, vesículas seminales, recto, genitales externos y d) los *nervios metaméricos* de los miembros superiores que a través de las raíces dorsales (no solamente parasimpáticas) tienen afinidades importantes con el sistema.

La división *simpática* está anatómica y fisiológicamente separada del *parasimpático* por la posición de las sinapsis pregangliónicas. Las fibras del simpático se inician en la cadena ganglionar o en los plexos paravertebrales, mientras las sinapsis del parasimpático están en los tejidos inervados.

El *simpático* tiende a descargar el impulso en masa, mientras que el *parasimpático* descarga o actúa discretamente y sólo una porción sale excitada o parte de una sale activada al mismo tiempo.

El estado de inervación recíproca coexiste entre la acción del simpático y parasimpático, sus efectos tienden a ser antagonistas con respecto a cualquier órgano visceral inervado.

El sistema simpático dispara su actividad durante las crisis emocionales o en un momento de emergencia. Prepara al organismo para el ataque o la

huída y así ordena todos los mecanismos esenciales para movilizar los recursos para el combate. De este modo gobierna la inervación vasoconstrictora visceral y cutánea y cuando actúa, tiende a vaciar de sangre estas estructuras mediante vasoconstricción, produciendo un cambio en la cantidad de sangre circulante a órganos esenciales para el esfuerzo, por ejemplo en los músculos esqueléticos, el corazón y el encéfalo (Fulton). Los vasos sanguíneos no están contraídos cuando el sistema simpático está activo. Al quitar experimentalmente en animales la cadena de los ganglios simpáticos, se disminuye la temperatura, presión arterial y hay facilidad para producirse hemorragias y fatiga, pero aumenta el peristaltismo intestinal, hay parálisis de las vesículas seminales (la eyaculación es imposible aún cuando el orgasmo no sea abolido).

Cuando la cadena simpática está estimulada, existe vasoconstricción en la piel facial, conjuntivas, sequedad de boca, dilatación de la pupila ocular, discreto exoftalmos y sudoración. Si se secciona el simpático cervical ocurre un cuadro inverso que en medicina es conocido como Síndrome de Horner, con sequedad de la piel, lagrimeo, salivación, contracción de pupilas y tendencia a los ojos hundidos.

El sistema parasimpático se modifica discretamente en diferentes órganos. Si se estimula el bulbo a nivel del III par craneal se determina contracción pupilar, mayor salivación y secreción gástrica, liberación de insulina y otros procesos tienden a restaurar las reservas del cuerpo, por ejemplo el sueño. La sección de varios plexos parasimpáticos produce parálisis vesical, seminal y rectal.

En otras palabras, el sistema nervioso autónomo sirve para mantener una constante del equilibrio en el interior del cuerpo, la *homeostasis* (Canon y Rosenblueth).

Lesiones microscópicas

Las células nerviosas del sistema nervioso *simpático* y *parasimpático* también se lesionan simultáneamente con las del sistema nervioso central y con las de los otros órganos, por los solventes industriales como el cemento y el TINER. En varias microfotografías mostramos las imágenes de los ganglios simpáticos abdominales, alterados en nuestros animales de experimentación.

Como ejemplo de lesiones en el parasimpático describiremos las que se producen a nivel de los plexos nerviosos de Auerbach y de Meissner del estómago, intestino y de los plexos nerviosos del páncreas en la rata.

La alteración inicial la encontramos a los 15 días de inhalar 1.5 ml diarios

(22.5 ml) de TINER. Consiste en la degeneración vacuolar de los núcleos los que adquieren aspecto reticular, en las neuronas simpáticas de los ganglios torácicos y abdominales (fig. 85), lo que determina una mayor visibilidad del nucléolo. En el citoplasma las neurofibrillas se fragmentan y oscurecen formando masas oscuras (Nf).

Después de inhalar 45 ml de TINER en 30 días, se aprecia en la figura 86, además de la vacuolización nuclear (A), la coexistencia con vacuolización también del soma (B), para después iniciar la necrosis (C) y producirse intensa picnosis argirófila con atrofia y destrucción neuronal (D).

Al inhalar 67 ml de TINER en 45 días, la imagen panorámica de un ganglio simpático nos demuestra en la figura 87, la lesión tan difusa y en diferentes etapas, que sufren la mayoría de las células nerviosas del ganglio. A un

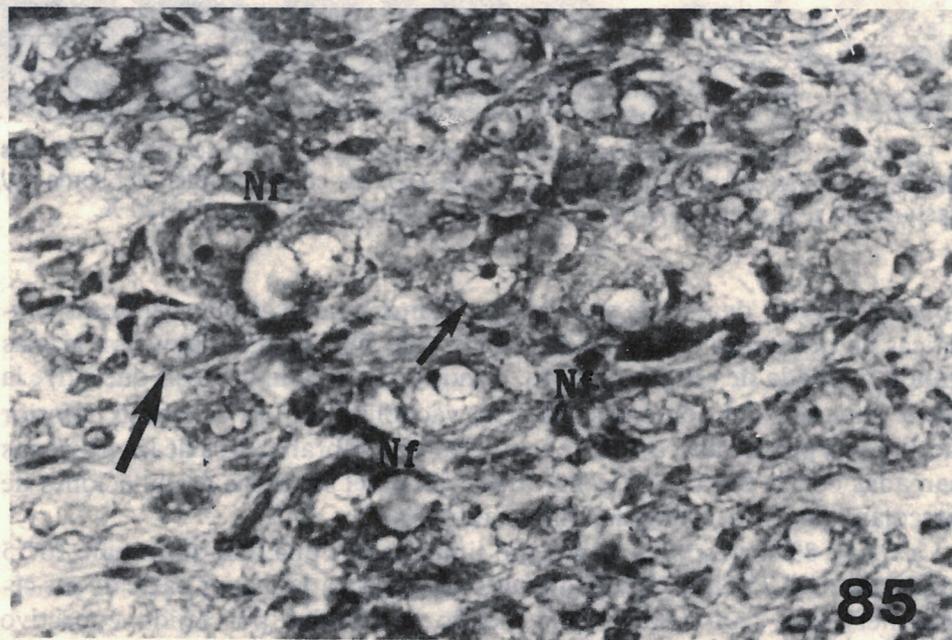


Figura 85. Ganglio simpático torácico de rata que inhaló 22.5 ml de TINER en 15 días. Las neuronas presentan degeneración vacuolar del núcleo con aspecto reticular. Además se ve fragmentación con oscurecimiento de las neurofibrillas, con formación de masas oscuras. (Nf). Método tricrómico de Masson. 100 X.

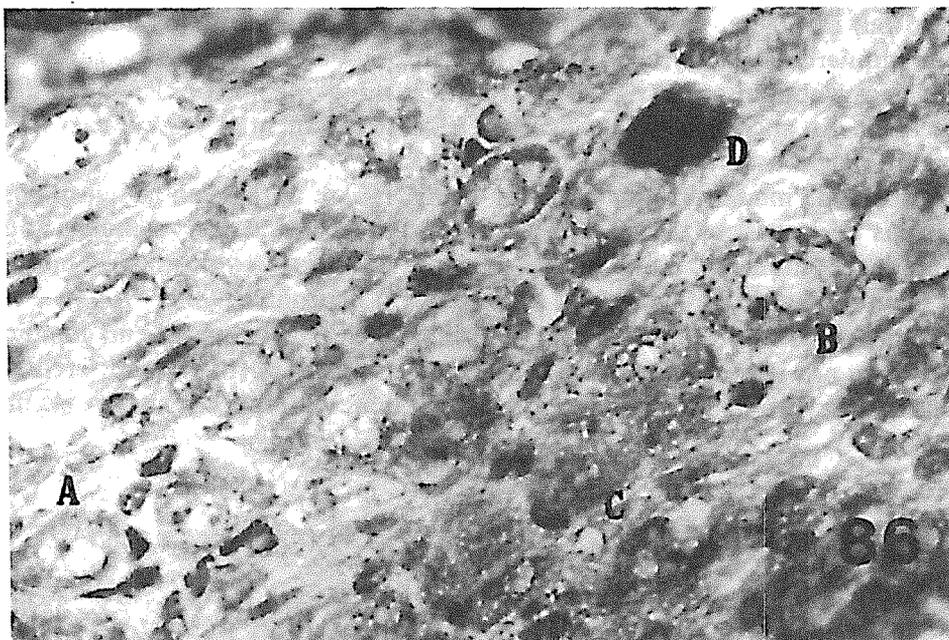


Figura 86. Ganglio simpático lumbar de rata que inhaló 45 ml de TNER en 30 días. En las neuronas existe vacuolización nuclear (A), así como también del soma (B), hasta llegar a la necrosis (C) y (D). Método tricrómico de Masson. 120 X.

aumento mayor, de uno de sus campos, vemos cuatro células nerviosas simpáticas en diferentes etapas de alteración (fig. 88); llama la atención la más grande, rodeada de células satélites, donde se aprecia la necrosis que sufre la mitad superior del soma (flecha), su vacuolización en la mitad inferior (flecha) y la parcial alteración de su núcleo y membrana. Dos de las neuronas marcadas con la letra C y flecha, muestran en el soma las granulaciones de catecolaminas en desintegración por autólisis.

La figura 89 corresponde al ganglio simpático de una rata que inhaló 107.5 ml de TNER en 75 días, está disminuído de tamaño; la mayor parte de sus células nerviosas han desaparecido siendo sustituidas por tejido conectivo fibroso; también las células satélites han disminuído en número y han perdido su ordenamiento normal. Otras neuronas se ven muy argirófilas y retraídas, aún se identifica su núcleo que está muy alterado, retraído y oscuro; el soma ha perdido sus prolongaciones y a su alrededor se produce un espacio claro pobre en células satélites (flechas). Sólo unas pocas neuronas,

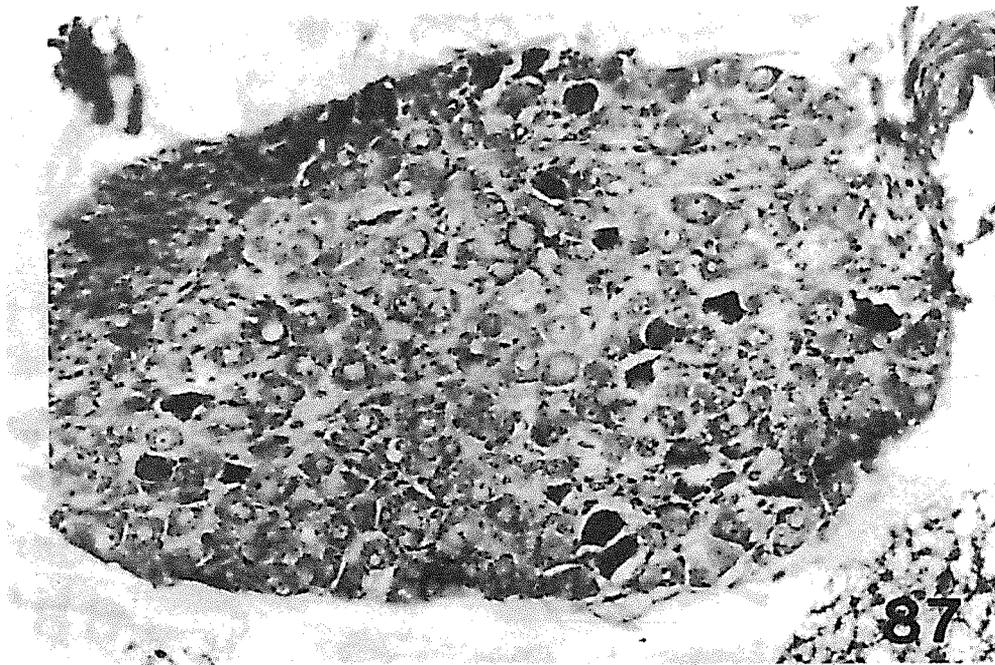


Figura 87. Imagen panorámica de un ganglio simpático lumbar de rata que inhaló 67 ml de TNER en 45 días con lesiones neuronales difusas y en diferentes etapas. Método tricrómico de Masson. 40 X.

también con lesión (inicial) núcleo-somática, identifican la estructura del ganglio simpático.

Como representantes del *sistema nervioso parasimpático*, que también se altera por la inhalación crónica y experimental de TNER presentamos las lesiones que se producen en los plexos nerviosos viscerales de Auerbach y Meissner, situados en el espesor de la pared muscular del intestino delgado y del estómago.

Sabemos que la inervación en todas las partes del tracto gastrointestinal es semejante y aparece constituido por una parte intrínseca y otra extrínseca. La inervación intrínseca está representada por células y fibras nerviosas que se originan en la pared misma del intestino delgado (fig. 90). Los nervios extrínsecos están representados por las fibras preganglionares del nervio vago y las fibras postganglionares del simpático; estas últimas llegan al intestino desde el plexo celiaco y entran a la pared intestinal por el mesenterio junto con los vasos sanguíneos.

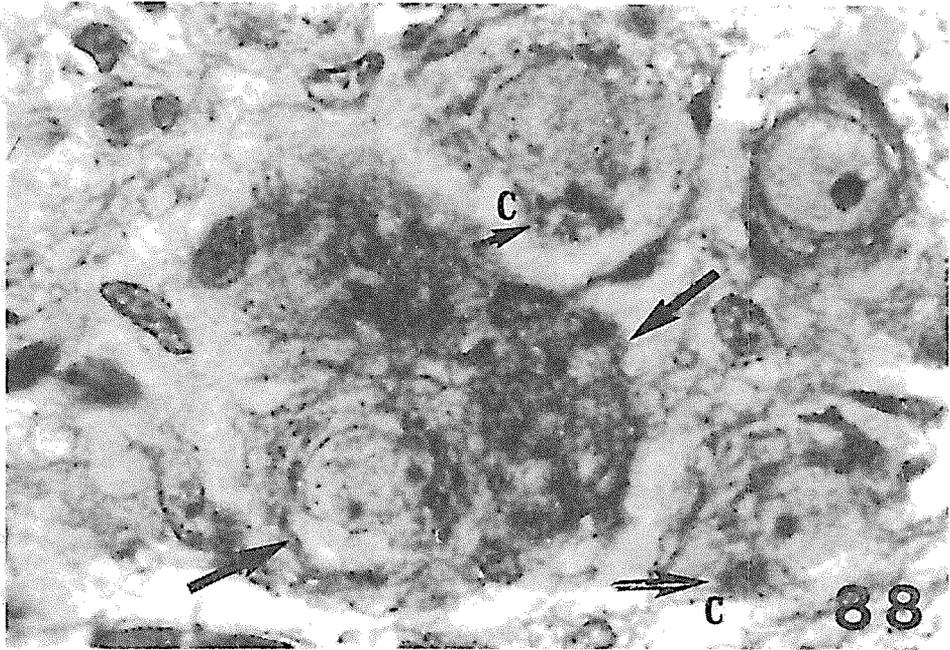


Figura 88. Un campo a mayor aumento del ganglio simpático de la figura anterior, con cuatro neuronas en diferentes etapas de alteración. La mayor, rodeada por células satélites, muestra necrosis de la parte superior de su soma (flecha) y en su porción inferior muestra alteración reticular y vacuolización del soma. Las dos neuronas marcadas con C tienen las granulaciones de catecolaminas en desintegración por autólisis. Método tricrómico de Masson. 500 X.

En un corte transversal de la pared muscular del intestino, se ven numerosos elementos nerviosos y aparecen constituidos por grandes y pequeños grupos de células y paquetes de fibras nerviosas que se ven en los estrechos espacios que existen entre las capas de fibras musculares lisas de la *muscularis mucosae* (fig. 90, mm), las fibras musculares circulares (c.m.), las longitudinales (L.m.) de la capa muscular externa longitudinal. El plexo nervioso mioentérico de Auerbach está situado entre las capas de fibras musculares longitudinales y las circulares y el de Meissner en la submucosa (s.m.) identificados en el esquema de la figura 90 con las letras Pl.m. y Pl.s.m., respectivamente. Estos plexos integran el mecanismo nervioso intrínseco de la pared intestinal.

En la superficie de corte de los plexos ganglionares mioentéricos encontra-

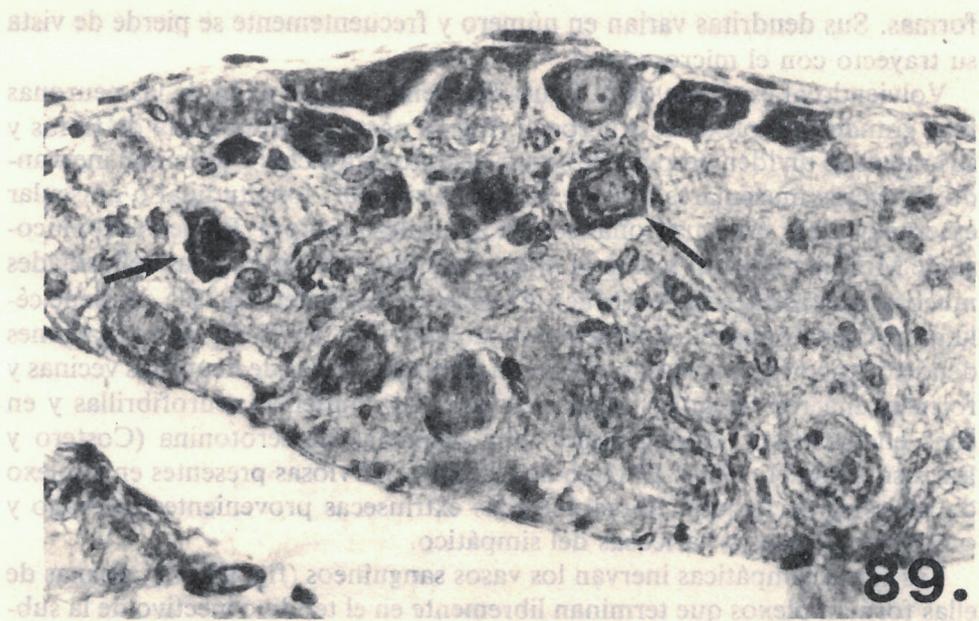


Figura 89. Ganglio simpático lumbar de rata que inhaló 107 ml de TNER en 75 días. Su tamaño ha disminuído por atrofia neuronal y fibrosis intersticial. Sólo escasas neuronas identifican al ganglio. Método tricrómico de Masson. 100 X.

mos cúmulos densos de células nerviosas. Están conectados con otros por medio de gruesas y delgadas fibras nerviosas amielínicas de origen tanto extrínseco como intrínseco. Los ganglios de los plexos submucosos de Meissner son pequeños y delgados y sus células se agrupan muy cerca unas de otras; están conectadas por múltiples tractos de fibras nerviosas dispuestas como en el ganglio del plexo mioentérico. Entre ellas se han descrito muchas variedades de células muy pequeñas, algunas de las cuales presentan en su citoplasma granulaciones argentafines de serotonina (Costero y Barroso-Moguel, 1954), (fig. 91, N-S). En el plexo de Auerbach y de Meissner, además existen células multipolares (fig. 91, N-1) con dendritas cortas que terminan en arborizaciones libres en el cuerpo de las células del segundo tipo (fig. 91, N-2) en el mismo ganglio. El axón es una delgada fibra amielínica que recorre un largo trayecto hacia el plexo ganglionar vecino, forma paquetes de fibras y supuestamente hace conexiones con células del segundo tipo en otro ganglio (fig. 91, gf-tr); estas neuronas tienen un importante papel de asociación, son más numerosas que las tipo N-1 y presentan gran variedad de

formas. Sus dendritas varían en número y frecuentemente se pierde de vista su trayecto con el microscopio.

Volviendo al esquema de la figura 90, vemos que el axon de las neuronas más grandes del plexo de Auerbach, forma parte de un paquete de fibras y sus ramas se dividen después de seguir distintos trayectos y terminan inervando las fibras musculares lisas de las capas circular, longitudinal o muscular externa (Cajal); estas neuronas son de naturaleza motora. El plexo submucoso de Meissner (Pl.sm) inerva la *muscularis mucosae* (mm) y las vellosidades mucosas gastrointestinales (Muc). El plexo de Meissner (fig. 91) contiene células con protoplasma finamente vacuolado (fig. 91 N-S), prolongaciones dendríticas cortas, varicosas que se entrecruzan con las de neuronas vecinas y forman una red irregular, estas neuronas no contienen neurofibrillas y en ellas encontramos granulaciones muy pequeñas de serotonina (Costero y Barroso-Moguel, 1954). El resto de las fibras nerviosas presentes en el plexo de Meissner lo forman fibras delgadas extrínsecas provenientes del vago y otras más gruesas y varicosas del simpático.

Las fibras simpáticas inervan los vasos sanguíneos (fig. 90, V), algunas de ellas forman plexos que terminan libremente en el tejido conectivo de la subserosa (s.s) en forma de terminaciones sensitivas (Cajal). Muchos investigadores aseguran la existencia en la pared intestinal del típico arco reflejo, comprobado fisiológicamente por múltiples experimentos.

Es también de gran importancia tener en cuenta la irrigación sanguínea del estómago e intestino, la cual, en principio, es muy similar. Las diferencias importantes consisten principalmente en la presencia o ausencia de vellosidades. En el intestino las arterias llegan por el mesenterio, penetran por la capa serosa y se dividen de inmediato en múltiples ramas que se distribuyen por la capa muscular externa y llegan a la parte profunda de la mucosa, formando un denso plexo submucoso de la que parten múltiples capilares hacia las vellosidades.

Hacemos hincapié en la irrigación arterial del estómago y del intestino, ya que el TNER que llega a estos órganos por la vía sanguínea, lesiona primeramente las células nerviosas de los plexos nerviosos de Auerbach de manera más precoz e intensa y más tarde los plexos de Meissner y en menor intensidad también se alteran atrofian o destruyen o necrosan las fibras musculares lisas de las respectivas capas de la pared gastrointestinal, verosímilmente por dos mecanismos coincidentes: uno por lesión de las fibras nerviosas que las atrofian y el otro por la llegada del TNER con la sangre.

Las siguientes microfotografías ilustran las lesiones que se producen simultáneamente por inhalación crónica de TNER en los plexos nerviosos de Auer-

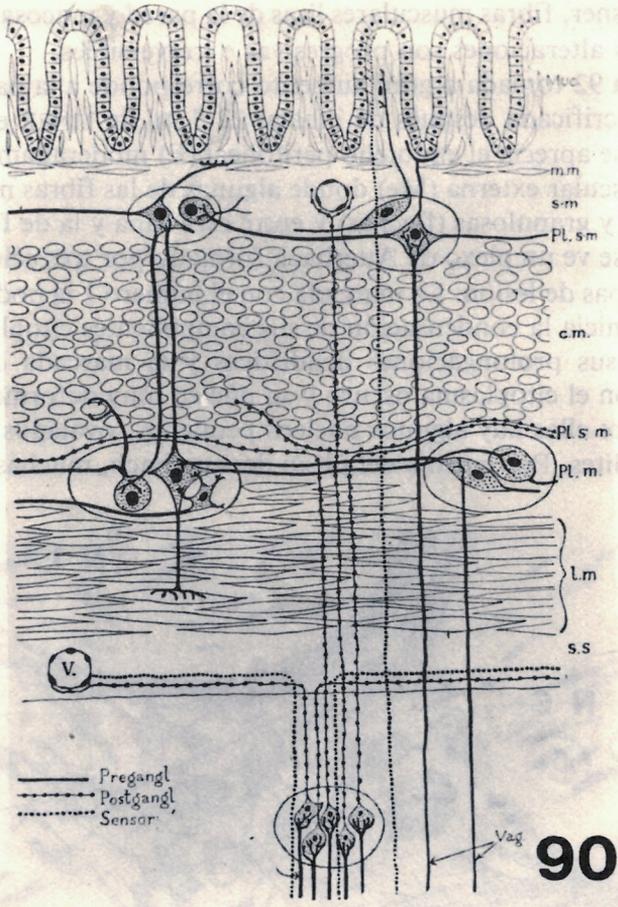


Figura 90. Esquema de la innervación intrínseca del tracto gastrointestinal *Pl. m*, plexo de Auerbach o muscular. *Pl. sm* plexo de Meissner o submucoso; *Lm* fibras musculares longitudinales; *cm* fibras musculares circulares; *mm*, muscularis mucosae; *Muc* mucosa.

bach, Meissner, fibras musculares lisas de la pared y mucosa gastrointestinal. Todas estas alteraciones son progresivas e irreversibles.

La figura 92 tomada a gran aumento corresponde a la pared intestinal de una rata sacrificada después de inhalar 22.5 ml de TINER en 15 días. En la parte baja se aprecia el endotelio peritoneal (E) moderadamente edematoso; la capa muscular externa (Me) donde algunas de las fibras musculares se ven tumefactas y granuladas (flechas) y entre esta capa y la de fibras musculares circulares, se ve un plexo de Auerbach formado por tres células nerviosas en sus tres etapas de lesión. La marcada con el número 1 la podemos considerar sana, la 2 inicia la condensación de sus componentes citoplásmicos y disminución de sus prolongaciones dendríticas y la marcada con el 3 está ya retraída, con el citoplasma oscuro y su núcleo muy deforme, retraído y picnótico; entre ellas hay algunos núcleos pequeños, ovalados y oscuros de las células satélites. Por encima del plexo de Auerbach, muchas fibras muscula-

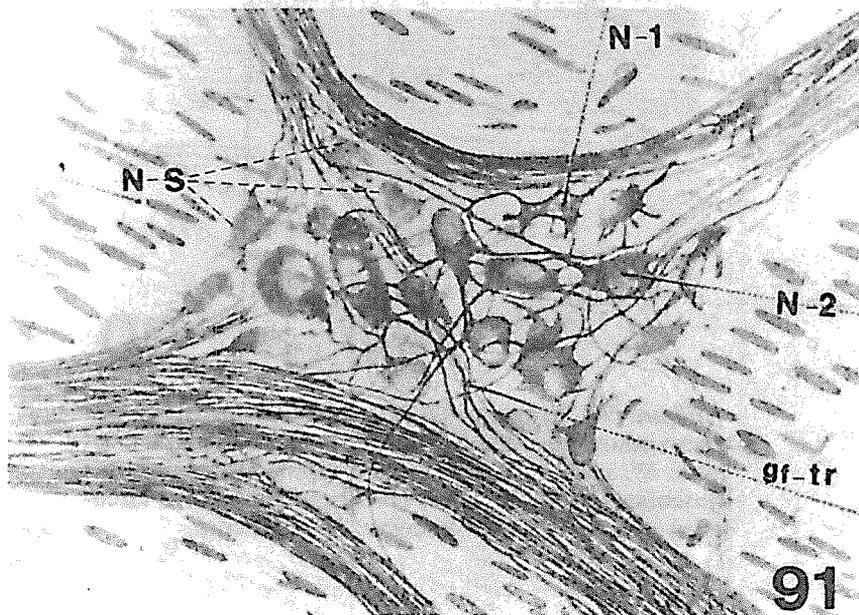


Figura 91. Dibujo esquemático del plexo de Meissner intestinal con neuronas multipolares cortas *N-1*; neuronas con dendritas largas *N-2* y axon que va a un plexo vecino *gf-tr* y tiene papel de asociación; neuronas pequeñas de diferentes formas con granulaciones argentafines elaboradas de serotonina *N-S*.



Figura 92. Pared intestinal lesionada, de rata que inhaló 22.5 ml de TINER en 15 días. Con *E*, serosa peritoneal edematosa; *Me*, fibras musculares tumefactas y granuladas. Plexo nervioso de Auerbach con tres neuronas: la 1 está sana; 2 inicia la condensación de su citoplasma; la 3 aparece ya retraída, picnótica y en degeneración. Las fibras musculares circulares *Mc*, están tumefactas y granuladas. Método tricrómico de Masson. 100 X.

res lisas circulares (Mc) también han perdido su estructura normal y se ven tumefactas y granulosas.

En la figura 93, también tomada a gran aumento, podemos ver el plexo de Auerbach del intestino delgado de una rata que inhaló 1.5 ml de TINER diario (45 ml en 30 días). En el plexo se ven cinco neuronas en diferentes fases de alteración: desde una sana (1), pasando progresivamente por las etapas (2), (3), (4), hasta la etapa (5) con intensa picnosis y retracción. Además, se ven debajo del plexo las fibras musculares lisas de la capa muscular externa (Me) con tumefacción turbia que hace más oscuro el citoplasma y hay tendencia a la deformación de sus núcleos.

Otro campo, de la misma rata de la figura anterior, nos muestra en imagen panorámica todas las capas del intestino (fig. 94). Llamam la atención la lesión de las fibras musculares lisas de la capa circular (Mc), la degeneración hialina en la submucosa donde se ve un plexo de Meissner (PI-M) *sin* altera-



Figura 93. Plexo nervioso de Auerbach de la pared intestinal de rata que inhaló 45 ml de TINER en 30 días con cinco neuronas en diferentes fases de alteración. Desde la sana (1) hasta la (5) con picnosis, retracción y atrofia. Las fibras musculares externas *Me* inician su alteración con tumefacción turbia segmentaria. Método tricrómico de Masson. 100 X.

ciones aparentes. En cambio, existe necrosis intensa en el fondo de una glándula de la mucosa (gl) e incipiente necrosis en otra, junto a infiltración inflamatoria de tipo linfocitario.

Después de inhalar una rata 90 ml de TINER en 60 días, la imagen que nos presenta la figura 95, ilustra la gran destrucción que sufren las neuronas de un plexo de Auerbach; sólo dos de ellas (*N*) aún conservan aspecto reconocible, las restantes están retraídas, sin prolongaciones, con el citoplasma oscuro y picnótico. Además, por encima del plexo nervioso pueden observarse intensos fenómenos destructivos en las fibras musculares lisas de la capa circular (*Mc*) que van desde la tumefacción turbia hasta su fragmentación granulosa y desaparición, proceso que se inicia desde los 30 días, como se ha ilustrado ya en la figura 94.

La figura 96 corresponde a la pared intestinal de una rata sacrificada después de inhalar 135 ml de TINER en 90 días; en ella vemos, marcada con una flecha, la desaparición total de las neuronas de un plexo de Auerbach, que ha dejado un amplio hueco, a la derecha de él, se ve otro plexo nervioso en destrucción casi total donde todas sus neuronas están muy disminuídas de tamaño, retraídas y picnóticas, que al destruirse van dejando también pequeños huecos. Por encima de los plexos nerviosos desaparecidos o en desaparición, podemos ver la profunda alteración que sufren las fibras musculares lisas de la capa circular (*Mc*), aparecen unas tumefactas, con pérdida de sus núcleos, otras se han fragmentado y un buen número ha llegado a la necrosis. Del mismo animal de la figura anterior, en una área vecina, ilustramos con la microfotografía de la figura 97, donde se ven las neuronas del plexo nervioso de Meissner (*Pl-M*) en distintas etapas de destrucción.

En el estómago también encontramos lesiones producidas por el TINER, tanto a nivel de la mucosa como de la pared muscular y de los plexos nerviosos. La figura 98, corresponde a una rata sacrificada después de inhalar 67.5 ml de TINER en 45 días. Nos demuestra la necrosis que ha sufrido la porción superior de una vellosidad de la mucosa gástrica; además se ha producido edema de la submucosa (*Sm*) con desaparición casi total de sus células. En la capa de fibras musculares circulares hay un área de necrosis, que en otras porciones de la pared llegaba hasta la destrucción de toda la pared. Hay también desaparición de la mayoría de las neuronas en los plexos de Auerbach (flechas) y marcado adelgazamiento en el espesor de la capa muscular externa. Un detalle a mayor aumento de esta zona se ilustra en la figura 99; con *Mc* marcamos las fibras musculares lisas de la capa circular en distintas fases de alteración hasta su total ausencia por necrosis y con las letras *Pl-A* el plexo



Figura 94. Imagen panorámica de otro campo del intestino de la misma rata de la figura anterior. La capa muscular circular *Mc* muestra las fibras con tumefacción fragmentaria; un plexo nervioso de Meissner (*PI-M*) con cuatro neuronas, sin lesiones y se ha necrosado el fondo de dos glándulas de la mucosa intestinal (*gl* y *flechas*). Método tricrómico de Masson. 40 X.



Figura 95. Plexo nervioso de Auerbach en la pared del intestino con intensa destrucción de sus neuronas (N), desaparición de muchas fibras musculares circulares (Mc), en una rata que inhaló 90 ml de TINER en 60 días. Método tricrómico de Masson. 100 X.



Figura 96. Porción muscular del intestino de una rata que inhaló 135 ml de TINER en 90 días. Con flechas se marca la desaparición de las neuronas en un plexo nervioso de Auerbach y la picnosis y atrofia de las neuronas de otro plexo nervioso (dos flechas). Además, se ve una amplia zona de necrosis en la capa muscular circular (*Mc*). Método tricrómico de Masson. 100 X.

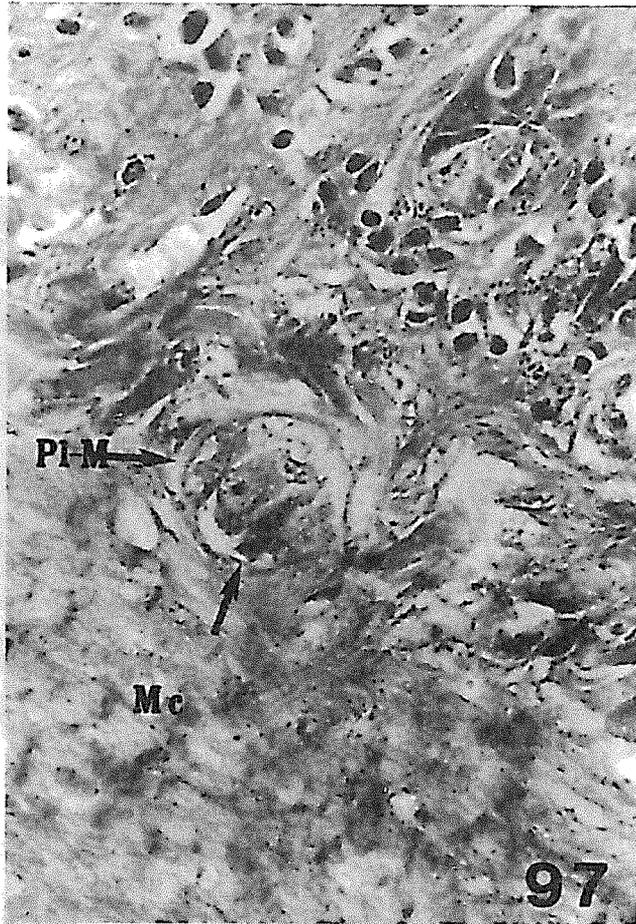


Figura 97. Plexo nervioso de Meissner (PI-M) del intestino de la misma rata de la figura anterior con sus neuronas en distintas etapas de destrucción. Además, las fibras musculares circulares (Mc) han perdido sus núcleos y están tumefactas. Método tricrómico de Masson. 100 X.

X 01 .000000 00

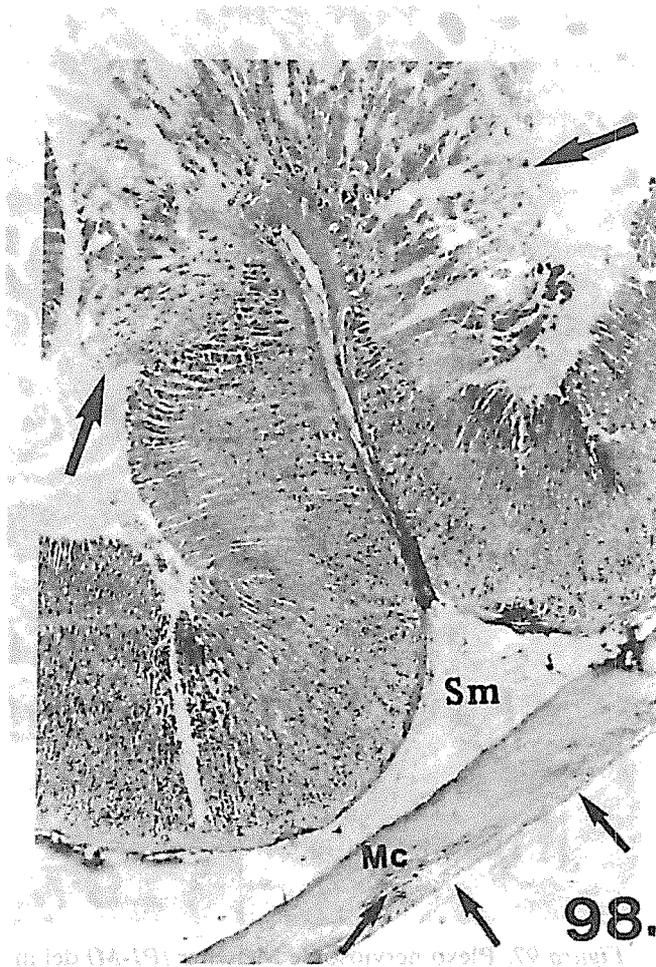


Figura 98. Fragmento necrosado de la mucosa y pared muscular externa (*Mc*) gástrica de una rata que inhaló 67.5 ml de TINER en 45 días. La submucosa (*Sm*) aparece con intenso edema. Método tricrómico de Masson. 10 X.

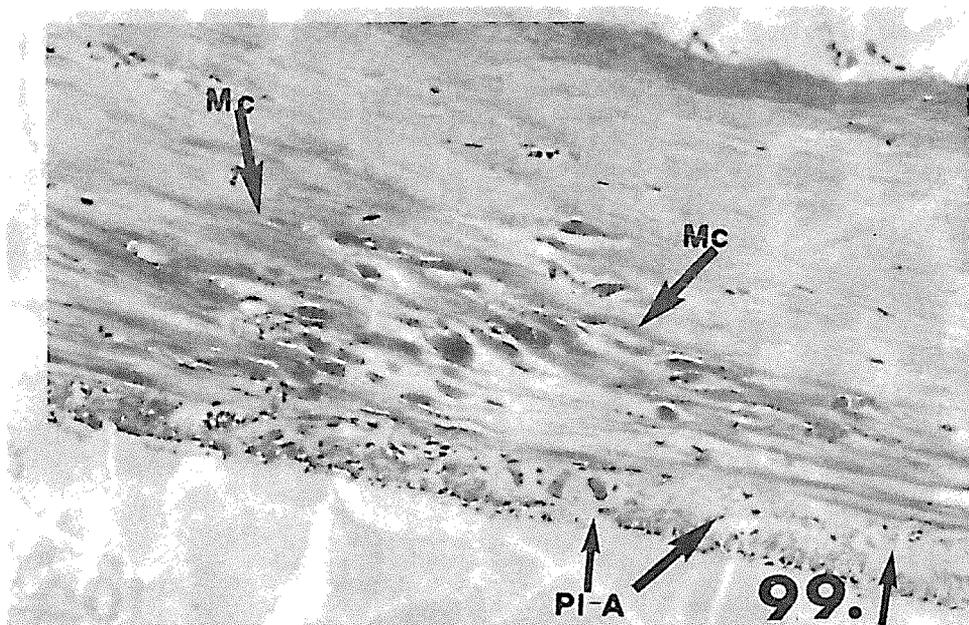


Figura 99. Detalle a mayor aumento de la capa muscular circular (Mc) y externa, de la rata de la figura anterior. Además, los plexos de Auerbach están destruidos (PI-A, flechas inferiores). Método tricrómico de Masson. 60 X.

de Auerbach con neuronas picnóticas y retraídas hasta su completa desaparición (flechas).

Por último presentamos los plexos nerviosos parasimpáticos intraviscerales que se encuentran en otros órganos y de los que tomaremos como ejemplo los que contiene el páncreas. En la figura 100 vemos el plexo nervioso rodeado de tejido pancreático, de una rata testigo. En el ganglio o plexo nervioso vemos las neuronas de gran tamaño que conservan la estructura del soma y sus núcleos con caracteres normales.

Si comparamos la figura anterior con la 101 correspondiente también al páncreas, pero ahora de una rata que inhaló 90 ml de TNER en 60 días, podemos ver un pequeño plexo nervioso (pn) sin alteraciones, unido a un grueso nervio (N) que se conecta con otro plexo nervioso más grande (Pn) donde pueden apreciarse claramente once neuronas muy lesionadas, con sus núcleos retraídos o picnóticos, su soma parcialmente desaparecido, retraído, deforme y rodeado por un halo claro, y en la parte inferior del plexo nervioso,

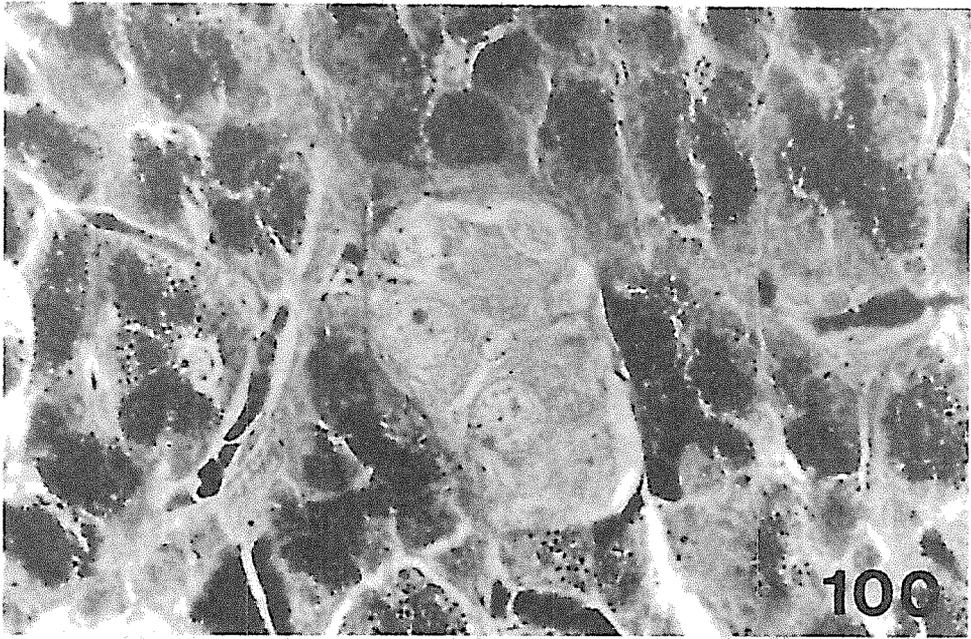


Figura 100. Plexo nervioso normal en el páncreas de una rata testigo. Las neuronas conservan su estructura típica. Método tricrómico de Masson. 120 X.

tres neuronas bien conservadas, una de ellas grande, con su núcleo y soma bien definidos (flecha). Mediante esta imagen vemos que la porción glandular exocrina del páncreas está también desigualmente alterada: los acini glandulares son más pequeños y los gránulos de secreción irregularmente distribuidos. Con estos hallazgos podemos asegurar que las lesiones que produce la inhalación crónica experimental del TINER produce alteraciones que se desarrollan en forma sucesiva e irreversible, sobre todo en las estructuras de estirpe nerviosa.

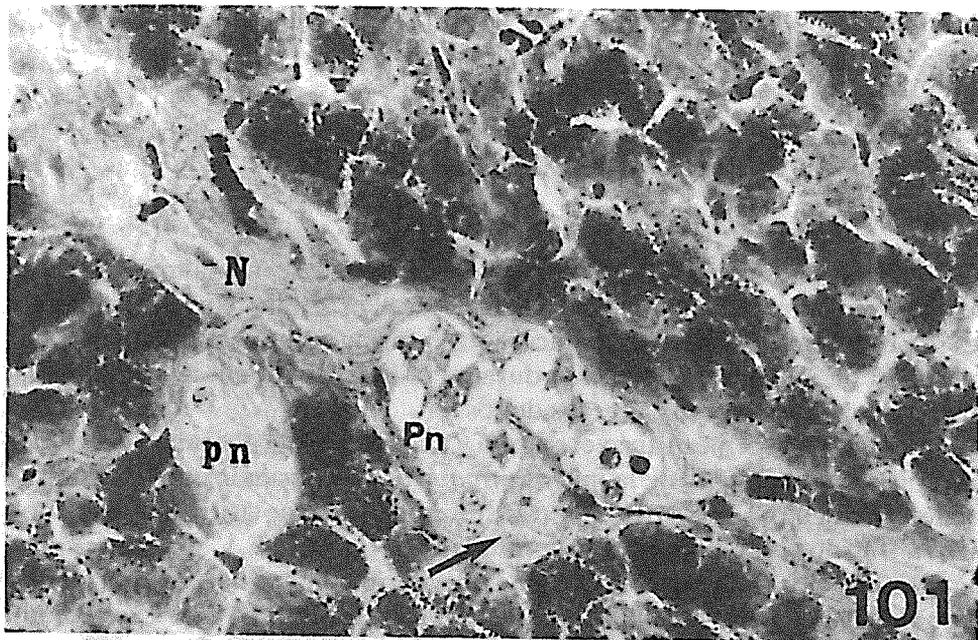


Figura 101. Plexo nervioso intrapancreático de una rata que inhaló 90 ml de TINER en 90 días; su estructura está muy alterada: marcado con *N* tenemos un nervio que une dos plexos nerviosos, uno pequeño normal (*pn*) y otro mayor (*Pn*) cuyas neuronas están en diferentes etapas de destrucción y atrofia; sólo una neurona conserva caracteres normales. La porción exocrina del páncreas se ve desigualmente alterada y atrófica. Método tricrómico de Masson. 100 X.

2. Lesiones viscerales

En este capítulo queremos mostrar el daño que ocasiona la inhalación crónica del TINER en el resto de las vísceras y tejidos.

A. Aparato respiratorio

Debido a que la mayor parte de las veces el TINER es inhalado, al aparato respiratorio sufre de manera importante desde el principio. En las fosas nasales se produce congestión de la mucosa naso-faringo-traqueal con abundante secreción de moco que se agudiza durante la inhalación a la que se suma la presencia de estornudos y accesos de tos.

Tráquea. Conforme avanza el tiempo y cantidad de TINER inhalado, podemos observar el epitelio de la *mucosa traqueal*, que normalmente es multisestratificado y con cilios, que sufre una transformación metaplásica y se hace poliestratificado con tendencia a la cornificación (fig. 102, E_c). Además se produce infiltración inflamatoria de tipo linfocitario e intenso edema, ambos en la submucosa y marcada dilatación de los vasos linfáticos (V1). Las glándulas mucosas se atrofian y desaparecen, como se ve en la figura 102, que corresponde a un fragmento de tráquea de una rata que inhaló 45 ml de TINER en 30 días.

Pulmón. Con el objeto de tener una imagen normal del pulmón de una rata testigo, presentamos la figura 103, donde se aprecian los tabiques interalveolares delgados en cuyo espesor están los capilares de calibre normal, los alvéolos con su luz amplia y limpia y en el centro, un vaso sanguíneo con caracteres normales, así como un bronquiolo (Br) con su mucosa lisa y el resto de la pared y luz sin alteraciones.

Comparemos la imagen anterior con la de la figura 104, tomada al mismo aumento que muestra una porción del pulmón en una rata que inhaló 45 ml de TINER en 30 días. Se aprecia el engrosamiento desigual que se va produciendo en los tabiques interalveolares (T₁) a partir de los peribronquiales. Estos tabiques engruesan su pared, sus vasos se dilatan y la luz alveolar se reduce considerablemente, por lo que disminuye la capacidad respiratoria en for-

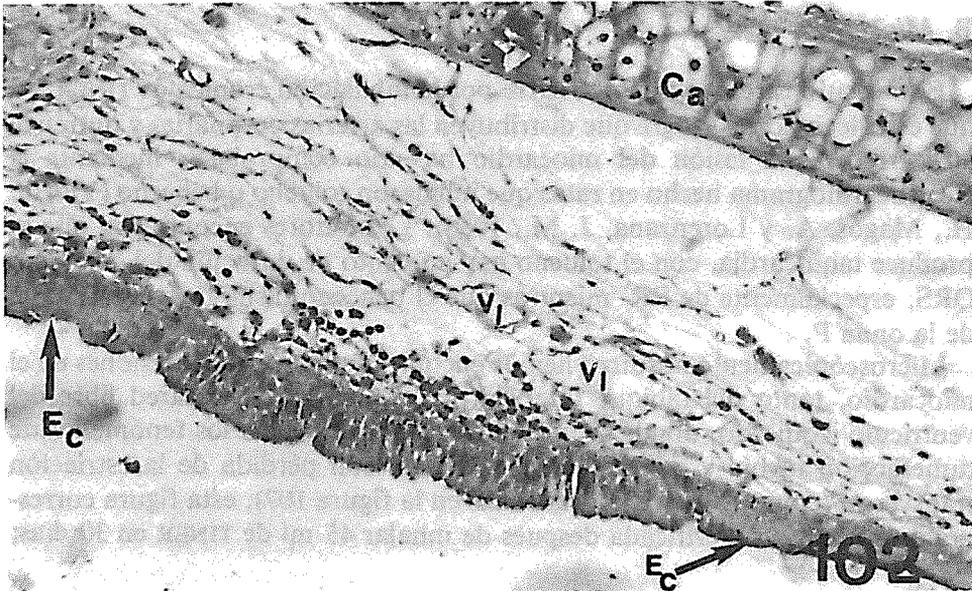


Figura 102. Fragmento de mucosa traqueal de rata que inhaló 45 ml de TINER en 30 días. El epitelio cilíndrico multiseriado sufre en dos porciones metaplasia haciéndose poliestratificado (*Ec*). Hay edema en la submucosa. Los vasos linfáticos están muy dilatados (*VI*) y se agrega infiltración inflamatoria con linfocitos. En la parte superior hay una porción de cartilago (*Ca*). Método tricrómico de Masson. 40 X.

ma importante. Además, el epitelio bronquiolar se pliega y engruesa desca-
mándose fácilmente (*Br*). Los vasos sanguíneos tanto arteriales como veno-
sos están congestionados y tienen su luz ocupada por sangre (*V_s*).

Una imagen a mayor aumento demuestra en la figura 105 la constitución y
aspecto de los tabiques interalveolares (*T_i*). Se observa proliferación celular a
expensas de fibroblastos que comprimen a los vasos capilares y disminuyen la
luz del alvéolo pulmonar; se compromete así la hematosis.

A los 45 días de inhalación (67.5 ml) vemos en la figura 106 que en algunas
áreas del pulmón, tanto en la porción subpleural como en lugares más pro-
fundos, aparecen además de la fibrosis de los tabiques (*T_i*), áreas de he-
morragias difusas por lesión de los capilares; los hematíes ocupan entonces
en forma irregular los alvéolos y de esa manera se disminuye aún más la ca-
pacidad respiratoria.

B. Miocardio.

El músculo cardíaco también sufre por la inhalación crónica de TINER, ya que éste llega por la sangre que distribuyen las arterias coronarias y nutren al miocardio. Esta lesión del miocardio ha sido comprobada mediante el electrocardiograma hecho en ratas que inhalaban tolueno o benceno (Vidrio, H., Magos, A. y Lorenzana, J. M., 1986). Los autores encontraron que se produce taquicardia, con el tolueno hay aumento de duración del complejo QRS, especialmente de PR, mientras que el benceno disminuye la duración de la onda P.

Microscópicamente, nosotros hemos encontrado importantes lesiones en el miocardio, tanto del tabique interventricular, como de la pared libre del ventrículo izquierdo, donde se inician con más frecuencia los fenómenos de tumefacción turbia y degeneración vacuolar, con pérdida de la estriación transversal (como se marca con estrellas en la figura 107); esta figura corresponde a una rata sacrificada después de inhalar 45 ml de TINER en 30 días;

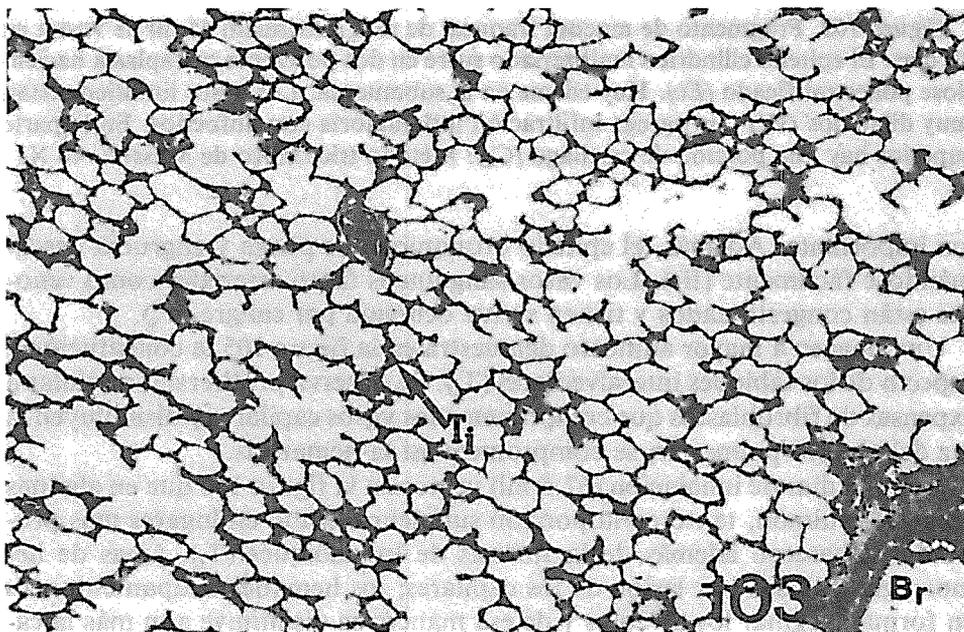


Figura 103. Corte histológico de pulmón de una rata testigo, con los tabiques interalveolares (*Ti*) y un bronquiolo (*Br*) sin alteraciones. Método tricrómico de Masson. 40 X.

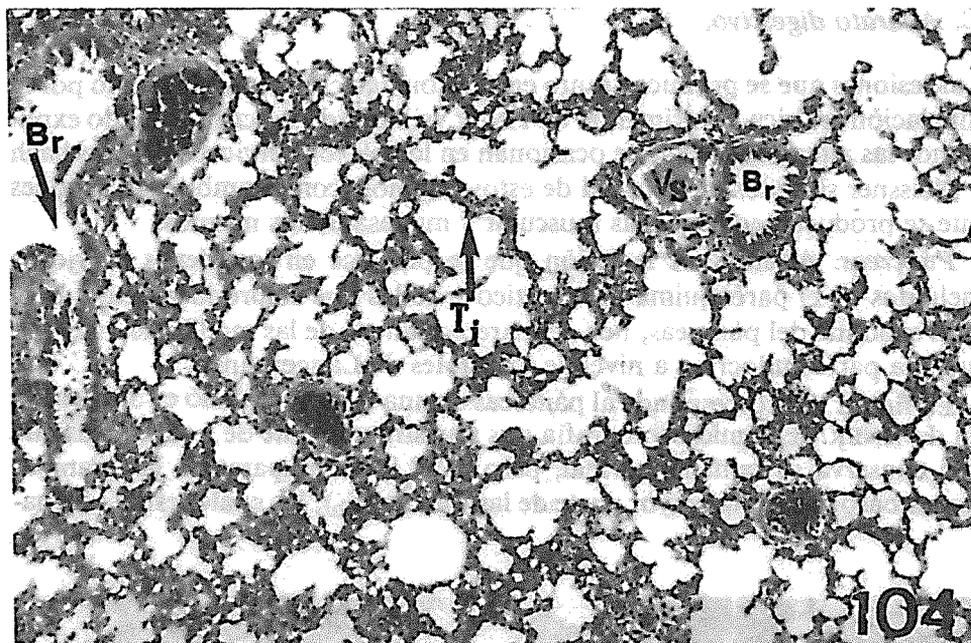


Figura 104. Corte histológico de pulmón de una rata que inhaló 45 ml de TINER en 30 días. Se ha producido engrosamiento desigual de los tabiques interalveolares (*Ti*). El epitelio bronquial (*Br*) se pliega y descama. Los vasos sanguíneos (*Vs*) están congestionados. Método tricrómico de Masson. 40 X.

además, podemos observar la profusa irrigación por los vasos sanguíneos de esa zona (*Vs*).

La figura 108 corresponde a un fragmento de miocardio del tabique inter-ventricular, cerca del anillo valvular de una rata que inhaló en 45 días 67.5 ml de TINER. En esta imagen vemos las fibras miocárdicas tumefactas, su estriación transversal prácticamente ha desaparecido y su protoplasma se ha hecho granuloso (marcadas con estrellas en la fotografía); sólo en la parte inferior de la microfotografía aún se reconoce en una parte de algunas fibras miocárdicas, la estriación transversal, aún cuando la fibra está muy alterada (flecha).

Como se ve en la figura 109, correspondiente al miocardio de una rata sacrificada después de inhalar 90 ml de TINER en 60 días, se observan en varios sitios de la pared ventricular izquierda, las fibras miocárdicas que tienden a adelgazarse y a desaparecer por atrofia (marcadas en la foto con estrellas). La estructura de las fibras musculares está muy alterada e irreconocible, ya que además de la atrofia, otras fibras aparecen retraídas, irregularmente engrosadas, picnóticas y carentes de núcleos (flechas).

C. Aparato digestivo.

Las lesiones que se producen tanto en el estómago como en el intestino por la inhalación crónica experimental de TINER ya han sido descritas cuando explicamos las alteraciones que se ocasionan en los plexos nerviosos de Auerbach y Meissner situados en la pared de estos órganos, como también las lesiones que se producen en las capas muscular y mucosa de los mismos.

Páncreas. Además de la lesión que se produce en los plexos nerviosos incluidos en el parénquima pancreático y de las que se producen en la porción exocrina del páncreas, nos ocuparemos ahora de las modificaciones que sufre la parte endocrina a nivel de los islotes de Langerhans.

La figura 110 corresponde al páncreas de una rata que inhaló en 30 días, 45 ml de TINER. Esta microfotografía nos muestra un islote de Langerhans que aún conserva su tamaño normal, pero en él han desaparecido las granulaciones basófilas de la mayor parte de las células (C_b), las cuales están hincha-

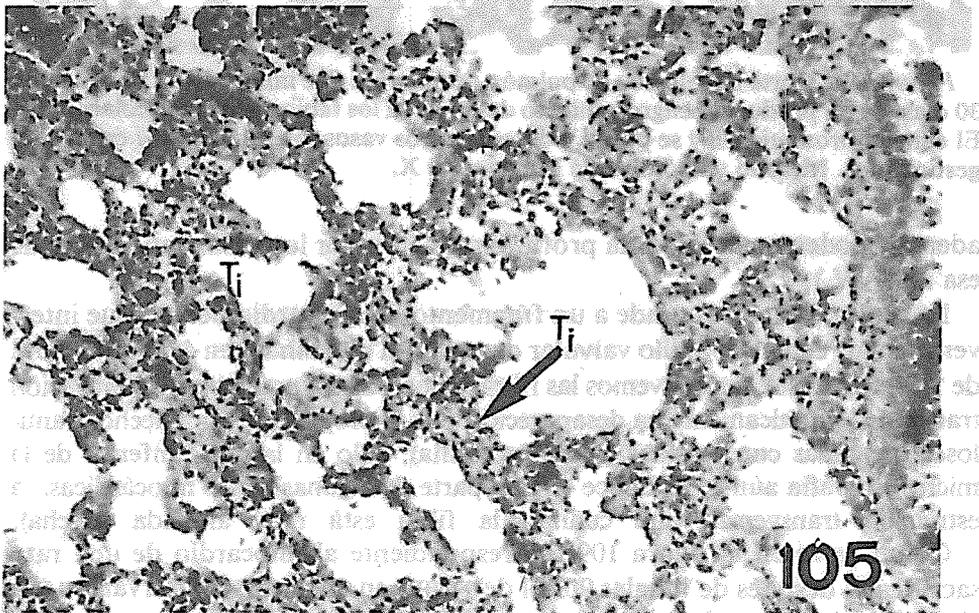


Figura 105. En un mayor aumento de la figura anterior vemos los tabiques interalveolares (T_i) engrosados y fibrosos lo que disminuye la luz alveolar, comprimen los vasos que van en su espesor y alteran la hematosis. Método tricrómico de Masson. 80 X.

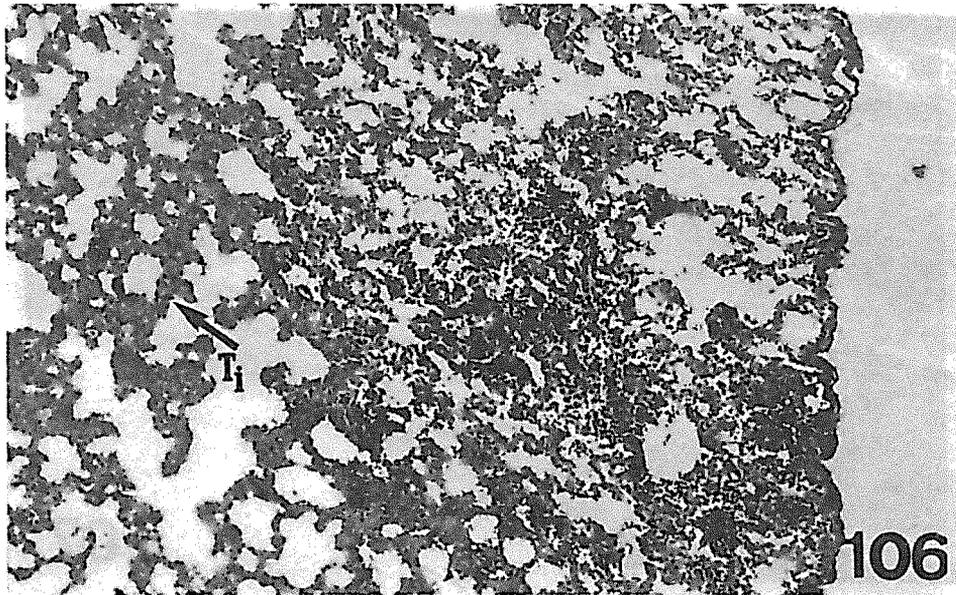


Figura 106. En el pulmón de rata que inhaló 67.5 ml de TNER en 45 días, se han sumado a la fibrosis de los tabiques (*T_i*), hemorragias intersticiales difusas que ocupan los alvéolos pulmonares. Método tricrómico de Masson. 40 X.

das, con citoplasma claro y adoptan forma cuboidea. Las células acidófilas están en menor número, se agrupan en pequeños cúmulos, contienen pocas granulaciones (*C_a*). Los vasos sinusoides capilares están congestionados y llenos de hematíes.

Después de inhalar 80 ml de TNER en 60 días, la rata presenta los islotes de Langerhans, considerablemente disminuidos de tamaño por atrofia. La figura 111 nos ilustra uno de estos islotes en el que prácticamente han desaparecido las células basófilas (*C_b*), las existentes tienen sus núcleos picnóticos; las células acidófilas, aún cuando son escasas, ocupan la mayor parte del islote (*C_a*), contienen abundantes granulaciones acidófilas en su citoplasma. Los capilares sinusoides, también escasos, tienen su luz estrecha. Además, es importante hacer notar la atrofia celular en los lobulillos glandulares de la porción exocrina (*G_e*).

Suponemos que tanto la alteración, hasta su destrucción de los plexos nerviosos del páncreas (ver la descripción en páginas anteriores), sumada a la progresiva desaparición de las células basófilas o beta de los islotes de Lan-

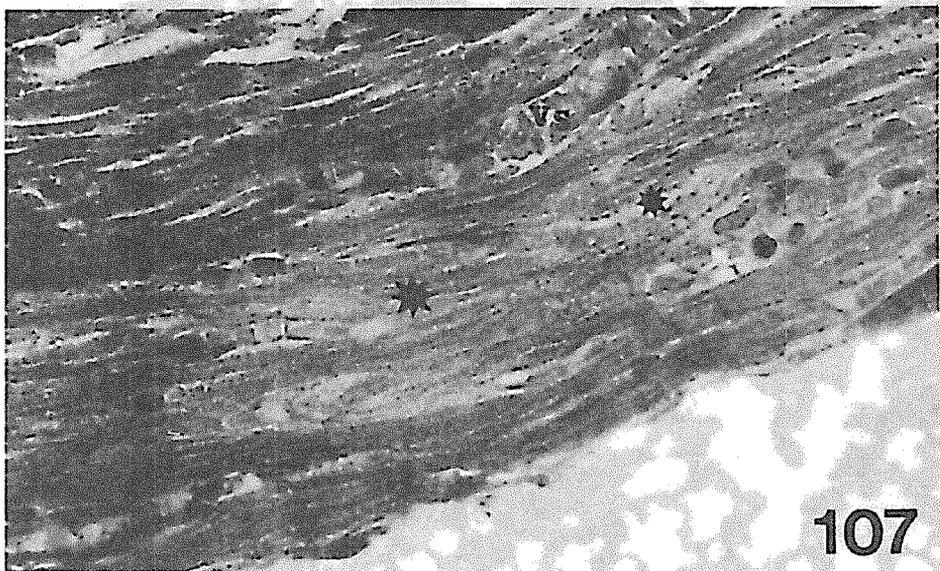


Figura 107. Porción de miocardio de la pared ventricular izquierda de una rata que inhaló en 30 días 45 ml de TNER. Las fibras musculares muestran tumefacción turbia, degeneración vacuolar y pérdida de la estriación (estrellas). Método tricrómico de Masson. 100 X.

gerhans, productoras de la insulina, y la mejor conservación de las células acidófilas o alfa, elaboradoras del glucagón, deberá producir en los animales en experimentación una diabetes incipiente y posiblemente también en los niños y jóvenes inhaladores.

Hígado. Debido a que una de las funciones hepáticas consiste en desintoxicar las sustancias extrañas y además interviene en el metabolismo de los elementos que le llegan transportados por la sangre, las lesiones hepáticas se producen desde el principio de la inhalación de TNER. En el estudio experimental realizado por nosotros en las ratas, pudimos seguir paso a paso la evolución de las lesiones que sufre el hígado.

La figura 112 nos ilustra una imagen panorámica del lobulillo hepático de una rata sacrificada después de inhalar 10.5 ml de TNER en 15 días. En ella vemos la vena centrolobulillar muy dilatada (Vc), así como los capilares sinusoides que confluyen a ella. Esta dilatación de los sinusoides tiene como consecuencia la compresión de las trabéculas hepáticas, las cuales además de adelgazarse determinan una degeneración grasienta en los hepatocitos que las integran, además se produce tumefacción turbia, ambos factores indu-

dablemente influyen en alterar el funcionamiento celular. Los espacios porta (E_p) bien conservados están rodeados por los hepatocitos cargados de gotas finas de grasa.

Un detalle a mayor aumento de la figura anterior (fig. 113) nos muestra la porción central del lobulillo con la vena (V_c) dilatada, así como también los sinusoides, la tumefacción turbia y la degeneración grasienta de los hepatocitos de las trabéculas adelgazadas.

Al estudiar el hígado después de inhalar 90 ml de TINER en 60 días, la figura 114 nos muestra la marcada alteración que sufre la estructura normal del lobulillo hepático. La vena centrolobulillar (V_c) continúa muy dilatada, pero se ha perdido el hueco de los capilares sinusoides, debido a que en las trabéculas hepáticas la mayoría de los hepatocitos están en intensa degeneración con tumefacción turbia con destrucción de mitocondrias; muchos de ellos aparecen ya con francos signos de necrosis (N) y sólo los cercanos a los espacios porta aún conservan sus caracteres citológicos (H).



Figura 108. Fragmento de miocardio del tabique interventricular de una rata que inhaló 67.5 ml de TINER en 45 días. Las fibras miocárdicas están tumefactas, con citoplasma granuloso y casi sin estriación transversal (estrellas). Método tricrómico de Masson. 100 X.

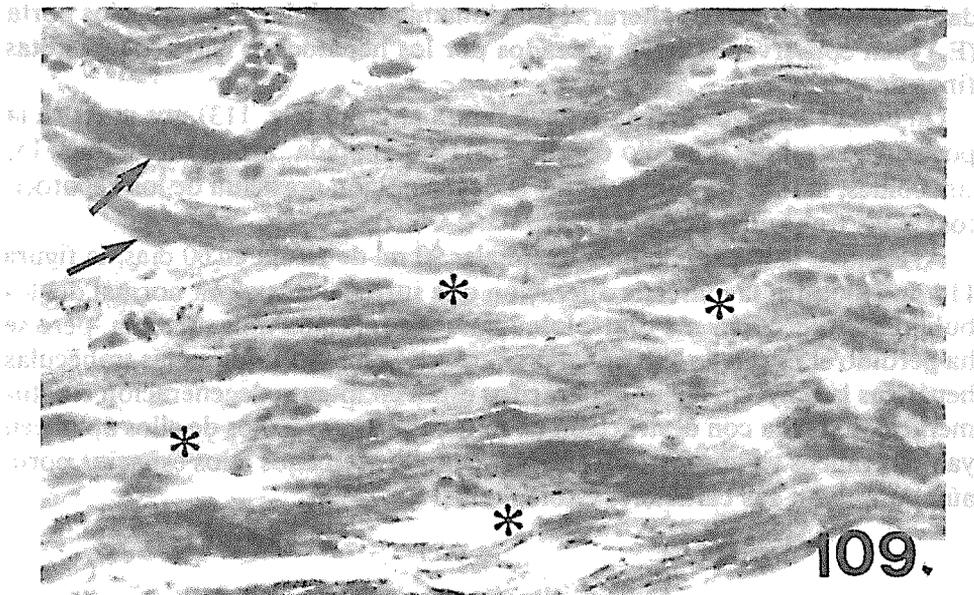


Figura 109. Miocardio del tabique interventricular de una rata que inhaló 90 ml de TINER en 60 días. Marcadas con estrellas vemos fibras miocárdicas que tienden a adelgazarse y a desaparecer por atrofia. Método tricrómico de Masson. 100 X.

Sin embargo, si observamos a mayor aumento el área de necrosis, podemos ver en la figura 115, una pobre tendencia a la regeneración de las células hepáticas (H). Tanto los capilares sinusoides como los conductillos biliares no son visibles por estar colapsados. No hay proliferación de células de Kupffer. El resto de las células hepáticas aparecen con francos signos de necrosis.

Pensamos que probablemente debido a la tendencia biológica que tiene el hígado a regenerarse, éste órgano soporta por más tiempo el daño que le produce el TINER en las inhalaciones continuadas, por lo que tiende a desarrollar cirrosis por proliferación del tejido conjuntivo fibroso (T_f) a partir de la vena centrolobulillar (V_c) con desaparición de los vasos sinusoides, como lo demuestra la figura 116, proveniente de una rata sacrificada después de inhalar 135 ml de TINER en 90 días.

Caracteres microscópicos semejantes se ven en las ratas que dejaron de inhalar y se sacrificaron después de 90 días de recuperación; por lo tanto pensamos que las lesiones del hígado, como las de los demás órganos son progresivas e irreversibles.

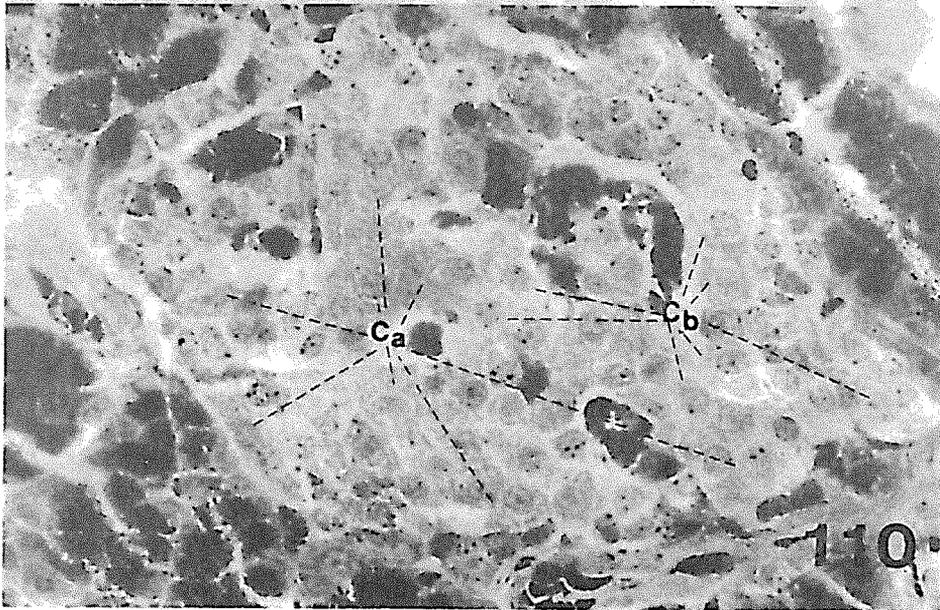


Figura 110. Islote de Langerhans del páncreas de una rata que inhaló 45 ml de TINER en 30 días, el tamaño del islote es aún normal, pero las células basófilas (*Cb*) tienen disminuídas su granulación y están edematosas. Las células acidófilas (*Ca*) están en menor número y aparecen agrupadas. Los vasos capilares están congestionados. Método tricrómico de Masson. 80 X.

D. Aparato urinario

Riñón. Debido a que por la nefrona se eliminan la mayor parte de los catabolitos disueltos en la sangre y en este caso el TINER y la profusa irrigación que reciben las células tanto glomerulares como tubulares, decidimos incluir en nuestro estudio al riñón.

La lesión más significativa inicial se produce a nivel de los tubos contorneados proximales después de inhalar 22.5 ml de TINER en 15 días (fig. 117). Las células presentan aumento de volumen por edema, su porción externa sufre tumefacción turbia y aspecto granuloso, tiende a desprenderse hacia la luz tubular, la cual se encuentra disminuída de calibre, se forman así numerosos cilindros granulosos y celulares; en cambio la porción basal que contiene el núcleo se oscurece por condensación de mitocondrias y tiende a formar prolongaciones piramidales orientadas hacia la luz, que también acaban

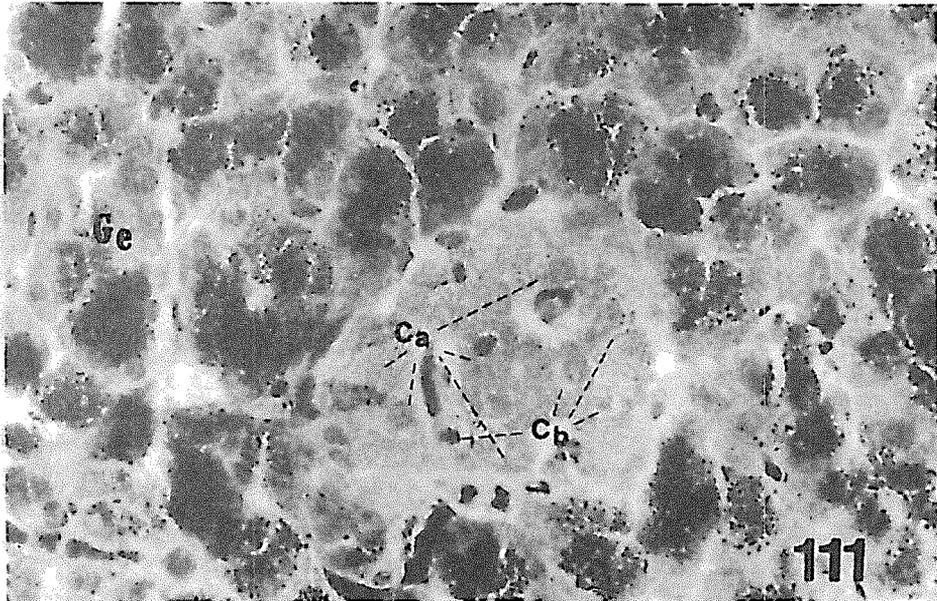


Figura 111. Islote de Langerhans atrófico en el páncreas de una rata que inhaló 90 ml de TINER en 60 días. Las células basófilas (C_b) prácticamente han desaparecido; las acidófilas (C_a) aunque escasas ocupan casi todo el islote. Los capilares tienen luz estrecha. Se agrega la atrofia de la porción exocrina (G_e). Método tricrómico de Masson. 100 X.

por desprenderse (flechas). Los vasos sanguíneos intersticiales (V) están muy dilatados por congestión y llenos de hematíes.

La figura 118 corresponde al glomérulo renal de una rata sacrificada después de inhalar 45 ml de TINER en 30 días donde se ven las lesiones tubulares aumentadas, con degeneración vacuolar e intensa tumefacción turbia celular que ha llegado en algunos hasta la necrosis (N), además se produce intensa congestión del glomérulo, con intensa dilatación de los vasos capilares de las asas (V), aumento de su permeabilidad con salida de hematíes al espacio capsular, proliferación de los podocitos o células de cubierta, así como de las células de la cápsula de Bowmann; en no pocas asas capilares del glomérulo es fácil ver la luz ocluida por trombos que favorecen su atrofia (flechas), como se ve más claramente ilustrado en la siguiente etapa (fig. 119) después de inhalar 67.5 ml de TINER en 45 días, donde el asa capilar derecha del glomérulo está ya parcialmente desaparecida (A_{cd}), además las células de la cápsula de Bowmann han proliferado y se inicia la formación de una media luna con

células también lesionadas. Los tubos contorneados proximales presentan sus células en un grado más avanzado de lesión, la mayor parte de ellas están ya necrosadas (N), con intensa acidofilia citoplásmica y picnosis nuclear. La lesión tubular se ve más intensa y difusa en la figura 120, donde la mayor parte de los tubos contorneados y asas de Henle tienen sus células necrosadas y hay abundantes cilindros hemáticos de color oscuro.

Por atrofia isquémica los glomérulos se ven considerablemente disminuídos de tamaño, después de inhalar 90 ml de TINER en 90 días (fig. 121); los vasos capilares de las asas glomerulares están exangües y colapsados; el espacio capsular también está disminuido y ocupado por restos de células necróticas y hemoglobina. Esta necrosis también se ve en forma muy marcada en las células del tubo que sale del glomérulo (N), así como en muchas células de los tubos contorneados proximales vecinos (Tn).

La figura 122 corresponde a una rata que inhaló en 75 días 107.5 ml de TINER. En esta microfotografía se ve un glomérulo en franca atrofia por escler-

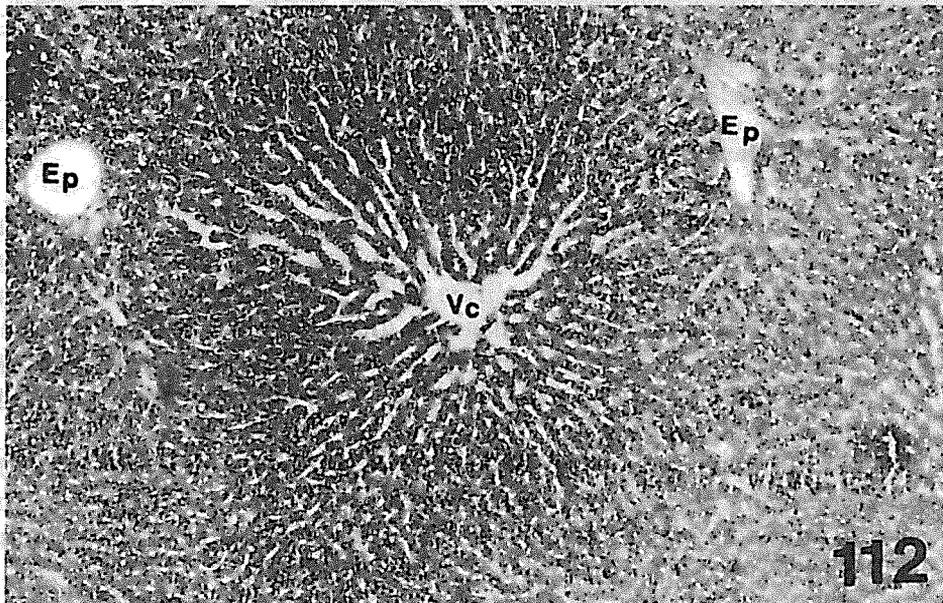


Figura 112. Imagen panorámica de un lobulillo hepático en una rata que inhaló 22.5 ml de TINER en 15 días. La vena centrolobulillar (V_c) está muy dilatada y las trabéculas adelgazadas, con los hepatocitos comprimidos y los espacios porta (Ep) sin lesiones. Método tricómico de Masson. 40 X.

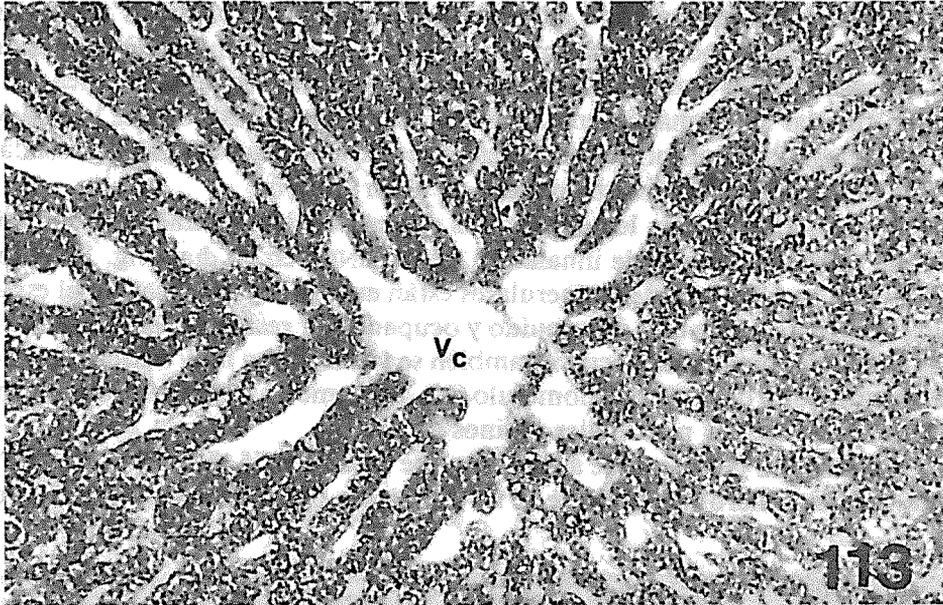


Figura 113. Detalle a mayor aumento de la figura anterior. Los sinusoides están dilatados alrededor de la vena centrolobulillar. Los hepatocitos de estos cordones muestran tumefacción turbia y gotas de grasa en su citoplasma. Método tricrómico de Masson. 80 X.

rosis (glomeruloesclerosis), con colapso y desaparición de las asas capilares, proliferación de los podocitos o células de cubierta, engrosamiento irregular de la cápsula de Bowmann con proliferación irregular de sus células las que además aparecen picnóticas. Esta imagen es una de las muchas que existen en otras áreas del riñón. También es importante hace notar la necrosis de las células en la mayoría de los tubos contorneados vecinos al glomérulo (T_n) y la dilatación de los vasos capilares.

Después de inhalar 135 ml de TNER en 90 días se han producido cerca de la porción medular del riñón (fig. 123), numerosas hemorragias difusas intersticiales y tubulares con marcada necrosis celular (T_p) y presencia de cilindros hemáticos.

E. Glándulas genitales

Las glándulas genitales, tanto ovarios como testículos, modifican su estructura y función alterándose de manera importante la ovulación y la esper-

matogénesis y llegando hasta la atrofia tanto en los humanos como en los animales que han inhalado TINER en forma crónica. En las ratas de nuestro experimento que lo han inhalado por más de 45 días, las lesiones son irreversibles.

Ovario. Con el material de las ratas hembras utilizadas por nosotros, ilustramos en la figura 124 un corte histológico de una porción de ovario de una rata testigo en la que se ven cuatro porciones de cuerpo amarillo en reabsorción (Ca) y tres folículos de Graaf en maduración; en uno de ellos hay un óvulo con caracteres normales (asteriscos).

Como se demuestra en la figura 125, tomada al mismo aumento que la figura anterior, los ovarios reducen su tamaño hasta casi la mitad de los normales en las ratas sacrificadas después de inhalar 45 ml de TINER en 30 días y haber transcurrido aproximadamente 7 ciclos estrales. Además, la microfotografía nos muestra los folículos de Graaf reducidos de tamaño, en desigual etapa de maduración, estructura y tamaño; dos de ellos están necrosados

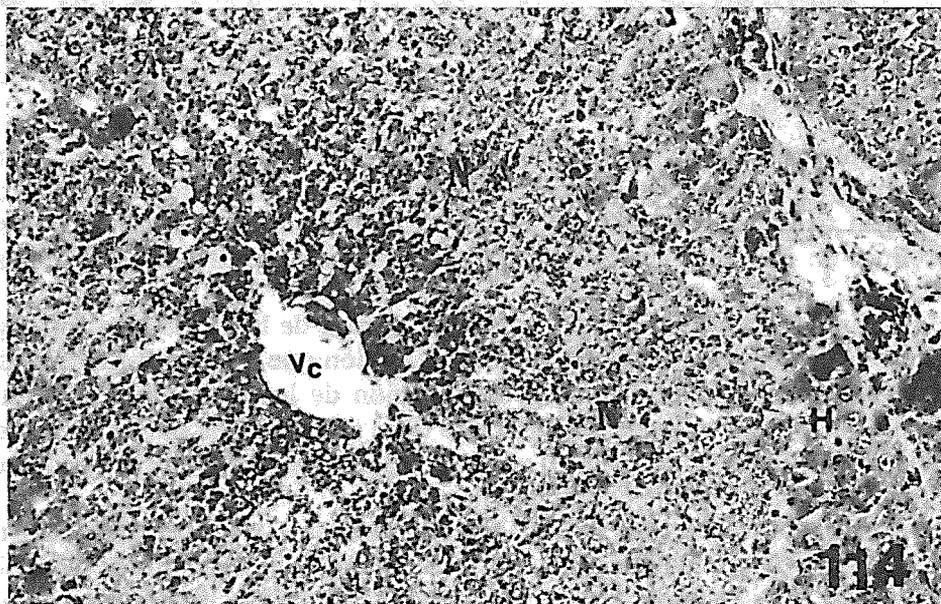


Figura 114. Hígado con necrosis de las células hepáticas (N) en una rata que inhaló 90 ml de TINER en 60 días. La vena centrolobulillar está dilatada (Vc). Los hepatocitos (H) mejor conservados son los vecinos al espacio porta. Método tricrómico de Masson. 80 X.

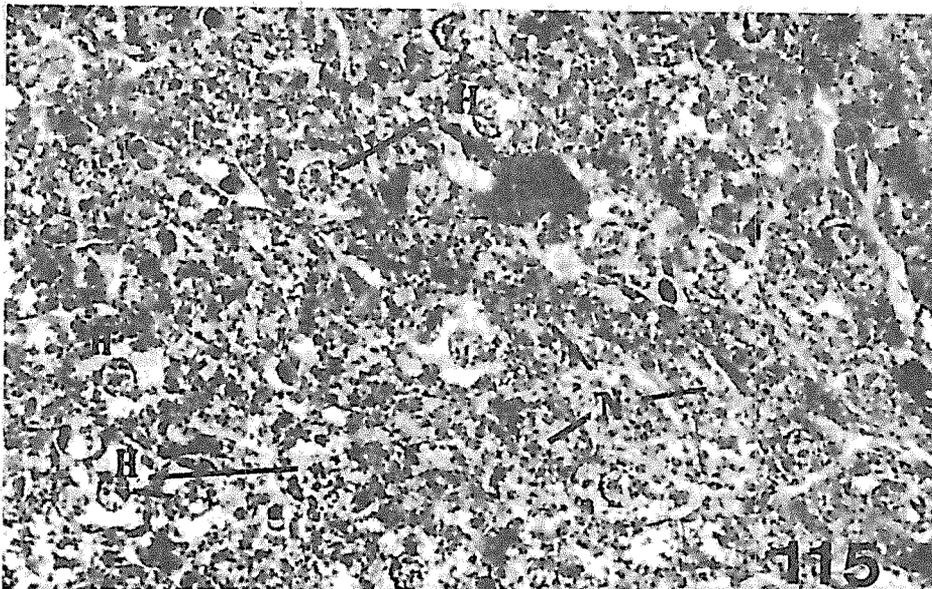


Figura 115. Mayor aumento de la figura anterior. Hígado con extensas zonas de necrosis (*N*) y escasos hepatocitos conservados (*H*). Método tricrómico de Masson. 100 X.

(*Ne*). En ellos la ovulación es patológica, los óvulos tienen tamaño y forma anormal; sólo uno (*On*) es aparentemente normal. Los cuerpos amarillos también tienen estructura irregular por la reabsorción tan desigual que se produce en ellos, los cuales tienden a formar en su centro cavidades quísticas.

Una imagen a mayor aumento de una porción de la figura anterior (fig. 126) nos demuestra con detalle la gran alteración que sufre la formación de folículos ováricos y la profunda deformación de los óvulos; unos se han retraído y están picnóticos (1), otro sólo tiene la membrana nuclear y ha desaparecido su contenido (2) el (3) y el (4) se han desintegrado por autólisis y el (5) presenta el folículo en completa necrosis.

A partir de los 45 días de inhalación diaria de 1.5 ml de TINER, hasta completar 67.5 ml, la estructura ovárica está tan deformada que es increíble pensar que hubiese podido haber tejido ovárico. La estructura está muy alterada, como lo demuestra la figura 127. Esta imagen tomada a mediano aumento muestra una porción del ovario de una rata después de inhalar 90 ml de TINER en 60 días. El folículo muy alterado muestra en su porción central un óvulo en desintegración con vacuolas, necrosis y su nucléolo y cro-

matina agrupados en nudosidades oscuras. Alrededor de ellos las células del folículo tienden a vacuolarse y a desaparecer, rodeadas por abundante tejido conectivo fibroso que tabica irregularmente el estroma ovárico. La membrana ovárica o capsular, también se ha engrosado y se forma así una gruesa cápsula fibrosa que contribuye a la esterilidad. Estas alteraciones determinan además un desajuste con desequilibrio hormonal en la formación del estrógeno y la progesterona.

Testículo. En las ratas machos encontramos que las lesiones testiculares a nivel de los tubos seminíferos se producen después de haber inhalado 45 ml de TINER en 30 días, aún cuando no todos los tubos seminíferos se encuentran en igual etapa de alteración de la espermatogénesis, como se ilustra en la figura 128 en la que vemos tres porciones de tubos seminíferos. El no. 1 y el no. 2 conservan su estructura histológica prácticamente sin alteraciones y con abundantes espermatozoides en su luz, en cambio el no. 3, contiene cerca de la membrana espermatogonias pequeñas, y, en menor número (E_2) escasos espermatoцитos primarios y secundarios (E_1); los espermátides (E_3) se

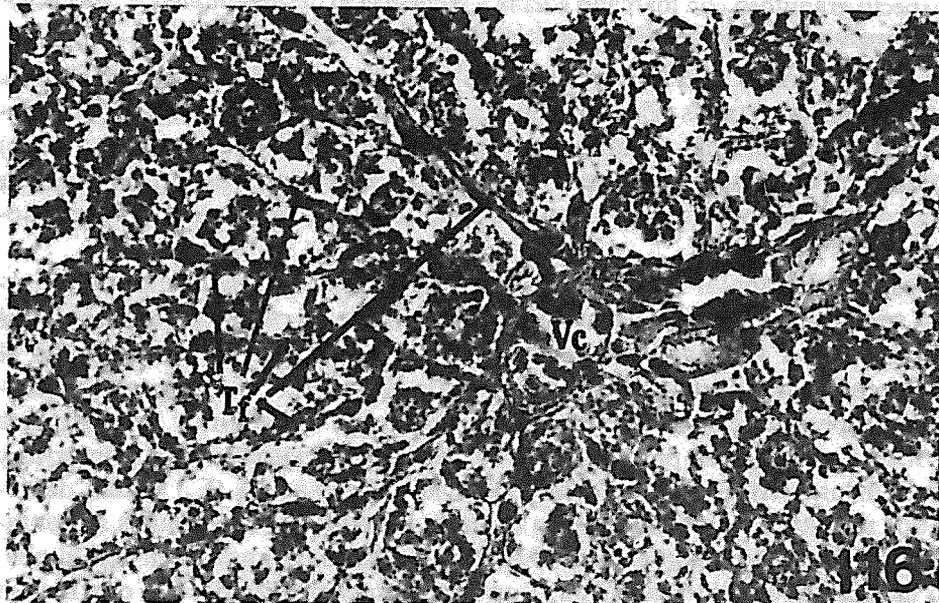


Figura 116. Hígado con tendencia a la fibrosis. A partir de la vena centrolobulillar ha proliferado el tejido conjuntivo (T_f). Método tricrómico de Masson. 100 X.

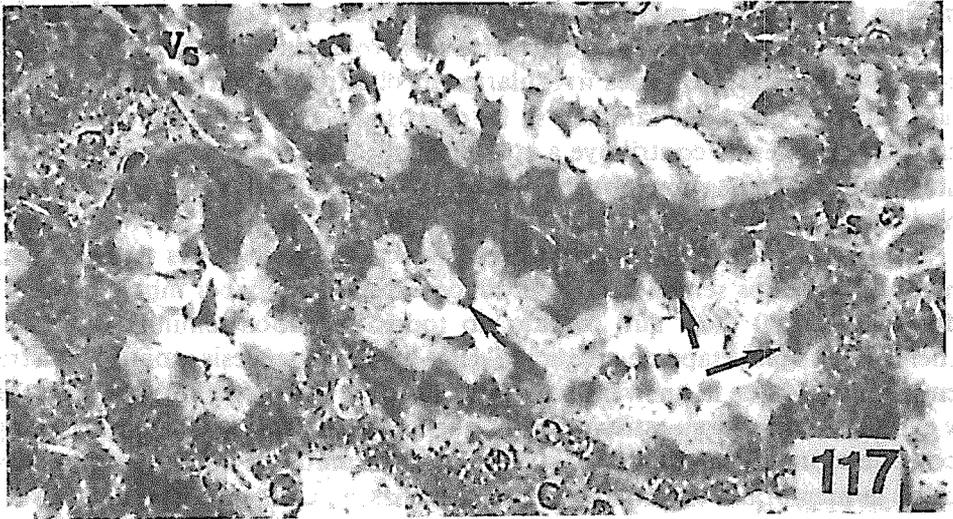


Figura 117. Riñón de rata que ha inhalado 22.5 ml de TINER en 15 días. Las células de los tubos contorneados proximales sufren tumefacción turbia intensa y aspecto granuloso con marcado edema y tendencia al desprendimiento. Hay severa congestión sanguínea. Método tricrómico de Masson. 100 X.

ven en unas zonas y en otros no y la luz del tubo seminífero contiene muy escasos espermatozoides (Z). Las células sustentaculares o de Sertoli (S₁) también están disminuídas en número. Las células intersticiales o de Leydig (C₁) situadas en el espacio que queda entre los tubos seminíferos, productoras de la hormona masculinizante, o testosterona, conservan su tamaño y forma poliédrica.

Después de inhalar 90 ml de TINER en 60 días, la atrofia celular de los tubos seminíferos es muy marcada, por lo que la espermatogénesis está comprometida y en algunos tubos es nula. La figura 129, nos enseña la completa desorganización de las células que intervienen en la espermatogénesis: las espermatogonias (E_g) son muy escasas, su núcleo muy pequeño está atrófico y con intensa picnosis. Son contados los espermatocitos primarios y secundarios y están muy deformes (E₂); las espermátides (E₃) se han deformado, muestran una prominencia hacia la luz tubular. Las células sustentaculares (S₁) también son escasas. Las espermátides (E₃) aparecen con el mismo aspecto que en la figura 128. Los pocos espermatozoides (Z) que hay en la luz del tubo seminífero están deformados, con aspecto lineal y aparentemente en posición rígida (Z). A gran aumento, la figura 130 nos muestra dos espermatozoides, uno con la cabeza curva (N) y aparentes caracteres norma-



Figura 118. Glomérulo renal de una rata que inhaló 45 ml de TINER en 30 días, con intensa congestión de los vasos capilares (V_c) y aumento de la tumefacción turbia y necrosis celular de los tubos contorneados. Método tricrómico de Masson. 100 X.

les, pero fragmentado en la unión del cuerpo con la cola y el otro, (A) con la cabeza lineal que demuestra su franca anormalidad (A). Las células intersticiales o de Leydig disminuyen en número y aumentan su tamaño por edema, después de inhalar 67.5 ml de TINER en 45 días, como se ve en la figura 131. Esta figura corresponde a un tubo seminífero alterado, con pocas espermatogonias atróficas (E_g) escaso número de espermatocitos primarios y secundarios con caracteres anormales (E_c), citoplasma vacuolado con aspecto espumoso. Los espermátides también están vacuolados o tendencia a la autólisis (E_c). Hay ausencia de espermatozoides en la fotografía. En el ángulo superior derecho de la fotografía, fuera del tubo seminífero se ve un cúmulo de células intersticiales o de Leydig hinchadas por edema, con sus núcleos picnóticos y escaso citoplasma (C_i).

Las ratas sacrificadas después de inhalar en 90 días 135 ml de TINER nos demuestran que las células de Leydig o intersticiales se modifican en forma extrema. La figura 132 las revela en distintas etapas: las de la izquierda (C_i) aparecen picnóticas, sin citoplasma y con tendencia a la retracción por atro-

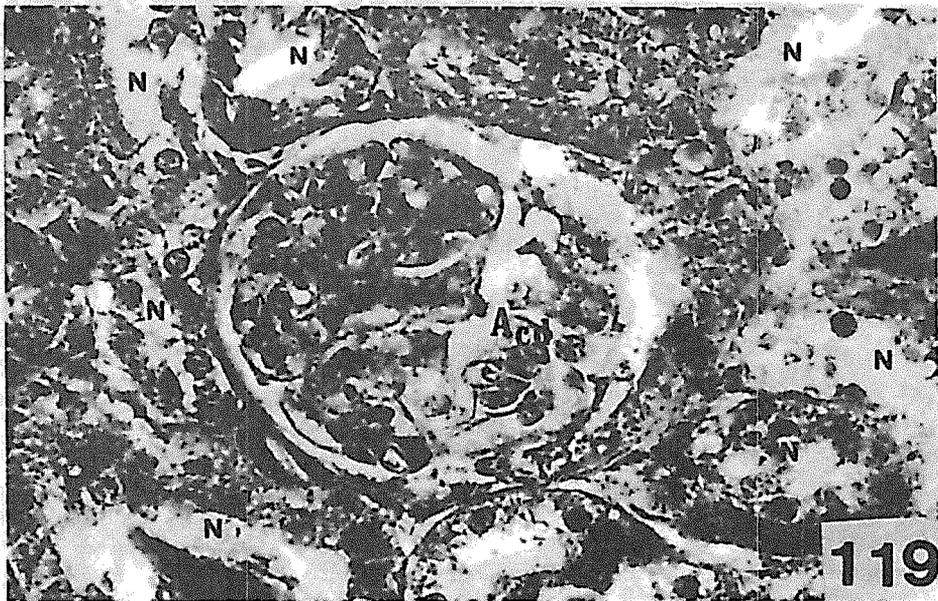


Figura 119. Glomérulo renal de rata que inhaló 67.5 ml de TINER en 45 días, con desaparición necrótica de un asa capilar (*Acd*). Proliferación irregular de la cápsula de Bowman y necrosis difusa de células tubulares (*N*). Método tricrómico de Masson. 100 X.

X 1001 .002

fía y las lado derecho (*C*) en franca necrosis y autólisis, rodeadas por intenso edema intersticial (*E*).

Es importante hacer notar que durante esta etapa del apareamiento con las ratas hembras no se efectuaba, ni por el día en que estaban los animales en observación ni por la noche, ya que al día siguiente se hacía frotis vaginal de la hembra, buscando espermatozoides. Los animales, además de adelgazar, estaban en continua somnolencia, comían poco y se aislaban de sus compañeras de jaula en lugar de formar grupos para dormir, como es lo habitual en las testigos. Dos de las ratas machos que se aparearon con ratas testigos, sus crías fueron anormales, tanto en cuanto a la implantación embrionaria en la pared uterina, pues se produjo reabsorción de dos de los embriones, como por la presencia de infartos placentarios cuyas crías eran pequeñas y murieron en los primero tres días de nacimiento, las cuales serán objeto de estudio microscópico posterior.

El estudio del semen de humanos efectuado en jóvenes que por más de dos años inhalaron TINER en forma crónica y en dosis progresivamente mayor,

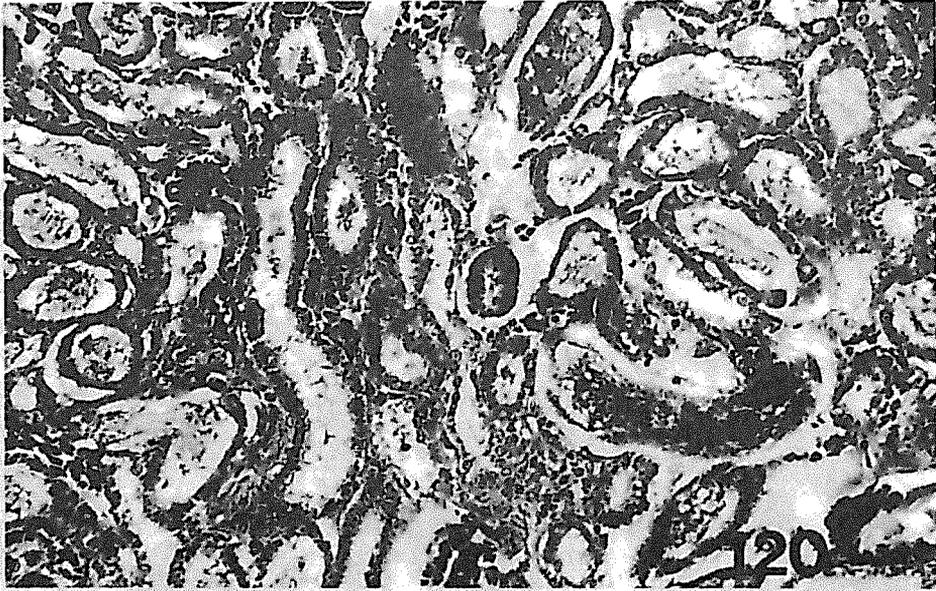


Figura 120. Tubos contorneados del riñón con necrosis de la rata de la figura anterior con abundantes cilindros hemáticos en su luz. Método tricrómico de Masson. 80 X.

demonstró anomalidades en los espermatozoides. La figura 133 demuestra en un dibujo esquematizado los diferentes aspectos y cambios patológicos que presentan los espermatozoides de algunos de ellos.

F. Sistema de Autoinmunidad

Trataremos de explicar en forma sencilla cuáles son los componentes de este sistema, cuál es su función y cómo reacciona durante nuestra investigación, ante la inhalación experimental y crónica de TNER en las ratas. Pero, además, revisando la bibliografía con relación a la toxicología en humanos, encontramos en un gran número de trabajos publicados, una trascendente repercusión sobre el sistema inmunitario, en especial la que se produce por los solventes industriales y las drogas psicotrópicas, teniendo como síntomas comunes, la anemia a veces intensa, leuco y linfopenia, alteraciones en las cifras de plaquetas, en los tiempos de coagulación sanguínea y en la presencia de hemorragias cutáneas o en mucosas.

El sistema de autoinmunidad o autoinmunitario es esencialmente un sistema doble, uno de cuyos elementos está relacionado con la inmunidad en la

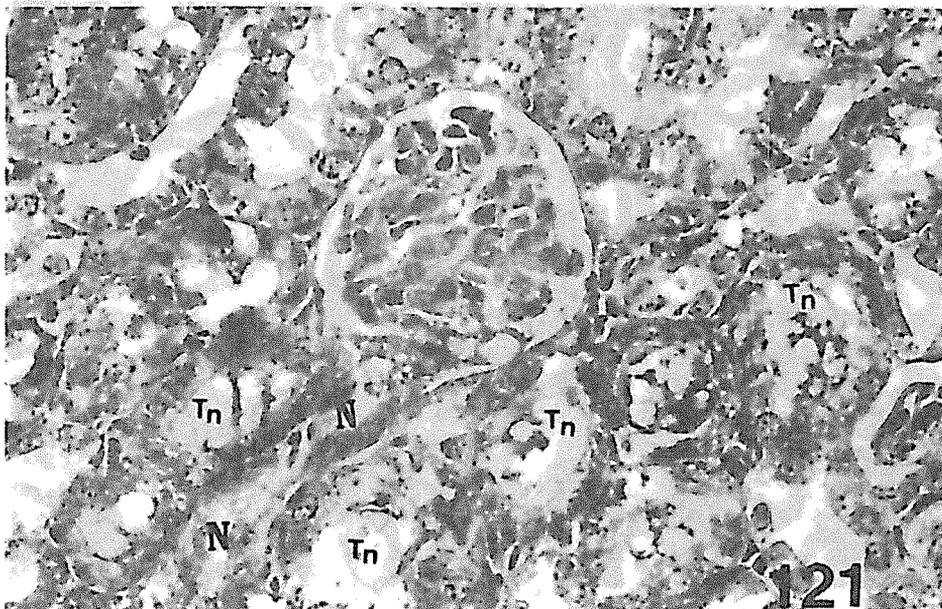


Figura 121. Riñón de rata que ha inhalado 90 ml de TNER en 60 días, con glomerulos disminuidos de tamaño por atrofia; sus asas capilares están colapsadas. Los tubos contorneados proximales muestran necrosis celular (N) y cilindros celulares en su luz (T_n). Método tricrómico de Masson. 100 X.

que intervienen los *linfocitos derivados del timo* (linfocitos T) y el otro elemento consiste en la *producción de anticuerpos*, los cuales son *macromoléculas de inmunoglobulinas*, que circulan en la sangre. En los elementos del tejido reticular de la médula ósea (Aschoff y Kiyono, 1923) se encuentran los progenitores de las células de lo que ellos denominaron *sistema retículoendotelial* y ahora se denomina *sistema autoinmunitario* o de *autoinmunidad*, que origina las células de la *serie mieloide*: para-granulocitos o promielocitos, eritrocitos, megacariocitos y las células de la *serie o línea linfoide*: linfocitos, monocitos, macrófagos, plasmocitos, que secretan anticuerpos contra los antígenos.

Las superficies de las células propias del cuerpo contienen normalmente pequeñas moléculas de proteína, conocidas como antígenos de histocompatibilidad (por ejemplo la b2-microglobulina). Estas generalmente no provocan respuestas inmunes, pero bajo ciertas circunstancias pueden iniciar una reacción, por ejemplo el rechazo de un trasplante. Los antígenos de histocompa-

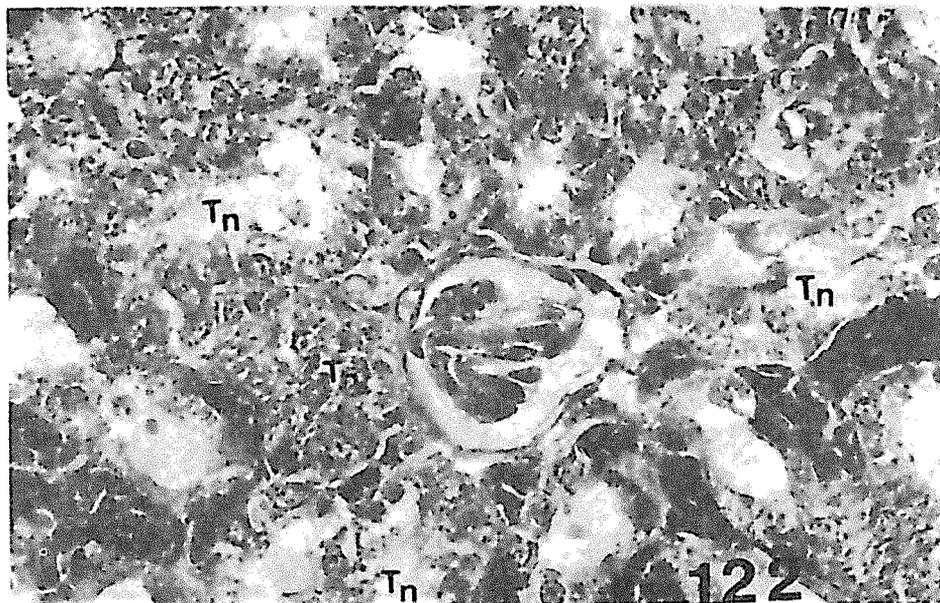


Figura 122. Riñón de rata que inhaló en 75 días 107.5 ml de TINER en el que se ha producido glomeruloesclerosis y esclerosis irregular de la cápsula de Bowmann. Tubos contorneados con necrosis celular (T_n) y marcada dilatación de capilares sanguíneos. Método tricómico de Masson. 100 X.

tibilidad que están localizados en sitios aislados de los elementos del sistema inmunitario, pueden funcionar como autoantígenos cuando se destruye la barrera entre las células aisladas y el torrente sanguíneo.

Los antígenos localizados en la superficie de las células brindan sitios de unión para los anticuerpos. Los que están en la membrana plasmática de los eritrocitos identifican a estas células como miembros de uno de los grupos sanguíneos. Hay un sinnúmero de antígenos extraños con diferentes especificidades moleculares, cada uno de los cuales requiere un antagonista específico para convertirlo en inofensivo. Los linfocitos del sistema inmunitario llevan la información genética necesaria para la producción de anticuerpos para todos y cada uno de los antígenos (inmunidad).

Los anticuerpos son macromoléculas de la proteína inmunoglobulina formada por células derivadas de los linfocitos: monocitos, macrófagos y células plasmáticas. Estas inmunoglobulinas circulan en el plasma como anticuerpos humorales y se unen a los receptores de superficie de ciertos linfocitos. Se han encontrado varias clases de inmunoglobulinas, de las cuales, para

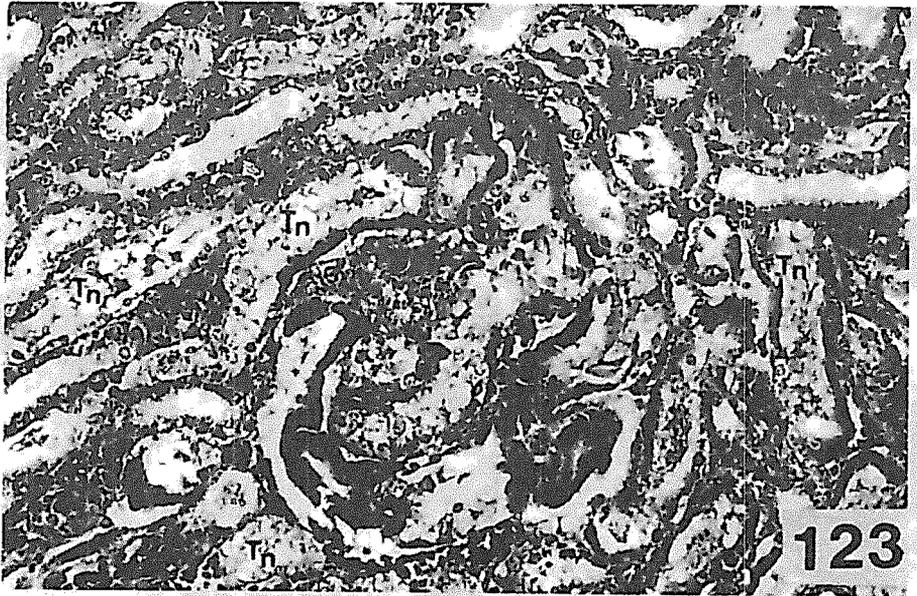


Figura 123. Porción medular del riñón de rata después de inhalar 135 ml de TINER en 90 días, muy alterada por las numerosas hemorragias difusas intersticiales y tubulares con necrosis celular (T_n) y cilindros hemáticos. Método tricrómico de Masson. 80 X.

abreviar, sólo mencionaremos aquí a tres. La *inmunoglobulina M* (I_gM), que se une con los antígenos durante una respuesta inmune inicial y es el primer anticuerpo que forma el recién nacido. La *inmunoglobulina G* (I_gG), una macromolécula más pequeña, es la principal arma de defensa en la respuesta inmune retardada; está disponible después de que las células del sistema inmune han sido activadas para iniciar una “producción masiva”. La *inmunoglobulina A* (I_gA), secretada por los plasmocitos en el tejido conjuntivo submucoso del tracto alimenticio, pasando hacia la luz, para reaccionar allí con antígenos.

El plasma de los humanos adultos contiene anticuerpos humorales capaces de unirse inmediatamente con varios antígenos. Esto ocurre durante la respuesta inmunológica inicial; sin embargo, los anticuerpos no preexisten en suficiente cantidad o diversidad en el plasma como para unirse con todos y cada uno de los antígenos que pueden aparecer. Ellos deben formarse cuando se requieran y parece que ésto se efectúa mediante la selección clonal,



Figura 124. Ovario de rata testigo con cuatro cuerpos amarillos en reabsorción (Ca) y tres folículos de Graaf en maduración (asteriscos), uno de ellos con un óvulo con caracteres normales. Método tricrómico de Masson. 30 X.

cuando se estimulan con un antígeno a los linfocitos, estos pueden dividirse y formar nuevas células llamadas *clonas* o células hijas, de mayor tamaño y con más citoplasma denominados monocitos de tipo macrofágico, capaces de secretar el anticuerpo específico.

Las células específicas, ya comprometidas en producir un anticuerpo determinado, son estimuladas por los antígenos invasores. Cada célula secreta un anticuerpo específico. El estímulo de la división celular y de la síntesis de la inmunoglobulina prosigue la interacción entre el antígeno y la célula. Los anticuerpos producidos por cada una de las células que proliferan en la *clona* (monocitos, macrófagos) son idénticos a los producidos por las que se encuentran con el antígeno invasor.

El cuerpo es capaz de responder a más antígenos de aquellos a que podría estar expuesto. La información genética está disponible para la síntesis de un gran número de moléculas de inmunoglobulina con sitios de unión específicos, no todas pueden detectarse en la sangre. Un gran número de sus linfocitos pequeños son *inmunocompetentes* (son las células que se han convertido y capaces de "reconocer" un antígeno y ser influenciados por él; esto

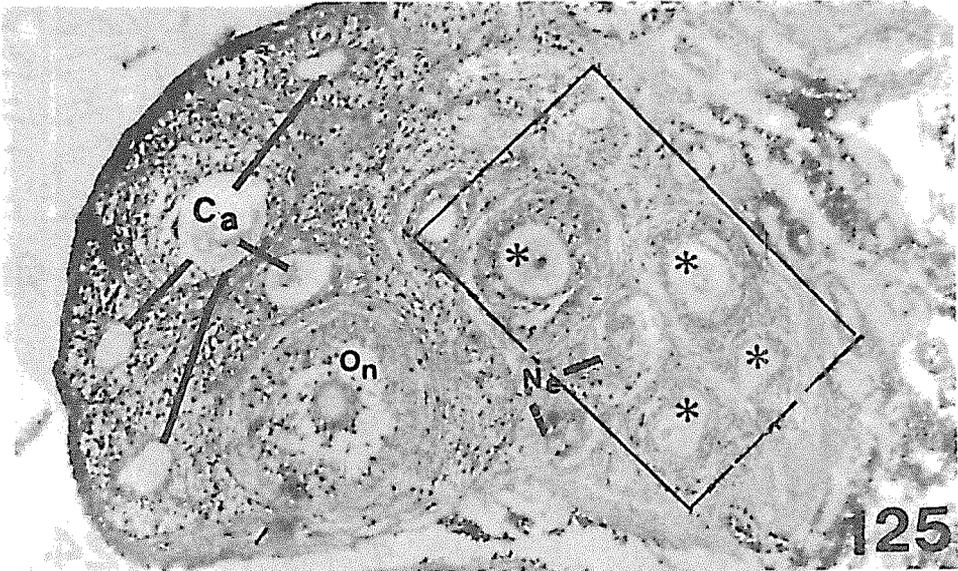


Figura 125. Ovario de rata después de inhalar 45 ml de TINER en 30 días, reducido a la mitad de su tamaño. Los folículos son pequeños y están en etapas desiguales de maduración. Dos de ellos están necrosados (*Ne*). Los óvulos son anormales. Sólo uno (*On*) es aparentemente normal. Los cuerpos amarillos (*Ca*) están en distintas etapas de reabsorción y varios presentan cavidades quísticas. Método tricrómico de Masson. 30 X.

es, pueden responder a un estímulo inductivo en su medio ambiente). Estos linfocitos incompetentes pueden transformarse en células secretoras de anticuerpos, que producen un anticuerpo específico por célula. La mayoría de los linfocitos inmuno-competentes circulan mientras espera al antígeno invasor, el cual puede no aparecer jamás, pero “está en espera permanente”.

Cuando un linfocito pequeño se pone en contacto con un antígeno específico y lo “reconoce”, el linfocito se agranda, aumenta la cantidad de citoplasma, se torna más basófilo por el aumento de sus ribosomas. A estas células se les llamó en una época “pirinofílicas”, pues se tiñen fácilmente con el colorante pironina, se transforman en células plasmáticas o plasmocitos.

El sistema inmunitario o de autoinmunidad, contiene células que pueden unirse con el anticuerpo y células que secretan anticuerpos (fácilmente fluorescentes). Los sitios de unión a los que se adhieren los complejos antígenos-anticuerpos se demuestran en linfocitos de los ganglios linfáticos

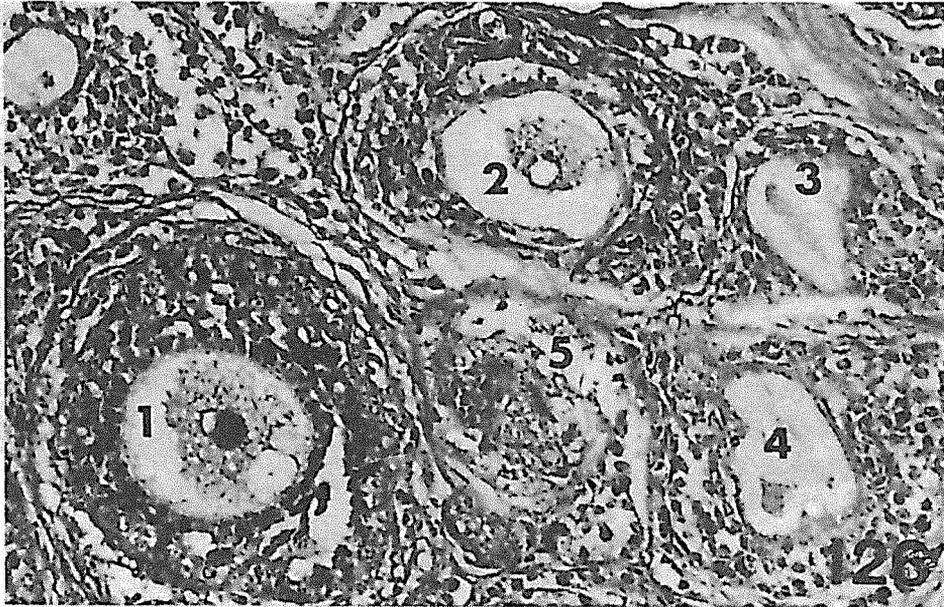


Figura 126. Mayor aumento de una porción de la figura anterior. Los folículos y los óvulos están deformados (1); el (2) sólo contiene la membrana nuclear; el (3) y el (4), están desintegrados por autólisis y el folículo (5) está en necrosis. Método tricrómico de Masson. 90 X.

del ratón, pero no en los linfocitos del timo del ratón (Trainin, N., 1974; Windle, W.F., 1977).

Se han utilizado marcadores con isótopos para identificar los dos tipos de linfocitos pequeños. Los derivados de las células de la médula ósea (linfocitos B) se acumulan en el tejido linfático difuso, en los folículos de los ganglios linfáticos, en el bazo y en las placas de Peyer del intestino delgado. Por otra parte, las regiones corticales profundas de los ganglios linfáticos y la pulpa blanca periarteriolar del bazo son sitios de acumulación de linfocitos pequeños "derivados" del timo (linfocitos T).

La producción de anticuerpos comienza después del nacimiento, cuando los antígenos se encuentran con las células apropiadas, primero las situadas en la submucosa. La sangre de los infantes recién nacidos contiene anticuerpos humorales producidos por la madre y que han pasado a través de la placenta. Esto proporciona una inmunidad pasiva hasta que el recién nacido logre que su sistema inmunitario funcione normalmente.

Los otros componentes del sistema dual, es decir, la inmunidad mediada



Figura 127. Ovario de rata con su estructura muy deformada después de inhalar 90 ml de TNER en 60 días. El folículo, mal constituido presenta un óvulo en desintegración. La cápsula ovárica está engrosada y fibrosa. También hay fibrosis intersticial. Método tricrómico de Masson. 90 X.

por células puede demostrarse mejor con el fenómeno de rechazo a los injertos o trasplantes. El éxito al trasplante de tejidos y de órganos depende de que se encuentre el sistema para prevenir que los linfocitos derivados del timo en el individuo receptor interfiera con la aceptación del tejido extraño.

A veces ocurre una disfunción del sistema inmunitario. Un fenómeno autoinmune aparece cuando el cuerpo forma sus defensas en contra de sí mismo. Esto puede tener consecuencias trágicas que ahora pueden evitarse puesto que hay un mejor entendimiento de las complejidades del sistema inmunitario. Un ejemplo de este caso es la conquista, relativamente reciente de la terrible enfermedad hemolítica del Rh del feto humano y del recién nacido, que ocurre cuando los eritrocitos de un feto Rh positivo cruzan la barrera placentaria e inducen una respuesta inmune en una madre Rh negativo. Los anticuerpo anti-Rh secretados por ella atraviesan la placenta, llegan a los fetos de embarazos posteriores y destruyen sus eritrocitos. Ahora se dispone de una vacuna efectiva Rh (la fracción 7S de la gama-globulina) para administrarla a las mujeres antes de que se sensibilicen con el factor Rh del producto.

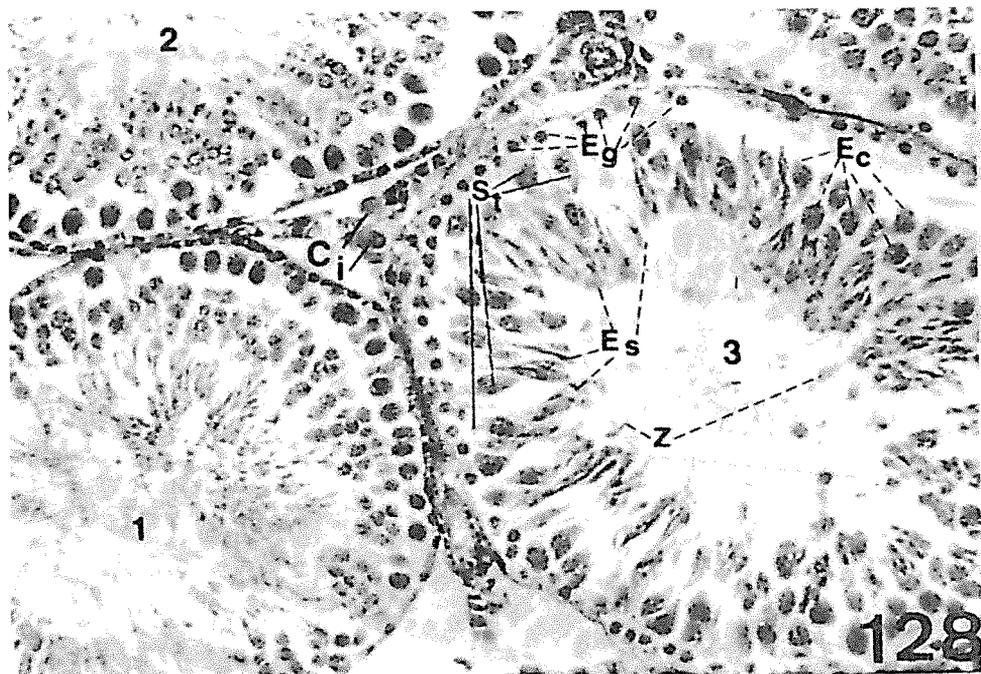


Figura 128. Testículo de rata que inhaló 45 ml de TINER en 30 días. Los tubos seminíferos (1 y 2) están casi normales; el 3 contiene espermatogonias pequeñas y en menor número (*E_g*); escasos espermatocitos (*E_c*), espermátides (*E_s*) y espermatozoides en la luz (*z*) y células de Sertoli (*S_t*). Las células de Leydig (*C_i*) están sin lesiones. Método tricrómico de Masson. 90 X.

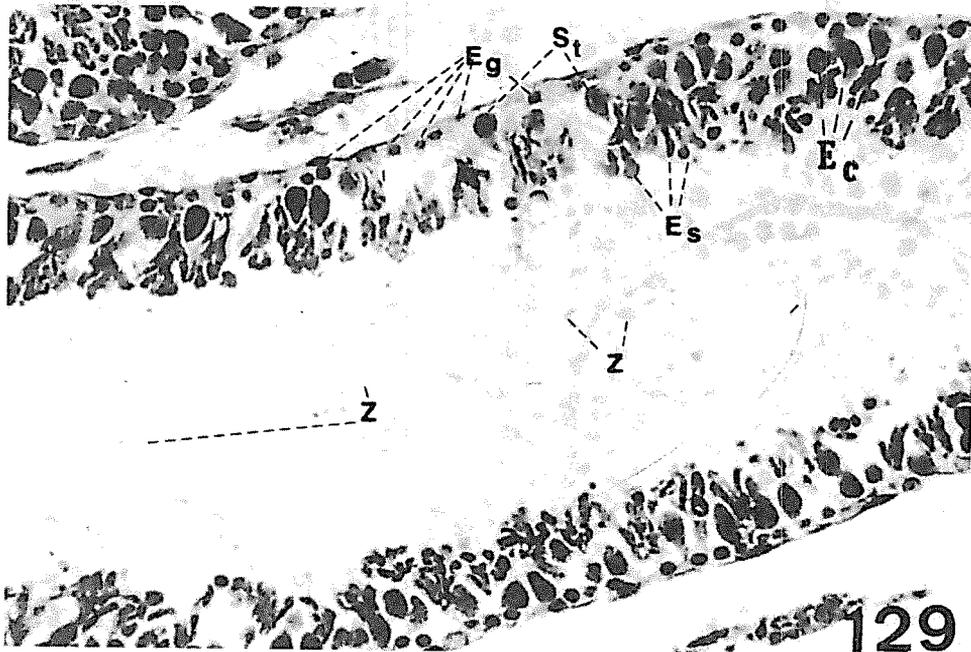
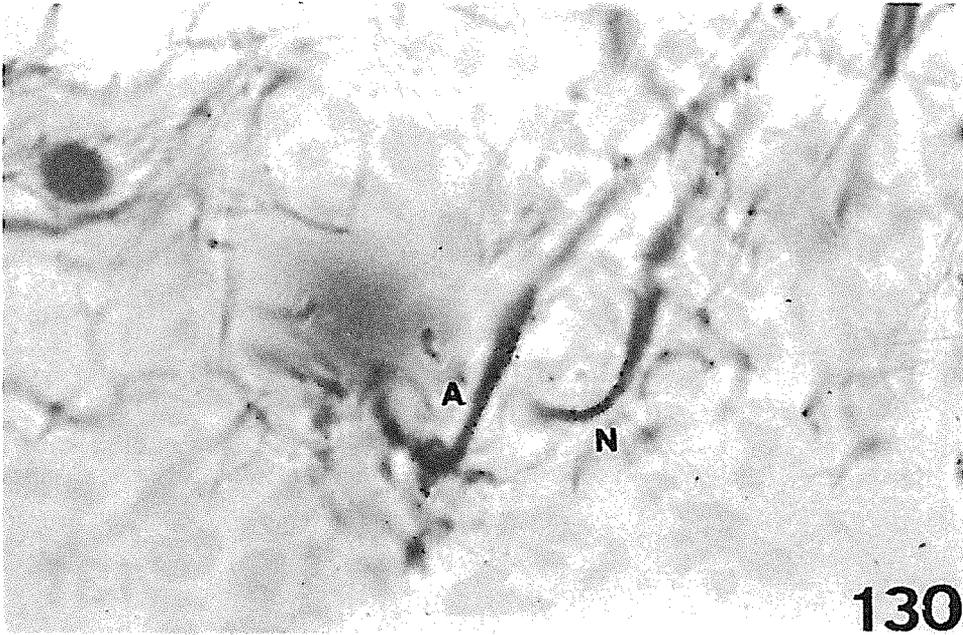


Figura 129. Conducto seminífero testicular de una rata que inhaló 90 ml de TINER en 60 días, con atrofia celular muy marcada a nivel de espermatogonias (E_g); espermatocitos deformes (E_c); espermátides escasos y deformes (E_s), igual las células de Sertoli (S_t) y los espermatozoides (Z). Método tricrómico de Masson. 90 X.



130

Figura 130. Dos espermatozoides de la rata de la figura anterior. Con *N* se marca a un espermatozoide normal con su cabeza curva; con *A*, un espermatozoide anormal, recto y desigualmente engrosado a nivel de su cabeza. Método tricrómico de Masson. 500 X.

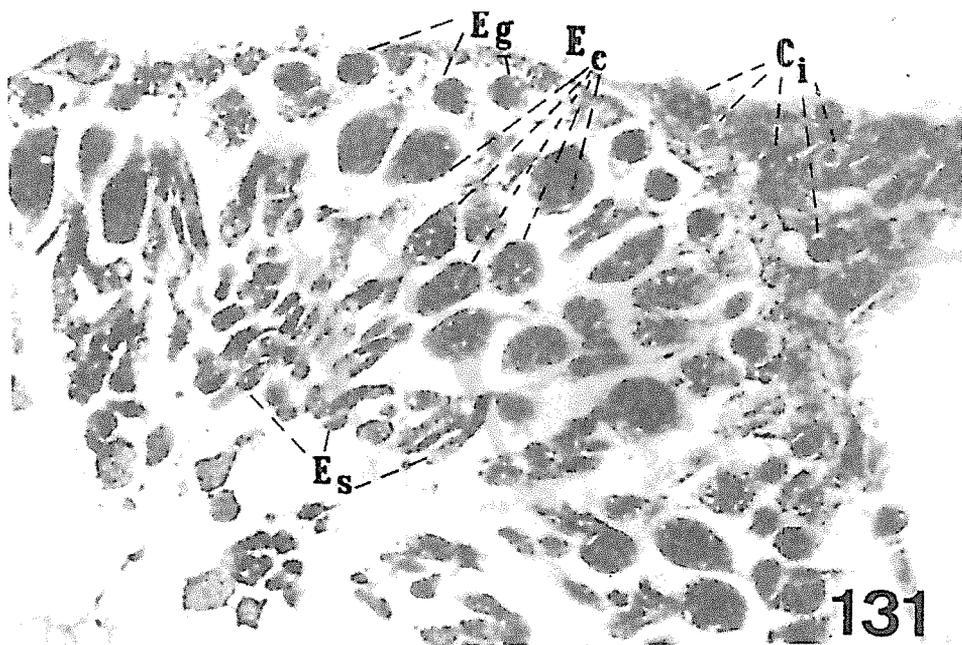
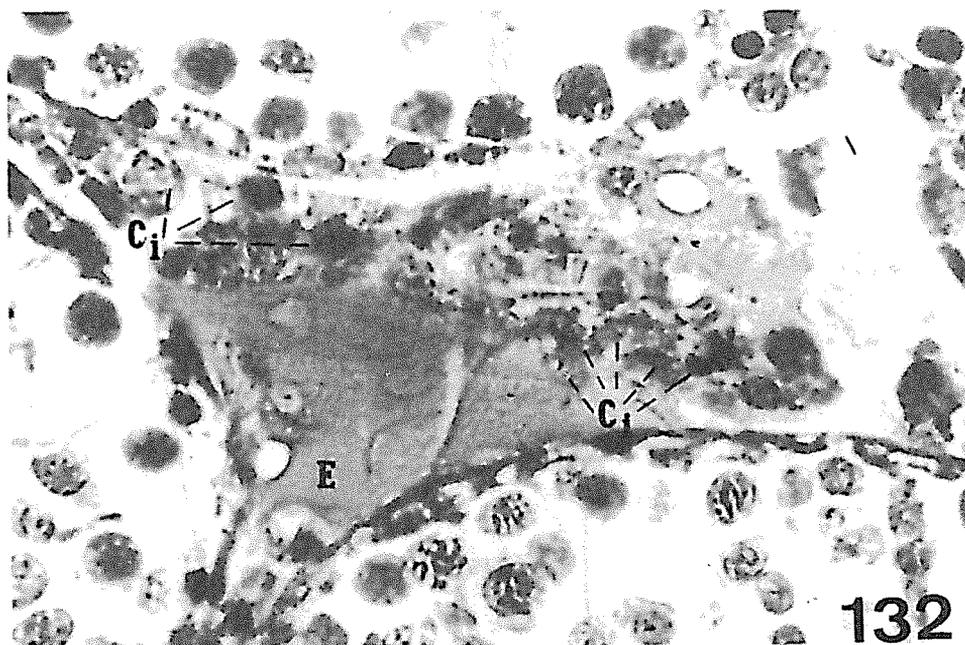


Figura 131. Testículo de rata que inhaló 67.5 ml de TINER en 45 días, con las células intersticiales o de Leydig edematosas y en menor número (*C_i*). El tubo seminífero contiene escasas espermatogonias atróficas (*E_g*) así como los espermatocitos (*E_c*). Las espermatídes (*E_s*) están vacuoladas y tienden a la autólisis. Método tricrómico de Masson. 150 X.

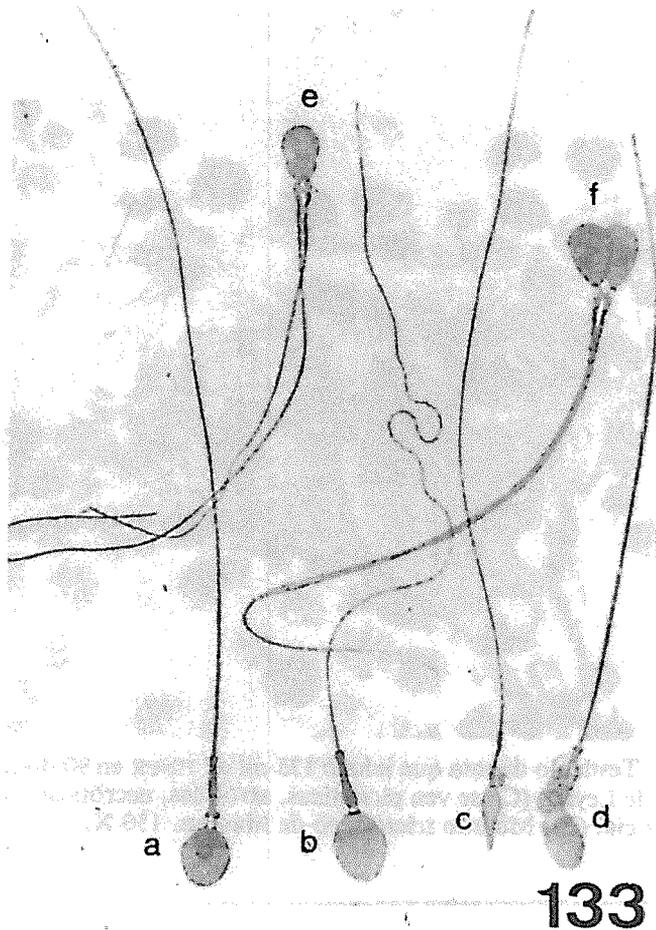


132

Figura 132. Testículo de rata que inhaló 135 ml de TNER en 90 días. Las células intersticiales o de Leydig (*C_i*) se ven picnóticas, atróficas, necróticas o en autólisis con edema intersticial (*E*). Método tricrómico de Masson. 150 X.

EST

Los cambios en el testículo de la rata que inhaló 135 ml de TNER en 90 días se ven en la figura 132. Las células intersticiales o de Leydig (*C_i*) se ven picnóticas, atróficas, necróticas o en autólisis con edema intersticial (*E*). Método tricrómico de Masson. 150 X.



133

Figura 133. Dibujo esquemático con distintos aspectos de espermatozoides humanos deformados que inhalaron crónicamente TINER.

Desde hace pocos años, las enfermedades de inmunodeficiencia se están curando con terapia de reemplazo. Las células óseas pueden aspirarse de un donador compatible e implantarlas en un receptor inmunodeficiente (como en las leucemias). Esta técnica, todavía en sus primeros estados de desarrollo, proporciona grandes esperanzas a muchos pacientes a quienes tales enfermedades pueden conducir a una muerte temprana.

Pero en el caso de la inhalación de solventes industriales, entre ellos el TINER y de otros fármacos o sustancias tóxicas, el problema terapéutico es más complejo debido a que, como veremos en los párrafos siguientes, el TINER se distribuye a todo el organismo, en el que se encuentran también los ganglios linfáticos, el bazo y la médula ósea cuyas células muy inmaduras como también lo son las de las gonadas, sufren destrucción de manera intensa y precoz y son difícilmente repuestas y cada vez con mayor dificultad, al hacerse la inhalación o intoxicación en forma crónica y con dosis aumentadas, las lesiones son irreversibles.

En la actualidad, el problema del *Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida o SIDA*, presenta un reto para el estudio minucioso de las causas y lesiones que producen la alteración con deficiencia y hasta su destrucción, de este sistema inmunitario.

Nosotros suponemos que al ser alterado y casi destruido el sistema inmunitario por los solventes industriales y por *otras drogas tóxicas*, las defensas orgánicas disminuyen y el individuo es fácil presa de infecciones agregadas (tuberculosis, virus, etc.). Pero, si además se agrega la lesión (hasta su destrucción) de las células gonadales, (las *intersticiales o de Leydig*, productoras de la *testosterona*) el individuo masculino se feminiza, se hace homosexual en la mayoría de los casos, lo cual favorecería la infección viral, con la consecuente aparición del *Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida o SIDA*.

Lesiones microscópicas

Ganglios linfáticos. Los ganglios linfáticos de las ratas que inhalaron en forma experimental y crónica del TINER, muestran alteraciones evidentes a partir de la inhalación de 45 ml de TINER (1.5 ml diarios) en 30 días. La figura 134 exhibe panorámicamente la estructura del ganglio linfático modificada: el seno marginal o capsular y los senos medulares no se definen, pues aparecen ocupados en forma irregular por mayor número de linfocitos, lo que determina una mayor condensación linfocitaria en los cordones medulares. Esta modificación estructural seguramente es debida a que han aumentado (probablemente por compensación), el número de folículos linfáticos, los

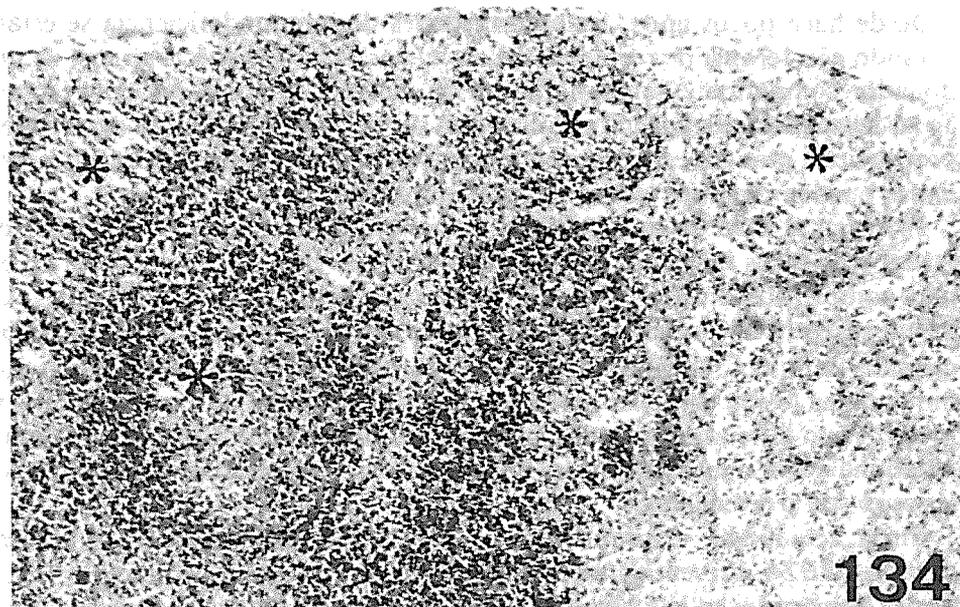


Figura 134. Imagen panorámica de un ganglio linfático de rata, después de inhalar 45 ml de TNER en 30 días. Han perdido su definición los senos marginal y los medulares. Existe aumento de los folículos linfáticos que presentan gran centro germinativo y ocupan tanto la porción cortical como la medular (asteriscos). Método tricrómico de Masson. 40 X.

que ocupan no sólo la porción cortical del ganglio, sino que además se han desarrollado en la parte profunda (estrellas en la foto), con grandes centros germinativos donde sus células linfoblásticas están en su mayoría en división mitótica, dando origen a linfocitos (Costero, 1946).

La figura 135 obtenida de un ganglio linfático de la rata sacrificada después de inhalar 90 ml de TNER en 60 días, nos muestra que el seno marginal sigue ocupado por linfocitos; los folículos linfáticos subcapsulares o corticales disminuyen de tamaño, así como también su centro germinativo (estrella en la foto); las células linfoblásticas son escasas y no se ven en ellas divisiones mitóticas. Aunque en el seno marginal y en los senos medulares hay abundantes linfocitos, muchos de ellos se agrupan en densos o irregulares cúmulos que tienden a la picnosis. Podemos decir que estamos en la *etapa dos* de la adenopatía y que se trata de una hiperplasia linfocítica compensadora o adenopatía linfocítica.

La figura 136, tomada a mayor aumento, obtenida del ganglio linfático de una rata que inhaló 135 ml de TINER en 90 días, nos enseña en una *tercera etapa* del proceso, la marcada disminución que ha sufrido en su tamaño el folículo linfático y la pobreza celular de su centro germinativo, sin mitosis de las células linfoblásticas (Lb). Varios de los linfocitos de la porción marginal del folículo están en necrobiosis (N).

Bazo. Las lesiones esplénicas se hacen evidentes en la rata después de inhalar en 30 días, 45 ml de TINER. En la microfotografía panorámica de la figura 137, se observa una disminución de los folículos linfáticos; en estos cuatro folículos podemos observarlos con aparentes caracteres normales; sin embargo, ya se puede observar en el parénquima esplénico una mayor visibilidad de las células reticulares y la presencia de congestión sanguínea y hemorragias focales (H) y difusas.

Una imagen a mayor aumento de la porción reticular en la pulpa blanca del bazo, se ilustra en la figura 138 (también después de 30 días de inhala-

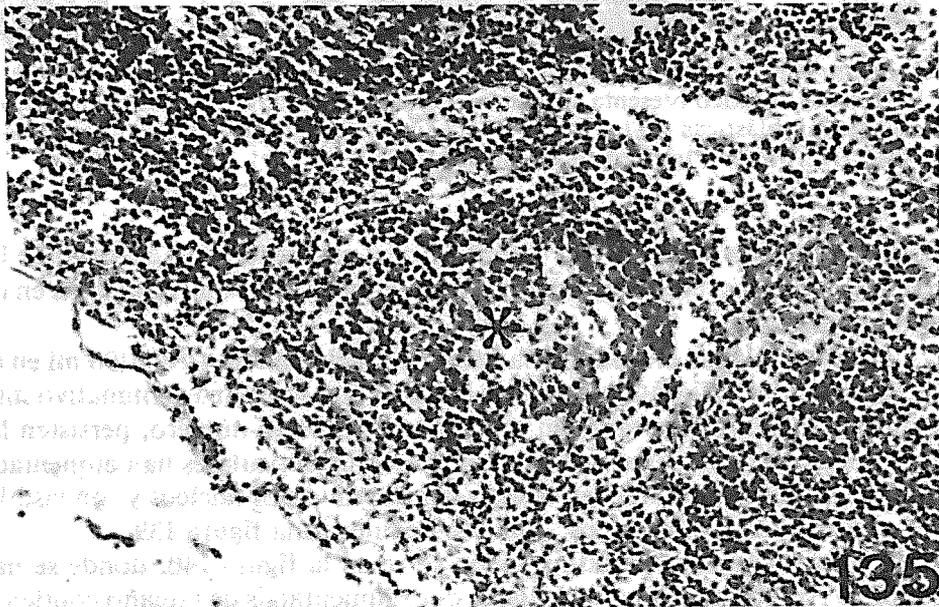


Figura 135. Ganglio linfático con hiperplasia linfoide de una rata que inhaló 90 ml de TINER en 60 días. El folículo linfático se define mal, disminuye de tamaño y se reduce el centro germinativo (asterisco). Los senos marginal y medulares contienen abundantes linfocitos agrupados en cúmulos irregulares. Método tricrómico de Masson. 80 X.

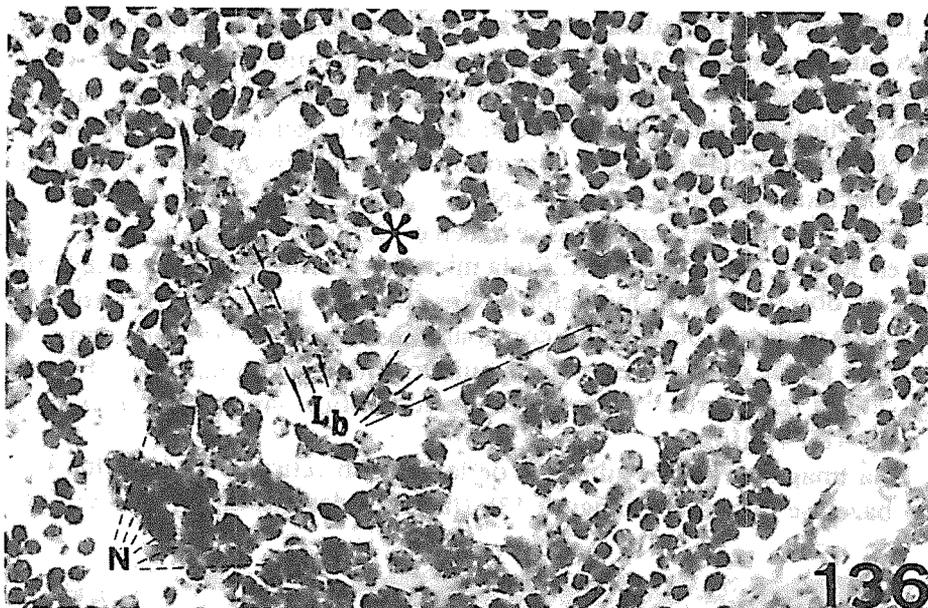


Figura 136. Ganglio linfático de rata que inhaló en 90 días 135 ml de TINER. El folículo linfático presenta su centro germinativo sin mitosis (asterisco) de las células linfoblásticas (*L_b*) y varios de sus linfocitos marginales están en necrosis (*N*). Método tricrómico de Masson. 150 X.

ción). Se observa una pobreza de linfocitos y un predominio excesivo de las células reticulares, con hipertrofia e hiperplasia, entre las que hay varias en división mitótica (*m*).

Conforme avanza el tiempo y la dosis de inhalación de TINER (90 ml en 60 días), los folículos linfáticos son más escasos, con su centro germinativo muy pequeño; los linfocitos también están disminuídos en número, persisten las hemorragias intersticiales y en cambio las células reticulares han aumentado en número y tamaño; muchas de ellas contienen varios núcleos y son visibles aún a aumentos panorámicos, como lo demuestra la figura 139.

Un mayor aumento de esta porción se ve en la figura 140, donde se han marcado con *R*, las células reticulares que, aumentadas de tamaño contienen varios núcleos (células gigantes); otras muchas mononucleadas también han aumentado su tamaño. Pasados 90 días de inhalación en los que se han administrado 135 ml, la pulpa esplénica contiene numerosas células reticulares de gran tamaño, con varios núcleos polimorfos que recuerdan los megacarioci-

tos de la médula ósea, posiblemente sean un sustituto de ellos, ya que, como veremos en el siguiente apartado, los megacariocitos casi han desaparecido en la médula ósea. También hemos pensado que existe una posible deformación preneoplásica de las células reticulares, ya que se parecen a las células de Sternberg del linfoma de Hodgkin humano; para estas fechas aún se ven numerosos linfocitos mezclados con hematíes en la pulpa esplénica, como se ilustra en la figura 141.

Al inhalar 157.5 ml de TNER en 105 días, la figura 142 nos demuestra a gran aumento, que disminuye considerablemente el número de linfocitos (también han desaparecido los folículos linfáticos), continúa produciéndose congestión con hemorragias intersticiales y pequeños focos de necrosis intersticial (N). Además, las células reticulares tienen tamaño mayor y sus núcleos son desiguales en forma y tamaño. El número de las células multinucleadas es aún mayor.

Médula ósea. Componente importante del sistema a nivel del tejido mieloide o médula roja, cuya función consiste en formar los elementos

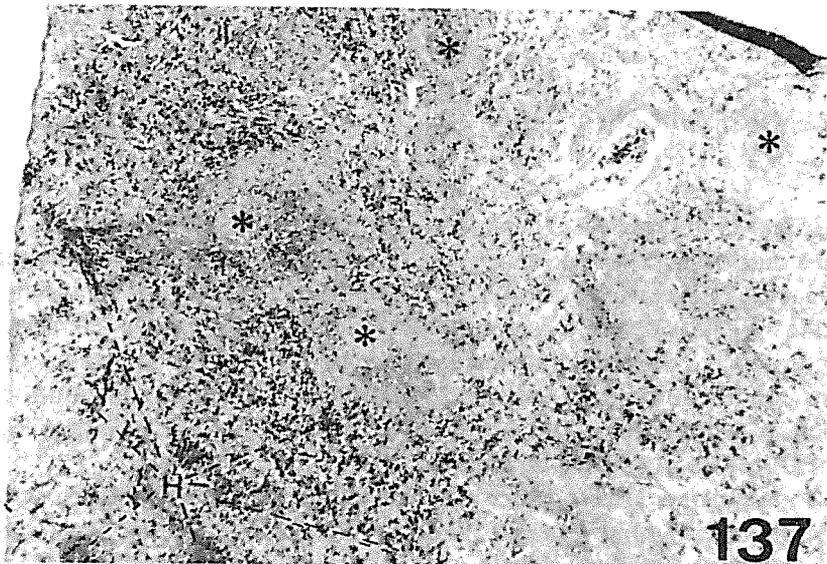
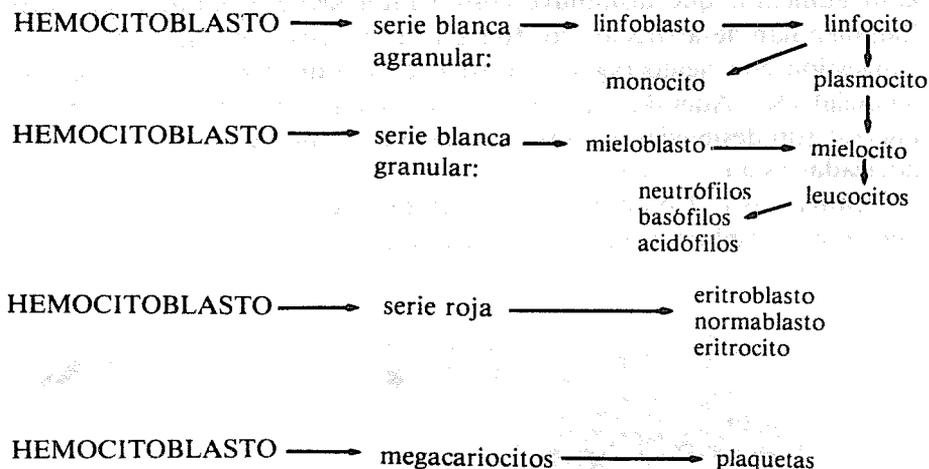


Figura 137. Imagen panorámica del bazo de rata que inhaló 45 ml de TNER en 30 días. Los folículos linfáticos aparentemente son normales (asteriscos), pero hay mayor visibilidad de las células reticulares, congestión y hemorragias difusas (H). Método tricrómico de Masson. 20 X.

sanguíneos (hemopoyesis), no ha sido estudiada por nosotros en frotis, sino en cortes histológicos obtenidos de las vértebras dorsales previamente decalcificadas e incluidas en parafina.

Recordemos en forma breve, simplificada y esquemática los elementos que derivan del HEMOCITOBLASTO, la célula precursora en la médula ósea roja:



Durante la inhalación experimental crónica de TNER en las ratas, la médula ósea modifica en forma importante su estructura y componentes celulares. La figura 143 nos muestra un área de médula ósea después de inhalar en 30 días 45 ml de TNER. Aún pueden identificarse varios elementos con características celulares prácticamente dentro de límites normales, que marcamos con los números: 1. *hemocitoblastos*; 2. linfoblastos; 3. monocitos; 4. linfocitos; 5. mieloblasto; 6. mielocito; 7. leucocito; 8. eritroblasto; 9. megacariocito (entre dos vasos sinusoides, VS).

Si comparamos la fotografía anterior con la figura 144, correspondiente a la médula ósea de una rata que inhaló 90 ml de TNER en 60 días, vemos que han disminuído los hemocitoblastos, así como las demás células a las que dan origen; además, son difíciles de identificar los demás elementos, a pesar de que el tejido medular se ha hecho más pobre en células. Observamos un cúmulo de eritrocitos (9) y a un megacariocito (10) de pequeño tamaño y deformado, rodeado por un vaso sinusoides (Vs).

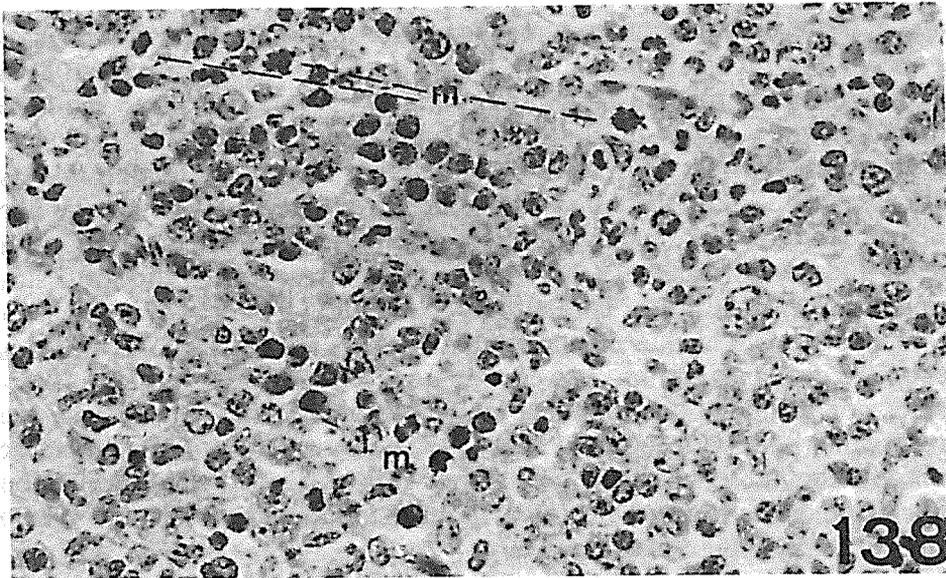


Figura 138. Un aumento mayor de la figura anterior comprueba la pobreza de linfocitos y predominio excesivo de células reticulares en la pulpa esplénica, muchas de ellas están en división mitótica (*m*). Método tricrómico de Masson. 100 X.

En una tapa más avanzada, después de inhalar 135 ml de TINER en 90 días, la médula ósea de la figura 145, nos revela varios hechos importantes: *a*) la mayoría de los elementos celulares que existen son formas jóvenes de tipo “blástico”, lo que nos indica una falta de madurez celular, que pasan así a la sangre; *b*) los pocos elementos maduros más teñidos corresponden en su mayor parte a linfocitos y los más grises, redondeados, pero con núcleo a normoblastos (flechas) y *c*) hay abundantes megacariocitos (*10*), la mayor parte de ellos de pequeño tamaño situados junto a vasos sinusoides unos y otros distribuidos irregularmente. Pensamos que el aumento de megacariocitos, junto con las células multinucleadas presentes en el bazo, tienden a compensar la producción de plaquetas por posible existencia de mala coagulación sanguínea. Además se ven tres pequeños fragmentos de trabéculas óseas (*h*).

G. Glándulas Endocrinas

Las glándulas endocrinas, unidas al sistema nervioso regulan las funciones corporales. Ambas responden a cambios, tanto del medio ambiente interno

como del externo y transmiten a prácticamente todos los tejidos, los mensajes apropiados de una región a otra. Mientras que el sistema nervioso lleva estos mensajes de manera casi instantánea, el sistema endocrino los lleva más lentamente a través de la corriente sanguínea.

Las células del sistema endocrino secretan hormonas o sustancias químicas que a veces se vierten en forma directa a los tejidos intersticiales que rodean a las glándulas que las elaboran, pero generalmente pasan en forma directa a los vasos capilares (casi siempre sinusoides) que las rodean. Estas hormonas se encuentran en la sangre en cantidades variables y se utilizan en los tejidos a medida que circulan; actúan de preferencia en los órganos específicos que las necesitan, aún cuando no afectan a todos indiscriminadamente; por lo tanto, una glándula endocrina puede estar relacionada con otro órgano, endocrino o no, al cual sirve como regulador. La cantidad de hormona circulante se puede regular por influencia de retroalimentación proveniente de los órganos efectores, lo mismo que por estímulos del medio ambiente a través del sistema nervioso.

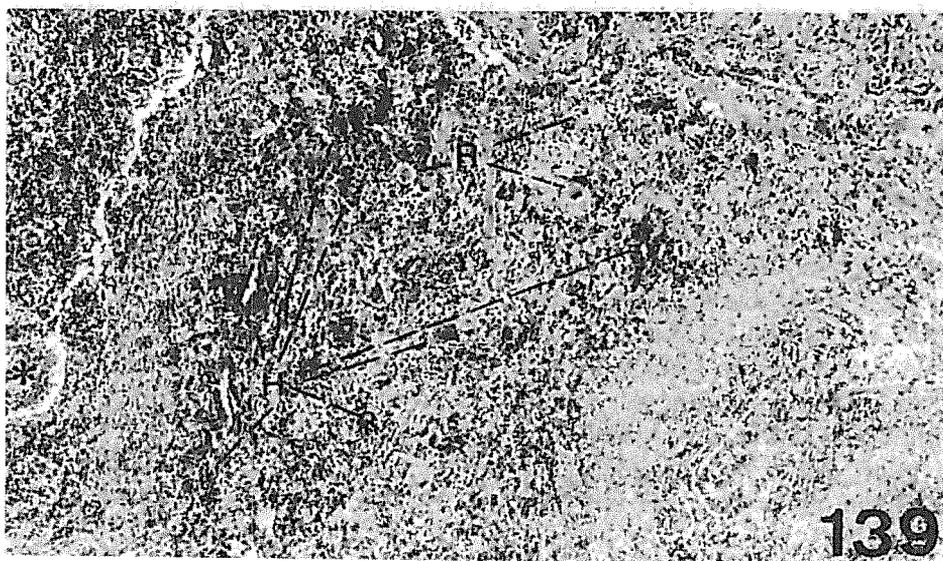


Figura 139. Bazo de rata después de inhalar 60 ml de TINER en 90 días. Hay escasos folículos linfáticos (asteriscos) con centro germinativo pequeño, pocos linfocitos y abundantes células reticulares de gran tamaño, algunas multinucleadas (R). Aparecen hemorragias intersticiales difusas (H). Método tricrómico de Mason. 40 X.

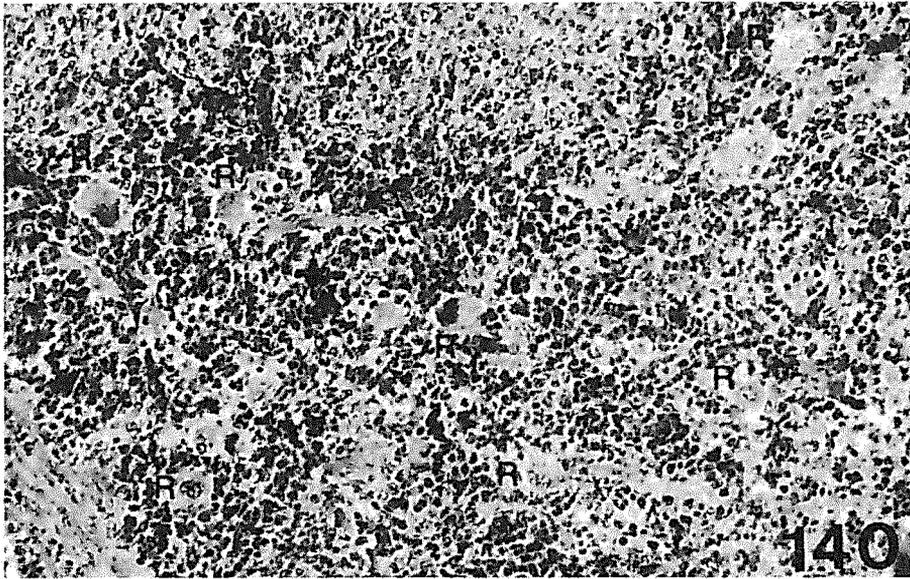


Figura 140. Mayor aumento de una zona de la figura anterior con las células reticulares gigantes y multinucleadas (*R*). Método tricrómico de Masson. 80 X.

Existen tres categorías principales de hormonas: una la secretada por las células glandulares como respuesta a estímulos químicos, es decir, de otra hormona; otra es la hormona secretada por las células glandulares como respuesta a impulsos nerviosos (como en la médula suprarrenal); la tercera es secretada por las células nerviosas (como las elaboradoras de catecolaminas, serotonina, etc. en el hipotálamo).

Varias formas de actividad se regulan con hormonas. Por ejemplo, el estímulo o inhibición de la contracción del músculo liso, las funciones metabólicas, el crecimiento y el desarrollo. Las respuestas a algunas hormonas son rápidas. Otras, como la del crecimiento, producen un control prolongado o continuo sobre diferentes tejidos.

El estímulo hormonal del receptor se efectúa en el sitio del receptor específico mediante ciertos nucleótidos, como la adenosina 3', 5' monofosfato conocida como *AMP cíclico*. Hay otro en menor cantidad la guanosina 3', 5' monofosfato o *GMP cíclico*. Estos dos componentes parecen interactuar antagonicamente en la regulación de la síntesis del glicógeno y su degradación. Dichos nucleótidos no son hormonas, pero han sido calificados como

“mensajeros secundarios”. Otros mediadores de la acción hormonal son ácidos grasos, denominados *prostaglandinas*; parecen derivados de fosfolípidos en las membranas plasmáticas de las células, la mayor fuente de ellas está en las vesículas seminales, aún cuando se han encontrado prostaglandinas específicas en muchos tejidos humanos. Pueden considerarse a las prostaglandinas como verdaderas hormonas, porque van en la sangre hacia sitios específicos de acción. Se ha encontrado que algunas estimulan la contracción del músculo liso (útero grávido); se relacionan con la transferencia de energía ya que afectan la contracción de AMP cíclico en las células.

Las glándulas endocrinas típicas carecen de conducto excretor y son la fuente de las hormonas más conocidas y los únicos órganos en los que se producen. Ellos son el hipotálamo, pineal, paratiroides, tiroides, páncreas y glándulas suprarrenales en sus dos porciones, cortical y medular. Los ovarios y testículos ya fueron descritos en páginas anteriores.

Todas estas glándulas modifican su estructura y función por la inhalación experimental y crónica de TINER en las ratas utilizadas en nuestras investigaciones, por lo que haremos una descripción de los hallazgos microscópicos

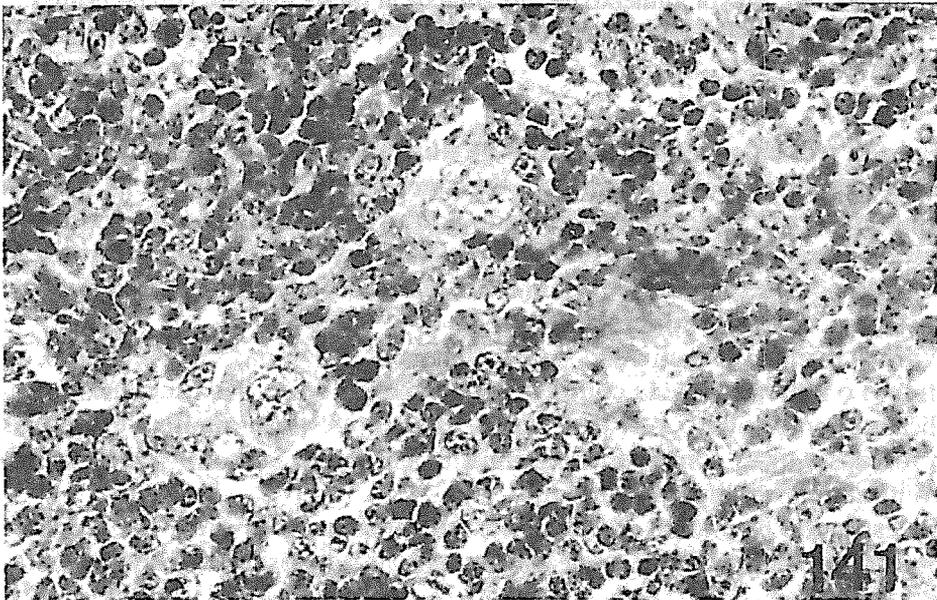


Figura 141. Bazo de rata que inhaló 135 ml de TINER en 90 días. A gran aumento se ven células reticulares gigantes con núcleos polimorfos rodeadas por abundantes linfocitos. Método tricrómico de Masson. 100 X.

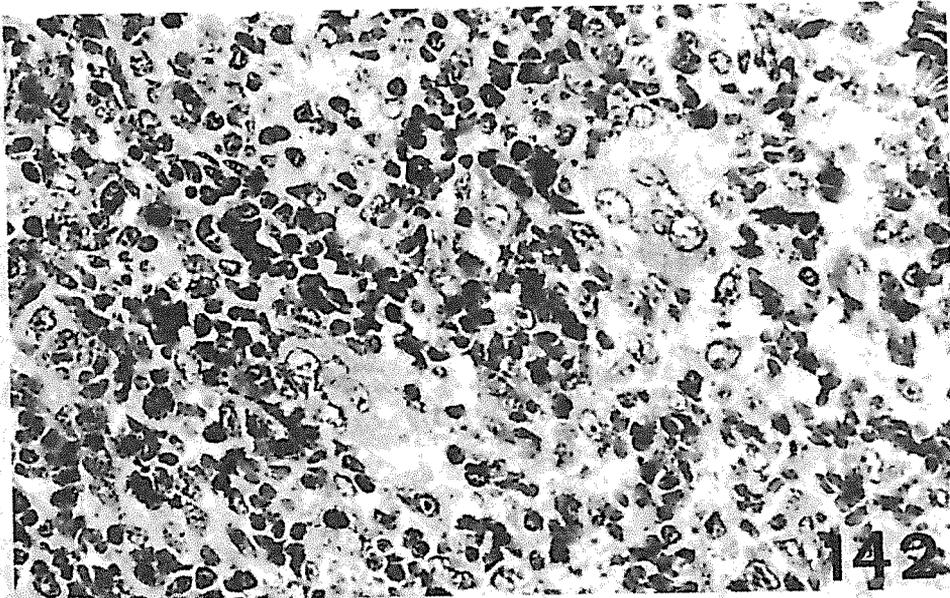


Figura 142. Bazo de rata que inhaló 157.5 ml de TNER en 105 días. Han aumentado el número de células multinucleadas gigantes, las células reticulares se hacen más visibles y la mayoría tienen tamaño y forma desigual. Existe disminución de linfocitos. Método tricrómico de Masson. 100 X.

anormales. También en estas glándulas podemos adelantar que las lesiones son irreversibles después de haber inhalado 45 ml de TNER en 30 días.

Hipófisis. Su lóbulo anterior o adenohipófisis está constituida por tres tipos de células que se tiñen con los métodos de anilinas, con el más usado de hematoxilina y eosina: las que contienen granulaciones denominadas en "acidófilas" y "basófilas" y las que no contienen granulaciones en su citoplasma, "cromófabas". Pero, con el microscopio electrónico se han podido identificar siete tipos celulares, un tipo para cada una de las hormonas que elaboran y cuya secreción está controlada por las hormonas hipotalámicas así como por una retroalimentación química de los órganos sobre los que actúan.

Las células *acidófilas alfa* (GH) que segregan la *hormona del crecimiento* o *somatotropina* (STH), estimula el crecimiento general de los tejidos. Un exceso de esta hormona produce gigantismo en los jóvenes y acromegalia en los adultos. La deficiencia de esta hormona determina, antes de la pubertad suspensión del crecimiento óseo y se produce el enanismo. Además, estas células

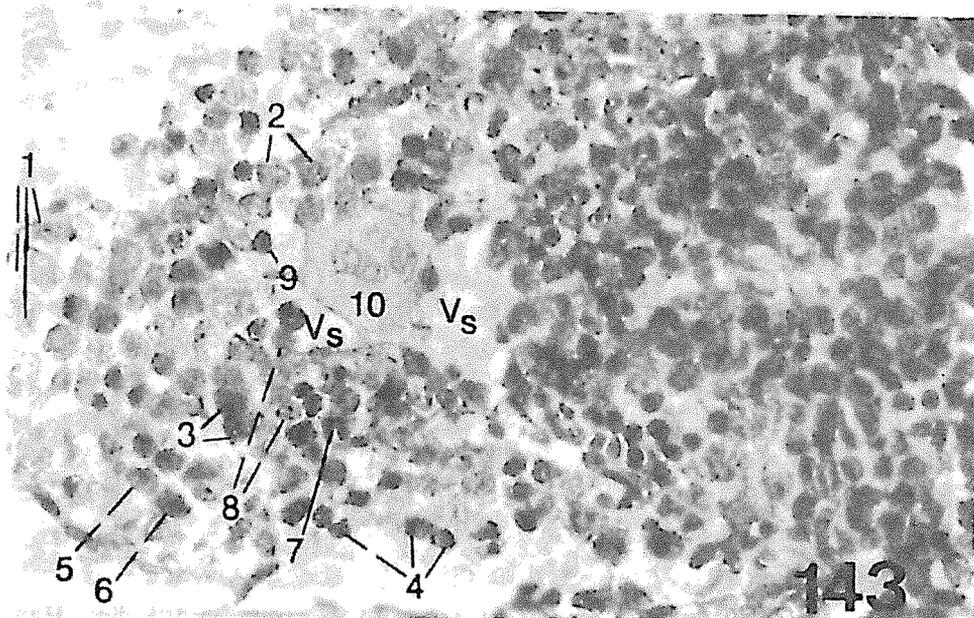


Figura 143. Médula ósea de rata con caracteres prácticamente normales aún después de inhalar 45 ml de TINER en 30 días. 1. hemocitoblastos; 2. linfoblastos; 3. monocitos; 4. linfocitos; 5. mieloblasto; 6. mielocito; 7. leucocito; 8. eritroblasto; 9. megacariocito; V_s vaso sinusoide. Método tricrómico de Masson. 100 X.

acidófilas elaboran *prolactina*, la cual estimula y mantiene la lactancia y permite la secreción de progesterona ovárica.

La *tirotropina* (TSH), elaborada en las células basófilas teta, estimula a la glándula tiroides (tirosina). Su secreción está regulada recíprocamente por las hormonas tiroideas.

La *adrenocorticotropina* (ACTH) o cortico tropina estimula principalmente la corteza suprarrenal para producir hidrocortisona. Mantiene el tamaño de la glándula suprarrenal; a su vez, las hormonas de la corteza suprarrenal controlan la producción de la *adrenocorticotropina*; estudios recientes sugieren que la célula que elabora la ACTH es la cromófofa, aunque en determinadas circunstancias puede elaborarse también en algunas basófilas.

Se ha dicho que las dos hormonas gonadotrópicas del lóbulo anterior se forman en las células con características basófilas, y se cree que hay células específicas para la elaboración de la hormona *folículo estimulante* (FSH) y

para la *hormona luteinizante* (LH); en la mujer no sólo estimula la formación del cuerpo lúteo. La primera induce la maduración de los folículos ováricos en la hembra y estimula el desarrollo en los tubos seminíferos y la diferenciación de los espermatozoides en el macho. La *hormona luteinizante* (LH) no sólo estimula en la hembra la formación del cuerpo lúteo, sino que también estimula la secreción de estrógeno e induce la ovulación. En el hombre o en los animales machos, estimula el desarrollo de las células intersticiales o de Leydig que segregan la *testosterona*; por tal razón se le denomina a veces “hormona estimulante de las células intersticiales” (ICSH).

Puesto que la adenohipófisis regula las actividades de muchas otras glándulas endocrinas, su ablación produce atrofia en esos órganos.

Los tumores o alteraciones en el funcionamiento de la porción distal o neurohipófisis, producen un aumento en la actividad con hipertrofia de las otras glándulas endocrinas. Normalmente estas glándulas tienen efectos inhibitorios sobre la hipófisis y el hipotálamo, impidiendo la superproducción de hormonas tróficas y de sus factores de liberación.

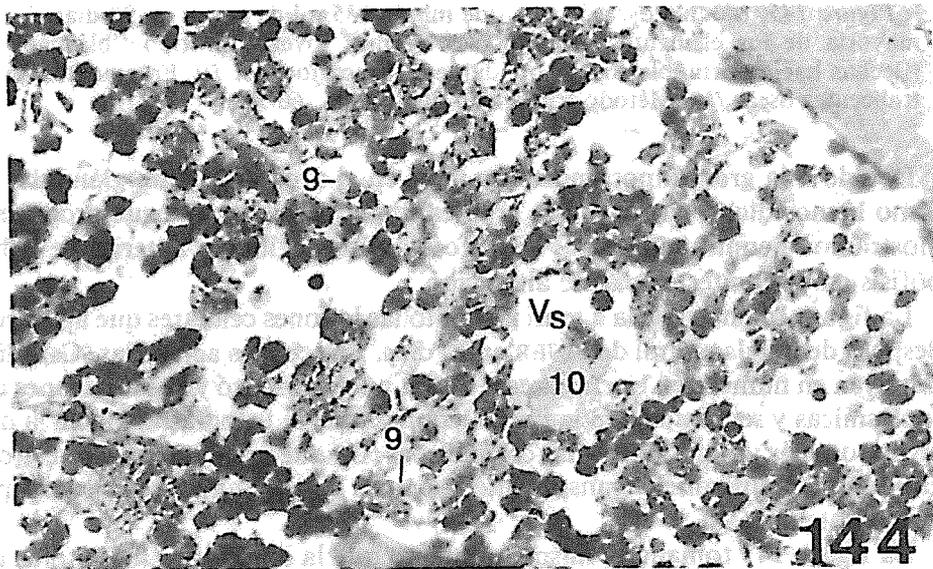
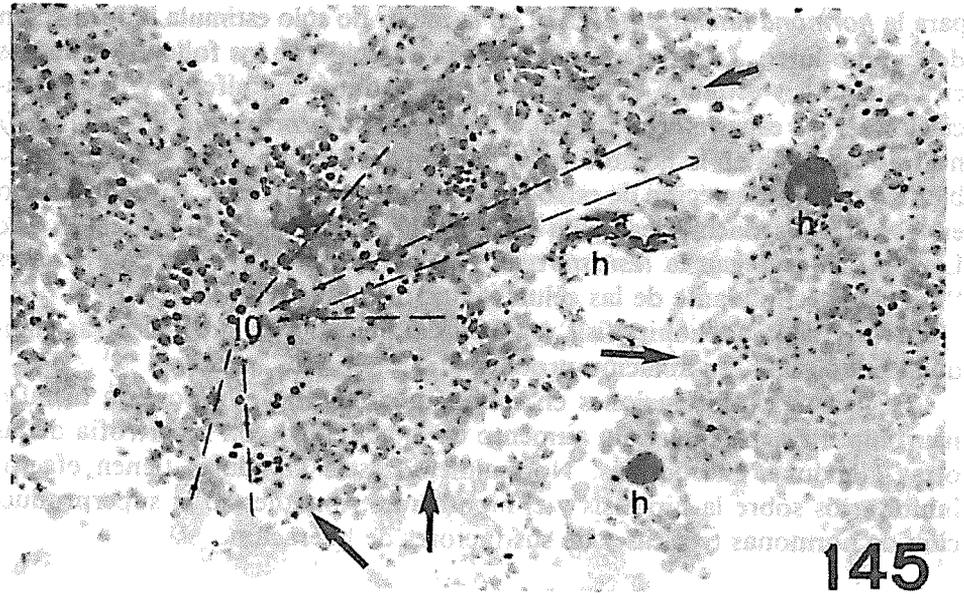


Figura 144. Médula ósea de rata que inhaló 90 ml de TINER en 60 días. Hay disminución de hemocitoblastos y los demás elementos son difíciles de identificar pues en su mayoría están picnóticos o en necrobiosis. Cúmulos de eritrocitos 9. Megacariocito 10. Vaso sinusoide Vs. Método tricrómico de Masson. 100 X.



145
 Figura 145. Médula ósea de rata que inhaló 135 ml de TINER en 90 días. La mayoría de los elementos celulares son formas jóvenes de tipo "blástico" (flechas hacia normoblastos). Abundantes megacariocitos: 10. Fragmentos de trabéculas óseas (h). Método tricrómico de Masson. 60 X.

Debido a la gran importancia que tiene en el organismo esta glándula, y, como hemos dicho antes, por la gran cantidad de hormonas que producen, mostramos a continuación tres microfotografías del lóbulo anterior de la hipófisis en diferentes etapas de alteración.

La figura 146 nos revela a gran aumento las lesiones celulares que aparecen después de inhalar 45 ml de TINER en 30 días. Las células acidófilas (Ca), disminuyen en número en ciertas áreas, tienen núcleo oscuro y granulaciones citoplásmicas y se agrupan en la mitad izquierda de la fotografía. Hacia la derecha son más visibles las células cromóforas (C_r) que presentan núcleo claro y citoplasma abundante y transparente. Además se ven numerosos vasos capilares dilatados (Vs).

La figura 147 tomada al mismo aumento que la anterior, a los 60 días de inhalar 1.6 ml de TINER diario hasta completar 90 ml, muestra disminución en el número de células, quedando entre ellas espacios más amplios por desaparición y atrofia celular, aún cuando todavía se ven algunas con sus núcleos picnóticos. No existen células basófilas; las que existen a la derecha son principalmente cromóforas (C_r) y las agrupadas a la izquierda tienden a ser prin-

principalmente acidófilas (Ca), tienen núcleo oscuro y su citoplasma es pobre en granulaciones en muchas de ellas (G), además se ven algunas con picnosis nuclear, escaso citoplasma y otras muestran signos de necrosis inicial (N).

Si comparamos la figura 148 con las dos anteriores, tomadas las tres al mismo aumento, observamos la pobreza celular y la marcada disminución de la superficie protoplásmica. Esta figura corresponde a la adenohipófisis de una rata que inhaló 135 ml de TINER en 90 días; predominan las células cromóforas que adquieren aspecto casi reticular, ya que entre ellas quedan amplios espacios producidos por la desaparición, sea por atrofia o necrosis (N) de muchas células, tanto cromóforas como acidófilas; tampoco hay ya células basófilas que desde el principio parecen ser las más sensibles y desaparecen precozmente, en cambio vemos numerosos elementos celulares con núcleos picnóticos.

Estas lesiones son también irreversibles, y en el material que dejamos hasta 120 días de recuperación, no vimos células en división mitótica. Tampoco

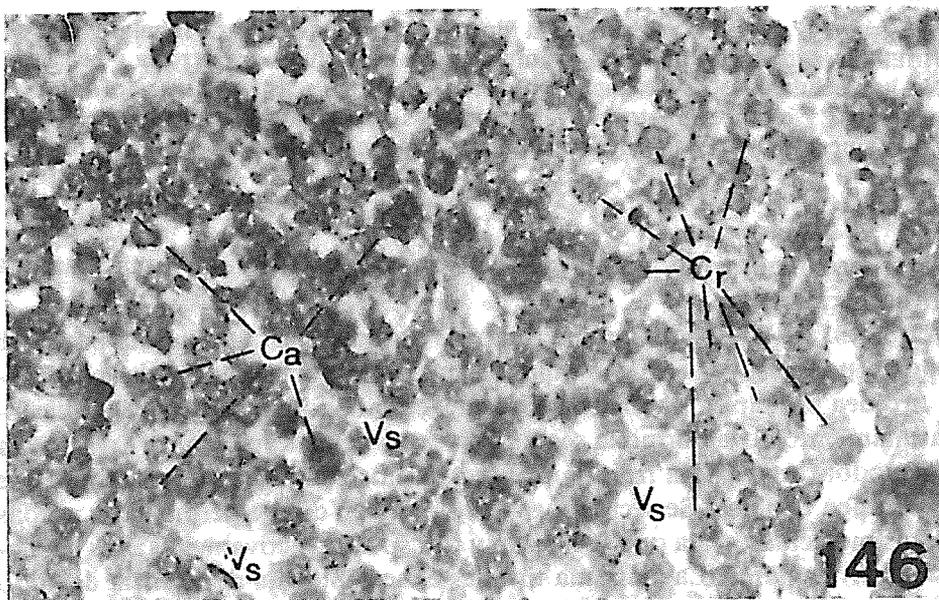


Figura 146. Lóbulo anterior de la hipófisis de una rata que inhaló 45 ml de TINER en 30 días con disminución de las células acidófilas en algunas áreas (Ca). Las células cromóforas (Cr) forman un denso cúmulo. Los vasos sinusoides (Vs) están muy dilatados. Hematoxilina y eosina. 100 X.

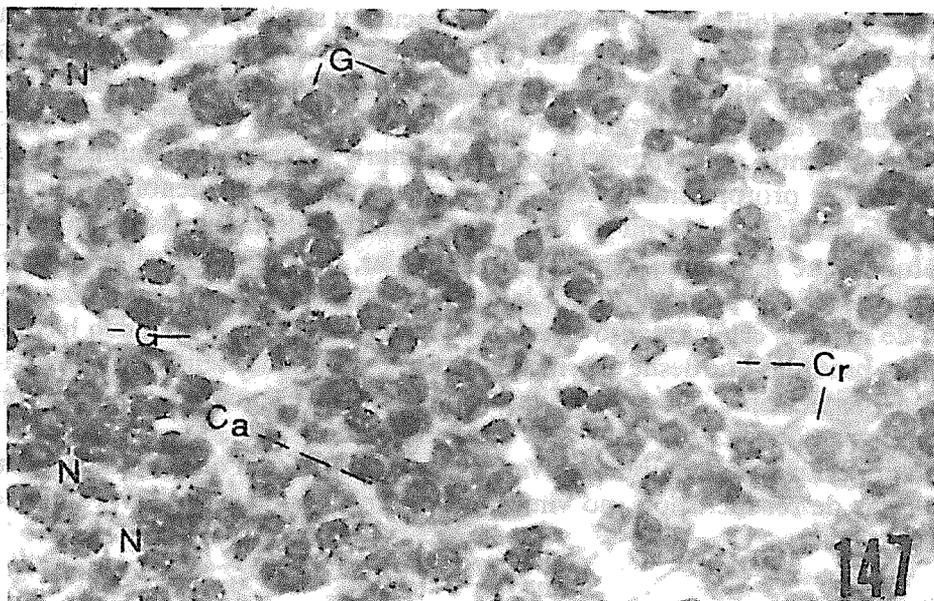


Figura 147. Lóbulo anterior de la hipófisis de rata después de inhalar 90 ml de TINER en 60 días con marcada disminución de sus células por atrofia y necrosis. No hay células basófilas. Las cromófobas (*Cr*) son escasas. Las acidófilas (*Ca*) son pocas y están edematosas, varias de ellas tienen pocas granulaciones (*G*) y otras muestran núcleos picnóticos o necrosis inicial. (*M*). Hematoxilina y eosina. 100 X.

apreciamos fenómenos finales de esclerosis, sólo obtuvimos una marcada atrofia permanente.

Tiroides. Es la glándula endocrina más grande. Casi una quinta parte del yodo corporal está en esta glándula, y es un componente esencial de la hormona tiroidea principal. La *tiroglobulina* del coloide folicular es la forma de almacenamiento de la hormona secretada por las células epiteliales. La *tiroxina* (tetrayodotironina) y la *triyodotironina* son los componentes principales de la hormona tiroidea. Se secretan en el coloide, en donde permanecen unidas a otras moléculas hasta que se liberan y transportan activamente a los capilares extrafolliculares. La glándula tiroides es sensible a la deficiencia de yodo del cual debe haber una cantidad óptima para mantener la producción de hormona tiroidea y la estructura glandular normal.

La hormona tiroidea regula y estimula la velocidad de oxidación celular prácticamente en todos los tejidos del cuerpo. Otra hormona muy diferente

es la *tirocalcitonina*, se produce en las células parafoliculares; su función es regular el nivel de calcio en la sangre, impidiendo un aumento excesivo. En los últimos años se ha logrado sintetizar la hormona, la cual se utiliza como método terapéutico en la clínica.

La función de la glándula tiroides está regulada directamente por la tirotrópina (TSH), secretada por la hipófisis, la cual a su vez está regulada por una hormona hipotalámica, el factor de liberación que se sintetizó. Existe una relación de retroalimentación negativa entre la glándula tiroides y la hipófisis y probablemente también con el hipotálamo.

La deficiencia de hormona tiroidea conduce al *hipotiroidismo*, que produce disminución del metabolismo basal y grandes modificaciones en el tejido conjuntivo por retención de gran cantidad de agua, lo que se conoce con el nombre de "mixedema" o "edema mucoide". La administración de la hormona soluciona este problema. Cuando la deficiencia tiroidea se produce al principio de la vida (atireosis congénita), se inhibe el crecimiento corporal e

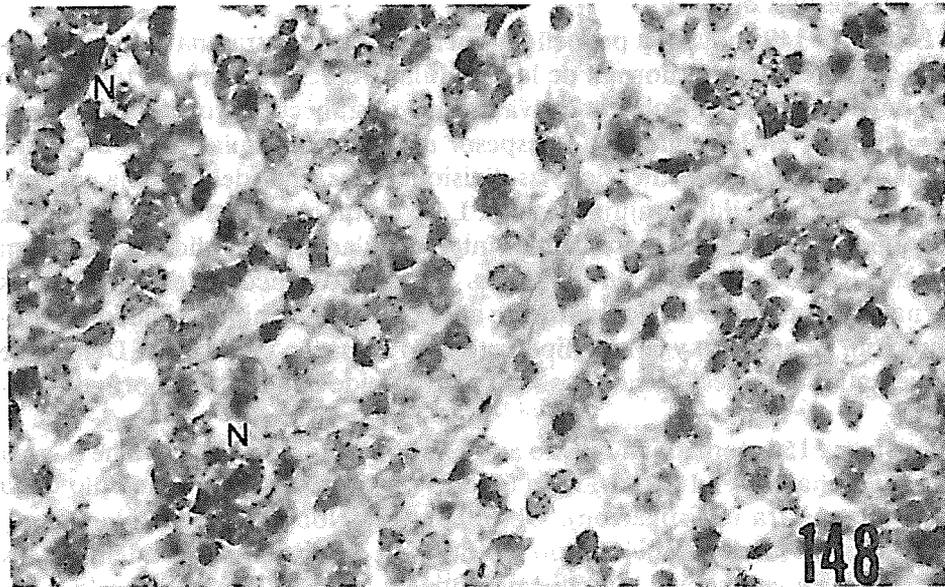


Figura 148. Adenohipófisis de rata que inhaló 135 ml de TNER en 90 días. Hay marcada pobreza celular y amplios huecos. Predominan las células cromóforas con aspecto casi reticular; además, hay focos de necrosis (N) y núcleos picnóticos. No se ven células acidófilas ni basófilas. Hematoxilina y eosina. 100 X.

intelectual y se determina enanismo y retraso mental intenso (idiocia tiroidea) y se produce el *cretinismo*.

En cambio, el aumento de secreción de la hormona tiroidea, bien sea por mayor secreción o por crecimiento de la glándula (bocio, adenoma tóxico, etc), se acompaña de un aumento del metabolismo basal. Los folículos no tienen coloide o éste aparece con aspecto anormal; las células que revisten las vesículas se modifican, de aplanadas o cuboideas, se hacen altas y cilíndricas y a menudo se pliega formando vellosidades. En la forma conocida como "bocio exoftálmico", la glándula puede agrandarse, el individuo se fatiga rápidamente, pierde peso y los ojos se hacen salientes, todo esto acompañado de taquicardia. En la mayoría de los casos la glándula tiroidea aumenta su tamaño, y este se observa fácilmente debajo de la piel del cuello.

En nuestros animales de experimentación no encontramos fenómenos microscópicos de hipersecreción funcional demostrada por el aspecto celular, sino por el contrario, vimos signos de atrofia y destrucción de las vesículas tiroideas, por lo que consideramos de gran importancia la repercusión que en los humanos puede producir la inhalación crónica y en cantidades progresivas de TINER.

La figura 149, tomada a pequeño aumento, nos muestra una imagen panorámica con estructura normal de la glándula tiroidea de una rata testigo. En ella puede verse la cápsula conectiva que envía trabéculas que dividen el tejido glandular en lobulillos; en el espesor de estas trabéculas están los vasos sanguíneos, linfáticos y nervios; las divisiones más finas del estroma conectivo consisten en tejido conjuntivo laxo. La porción glandular está constituida por folículos epiteliales y por células interfoliculares. Los folículos varían en tamaño, están agrupados en lobulillos. El epitelio folicular, en condiciones normales, es cúbico o moderadamente aplanado; si hay hipoactividad o hiposecreción, se aplanan y si hay hiperactividad se hacen cilíndricas. Dentro de las vesículas coloideas vemos la sustancia coloide con aspecto normal y acidófilo.

La figura 150, tomada al mismo aumento que la anterior, proviene de una rata que inhaló 90 ml de TINER en 60 días (la tomamos como ejemplo de la mitad de nuestra investigación). Observamos los lobulillos glandulares muy separados por edema del tejido conjuntivo interlobulillar; además, los folículos tiroideos se ven muy disminuidos de tamaño, algunos con la sustancia coloidea retraída y escasa (flechas). Otros folículos presentan en epitelio aplanado hasta casi desaparecer y las células parafoliculares (C_p) situadas entre las vesículas tiroideas han desaparecido en muchos sitios y sólo quedan pequeños grupos en escasas áreas. Los vasos linfáticos están dilatados (V_l).

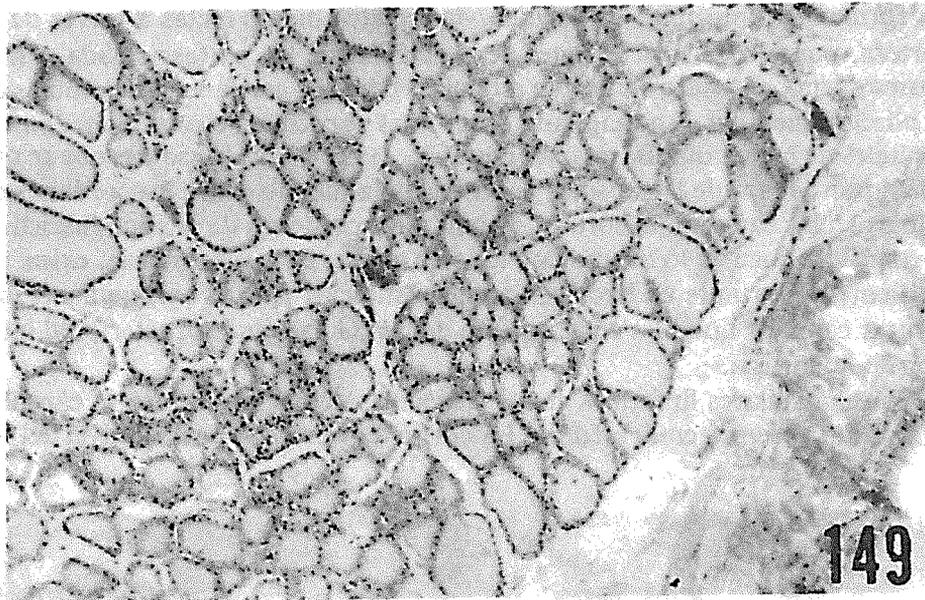


Figura 149. Imagen panorámica de la glándula tiroidea de una rata testigo. La porción glandular y las células interfolliculares conservan caracteres normales. Hematoxilina y eosina. 40 X.

Podemos resumir nuestros hallazgos diciendo que se ha producido una atrofia tiroidea con desaparición de casi el 50% de las vesículas, y las existentes están disminuídas de tamaño con el coloide escaso y alterado. Estas lesiones son irreversibles y progresivas a partir de los 30 días de inhalación de TINER.

Glándulas suprarrenales. Estas glándulas, en número de dos están formadas por dos porciones, la cortical y la medular; cada una de estas porciones producen hormonas diferentes. La cortical es excitada por la adenohipófisis y la medular mediante impulsos nerviosos vagosimpáticos y de la médula espinal. A través de la glándula suprarrenal fluye más sangre que a través de cualquier otra cantidad comparable de tejido en el cuerpo, por lo que es importante tener en cuenta la irrigación de esta glándula.

A través de su cápsula y de las trabéculas conjuntivas entran a la suprarrenal arterias de diferentes fuentes, la mayoría irrigan la corteza, pero algunas pasan directamente a través de ella hasta la médula. No hay venas que acompañen a las arterias corticales. Las arterias corticales se ramifican rápidamente

te, formando sinusoides que siguen vías relativamente rectas a través de la corteza, paralelas a los cordones de las células de la cpa fasciculada. En la misma forma, el tejido conectivo reticular rodea los capilares y las vénulas de la porción medular. Los capilares sinusoides corticales se continúan con los capitales de la médula (Barroso-Moguel, R., 1973). Los sinusoides que se originan por debajo de la cápsula, pasan hacia la médula entre los cordones de células en las capas de la corteza. Cuando los cordones de la zona fascicular se ramifican, ocurre lo mismo con los sinusoides. En consecuencia, existe un gradiente importante en la difusión de sustancias y no es sorprendente encontrar cambios notables en el aspecto de las células desde el exterior al interior de la corteza.

Existen capilares linfáticos en las trabéculas de la corteza y en la cápsula, pero están ausentes en la médula. La corriente venosa se vacía a nivel del hi-



Figura 150. Glándula tiroides de rata que inhaló 90 ml de TINER en 60 días. Los lobulillos glandulares son pequeños, escasos y atróficos, se encuentran muy separados por edema del tejido conjuntivo intersticial, con los vasos linfáticos muy dilatados (V_l). Los folículos tiroideos están retraídos y contienen escaso coloide (flechas). Algunas presentan el epitelio aplanado hasta casi desaparecer. Las células parafoliculares (C_p) han desaparecido en muchos sitios. Hematoxilina y eosina. 90 X.

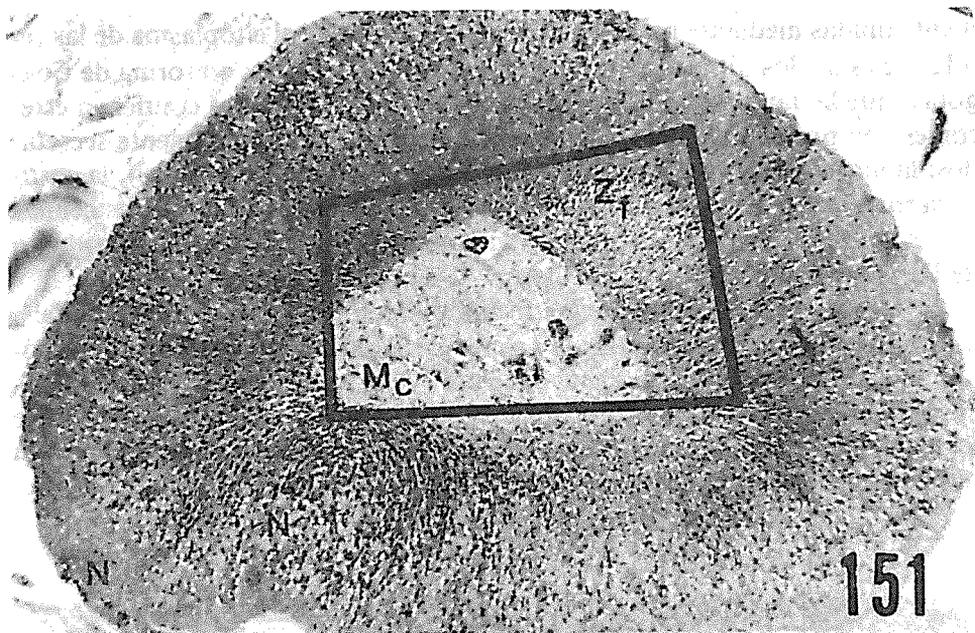


Figura 151. Imagen panorámica de un corte transversal de la glándula suprarrenal de una rata que inhaló 90 ml de TINER en 60 días. A nivel de la corteza hay áreas de necrosis (N) en las zonas glomerular y fasciculada (Z_f) con dilatación de los capilares sinusoides. En la medular las células parecen carecer de granulaciones de catecolaminas (M_c) y los capilares se ven llenos de sangre (congestión). Método tricrómico de Masson. 20 X.

lio, por la vena suprarrenal que desemboca en la vena cava inferior. Pequeños haces de fibras nerviosas van desde la cápsula a la médula a través de la corteza suprarrenal. Algunas fibras inervan las fibras musculares lisas de los vasos sanguíneos, pero la mayoría de las fibras nerviosas se encuentran libres entre las células secretoras medulares con las cuales hacen contacto mediante botones terminales. Estas fibras provienen de neuronas simpáticas preganglionares de la médula espinal, que alcanzan la glándula suprarrenal con los nervios esplácnicos (Barroso-Moguel, R., 1973).

Corteza suprarrenal. En esta zona encontramos a las células agrupadas en la parte cortical en tres estratos: la porción glomerular, donde las células se agrupan densamente; la fasciculada, donde las células de forma cuboidea se agrupan en cordones rectos con dos hileras de células que terminan en la porción profunda en la zona reticular, con una sola hilera de células profusa-

mente unidas mediante un fino retículo conectivo. En el citoplasma de las células de estas dos últimas capas existen abundantes lípidos en forma de finas gotas, que le dan color amarillento al órgano. Estos lipoides contienen esteroideos con propiedades hormonales; de ellos, tres son normalmente secretados: la *hidrocortisona* (también llamada hace muchos años cortisol), la *corticosterona* y la *aldosterona*. Las dos primeras son producidas por las células de las zonas fasciculada y reticular, en tanto que la aldosterona es producto de las células de la zona glomerular.

La aldosterona se ha denominado también como “mineralocorticoide”, debido a que regula la balanza de agua y electrolitos, principalmente del sodio en el tubo contorneado distal del riñón. A la hidrocortisona y a la corticosterona se les llama “glucocorticoides” debido a que regulan el balance de los carbohidratos; se relaciona con la glucogénesis hepática y ayudan a la movilización de los ácidos grasos libres del tejido adiposo.

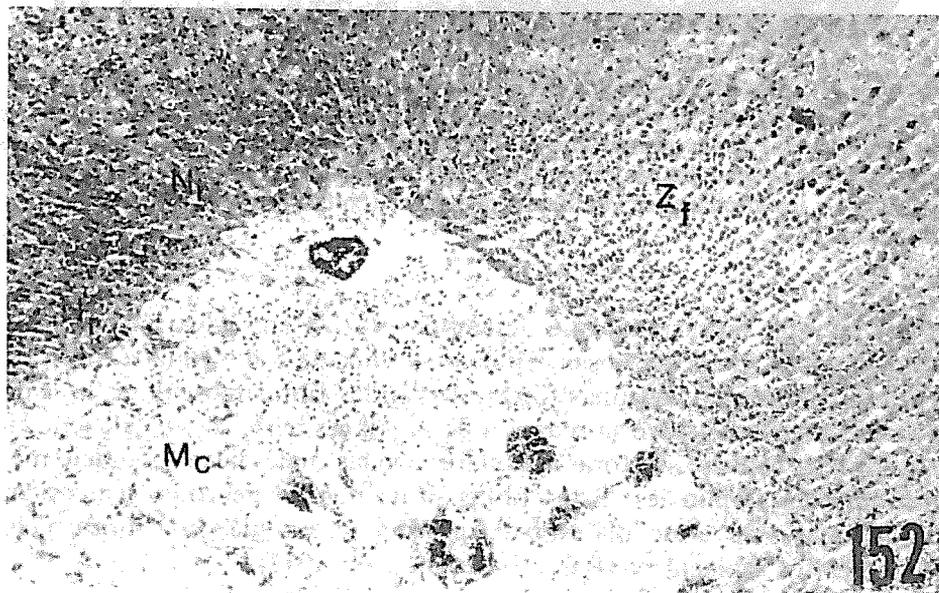


Figura 152. Campo a mayor aumento de la figura anterior donde se aprecia atrofia con necrosis en las células de la zona fasciculada cortical (Z_f) y necrosis de la reticular (N_r). En la porción medular (M_c) las células se ven pálidas y transparentes, sin gránulos de catecolaminas. Los vasos sanguíneos muy dilatados están llenos de sangre. Método tricrómico de Masson. 40 X.

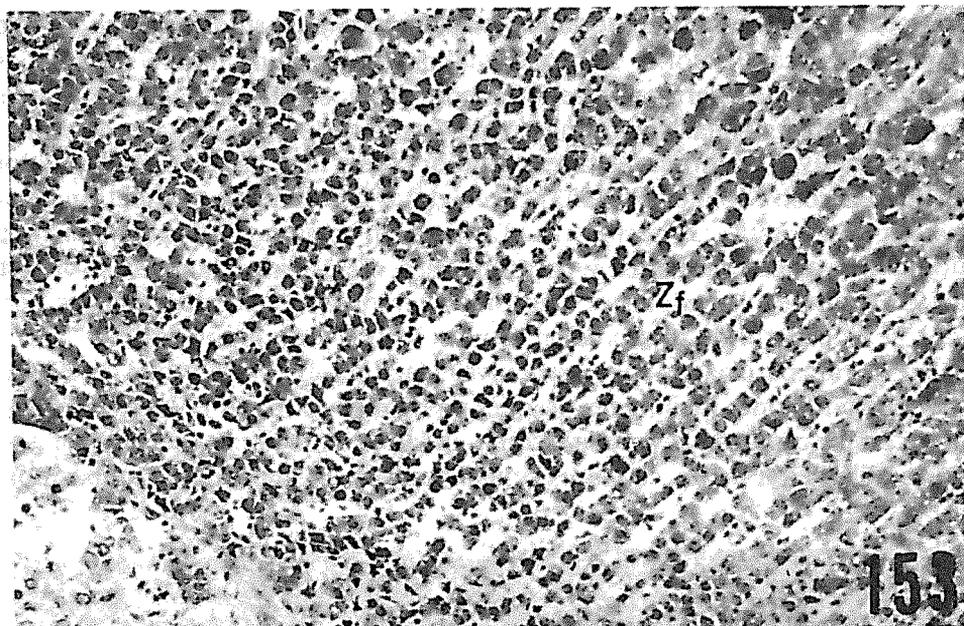


Figura 153. Mayor aumento de la zona fasciculada (*Zf*) de la figura anterior. Las células están atróficas unas y necróticas otras, sin lipoides. La luz de los sinusoides está aumentada pero vacía. Método tricrómico de Masson. 80 X.

Otras hormonas secretadas por la glándula suprarrenal, sobre todo a nivel de la zona reticular, son los corticoides andrógenos, con escasos efectos en los individuos normales.

El estímulo secretorio sobre la corteza suprarrenal lo realiza la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y su factor de liberación hipotalámico (CRF). Las hormonas glucocorticoides, a su vez, ejercen una acción de retroalimentación negativa sobre el complejo hipotálamo-hipofisiario, regulando la liberación de ACTH.

La corteza suprarrenal es indispensable para la vida. Su función en la resistencia al "stress" es notoria. Si falta, los animales son muy sensibles a situaciones de emergencia, como la exposición al frío o a condiciones que causen un descenso en el azúcar de la sangre o a una baja en la presión sanguínea.

La *médula suprarrenal* es un órgano neuroendócrino. Sus células están organizadas en cordones irregulares anastomosados y en íntima relación con las terminaciones nerviosas, con los capilares sinusoides y con las vénulas.

Las células tienen forma cuboidea, núcleo claro y en su citoplasma existen abundantes granulaciones de noradrenalina y adrenalina, también llamadas norepinefrina y epinefrina respectivamente; las dos hormonas son capaces de formarse en la misma célula, una es precursora de la otra; las sales de cromo de los reactivos fijadores las tiñen en color café y las sales de plata, en color negro (Barroso-Moguel, R. 1973). En algunas ocasiones se encuentran células nerviosas entre las secretoras. La porción medular tiene también una doble inervación: simpática y parasimpática. Estas catecolaminas se vierten directamente en los capilares sinusoides y vénulas mediante impulsos nerviosos. El control de su secreción es pues neural y no hipofisiario.

En las ratas utilizadas en nuestra investigación, observamos que las células sufren alteraciones incipientes después de inhalar 45 ml de TINER en 30 días, tanto en las capas de la cortical, como en las de la medular, pero la congestión y dilatación de los capilares sinusoides es muy marcada en ambas por-

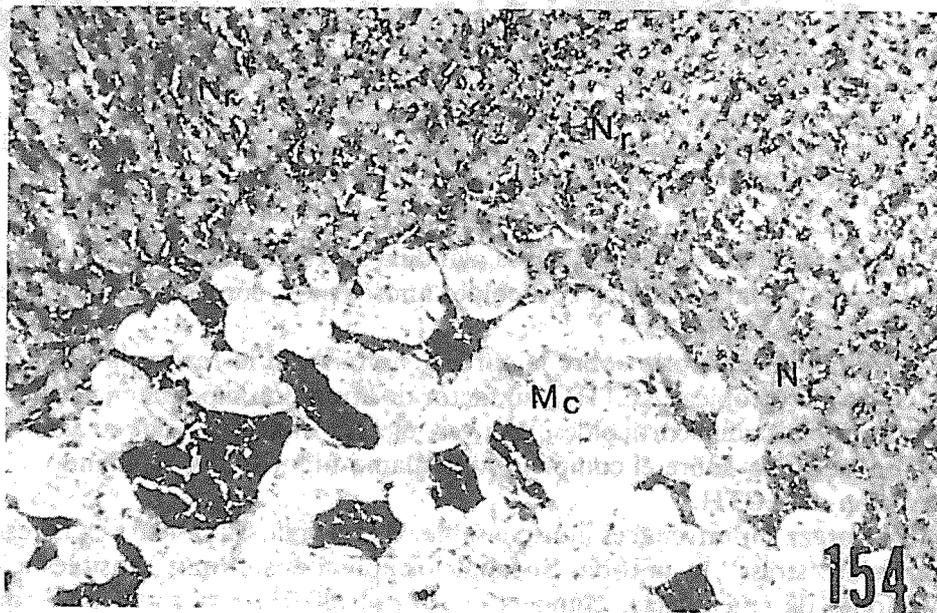


Figura 154. Glándula suprarrenal de rata que inhaló 135 ml de TINER en 90 días. Se ha producido en la cortical necrosis de las zonas fasciculada y reticular (*Nr*); los sinusoides están llenos de sangre. En la medular las células cromafines (*Mc*) agrupadas en pequeños cúmulos están pálidas, sin granulaciones de catecolaminas y rodeadas por capilares sinusoides muy dilatados ocupados por sangre. Método tricrómico de Masson. 60 X.

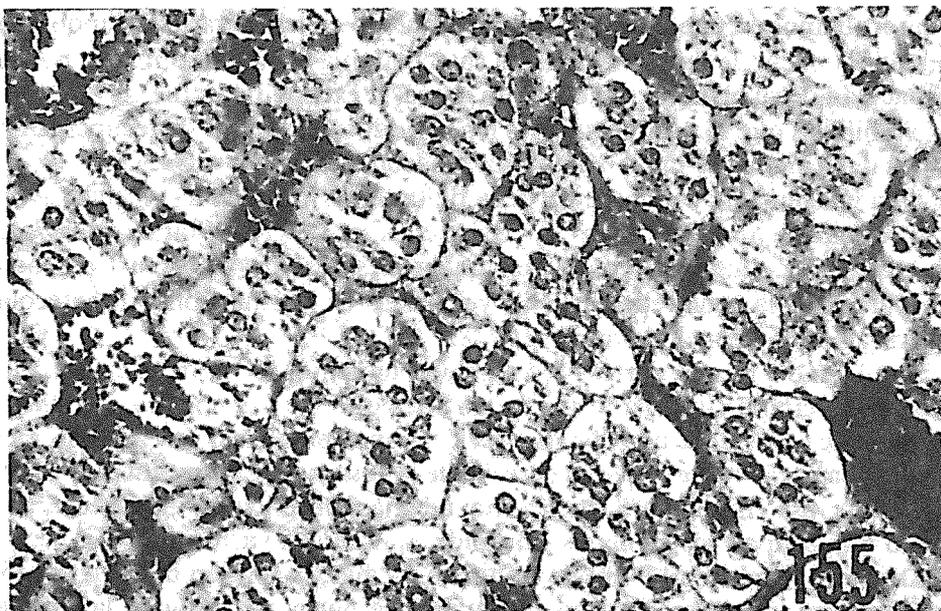


Figura 155. Porción medular a mayor aumento de la figura anterior. Las células cromafines tienen menor tamaño, algunas presentan núcleos picnóticos y en la mayoría, el citoplasma carece de granulaciones de catecolaminas y adquiere aspecto reticular. Los vasos sinusoides están muy dilatados y llenos de hematies. Método tricrómico de Masson. 160 X.

ciones. A los 60 días, después de inhalar 1.5 ml diarios hasta completar 90 ml de TINER, la lesión de las células en áreas de la corteza y de la médula, son difusas, pero se hacen más marcadas en algunas zonas.

La figura 151 corresponde a la imagen topográfica de un corte de la glándula suprarrenal, de una rata que inhaló 90 ml de TINER en 60 días. En esta microfotografía observamos una imagen topográfica de toda la glándula suprarrenal en un corte transversal; en ella vemos varias áreas de la zona fasciculada (Z_f) de la corteza, porciones más pobres en células, por rarefacción de sus elementos y entre ellas los capilares sinusoides aparecen más amplios; estas lesiones se manifiestan también en varias porciones de la zona glomerular y de la reticular con aspecto de necrosis (N). En la porción medular llaman la atención dos hechos: los capilares sinusoides están muy dilatados y llenos de sangre, además las células que constituyen la médula son muy claras y al parecer carecen de granulaciones de catecolaminas (M_c), hecho que

comprobamos en una imagen a mayor aumento en la figura 152. Suponemos que la ausencia de granulaciones de catecolaminas está determinado por incapacidad de su elaboración o por un desgaste excesivo durante las etapas de excitabilidad que se producen entre los períodos a las horas de recuperación, antes de la siguiente inhalación (¿por síndrome de abstinencia?).

Una imagen a mayor aumento de la figura anterior, se muestra en la figura 152, donde se aprecian mejor las lesiones antes descritas, tanto en la zona fasciculada (Z_f) atrófica, con dilatación de los sinusoides en la cortical, como la necrosis en la zona reticular (N_r), y ausencia de granulaciones de catecolaminas en las células de la medular (M_c).

También del mismo corte, pero a mayor aumento, mostramos en la figura 153, la porción de la zona fasciculada (Z_f), donde se ven con más detalle las lesiones de las células: unas están atróficas, otras picnóticas por necrosis incipiente y las de la parte superior derecha de la fotografía, muestran muy pocas gotas de grasa en su escaso citoplasma; además, observamos aumento del espacio que ocupan los capilares sinusoides que se ven vacíos.

Después de inhalar 135 ml de TNER en 90 días, la imagen de la figura 154 nos muestra una necrosis difusa y total de la parte profunda de la cortical que comprende una porción de la zona fasciculada y la porción reticular completa (N_r); entre los restos de células se ven los capilares sinusoides muy dilatados y ocupados por sangre. En la porción medular también están los capilares sanguíneos muy dilatados, ocupados por densos cúmulos de hematíes y las células cromafines que los rodean (M_c) se agrupan en pequeños cúmulos; su citoplasma es claro y carece de granulaciones de catecolaminas. Un aumento mayor de la capa medular de la figura anterior se ve en la figura 155 que comprueba la ausencia en las células cromafines de granulaciones citoplásmicas de catecolaminas, sustituidas por un citoplasma pseudo-reticular; además, las células se ven disminuidas de tamaño aún cuando conservan todavía su forma cuboide y sólo algunas de ellas aparecen con sus núcleos picnóticos. En cambio, los vasos sinusoides están muy dilatados y llenos de hematíes.

Las últimas dos figuras nos permiten suponer que se trata de: una destrucción por necrosis de la *capa cortical*, sobre todo a nivel de las zonas fasciculada y reticular, carencia de corticosteroides y en la *capa medular*, agotamiento celular con ausencia de granulaciones de catecolaminas. Además, podemos afirmar que las lesiones son progresivamente más graves al aumentar el tiempo y la cantidad de TNER inhalado y, por último, que son irreversibles, aún cuando hayan transcurrido 120 días de recuperación, sin inhalar.

3. Conclusiones

Como aportación original y objeto de la publicación de este trabajo podemos concluir que hemos encontrado lesiones macro y microscópicas en todos los órganos de las ratas y gatos que inhalaron en forma experimental y crónica el TINER. Estas lesiones no las hemos visto descritas en la bibliografía consultada, aunque no las consideramos específicas, ya que algunas de ellas pueden producirse por otras sustancias tóxicas.

Las ratas estudiadas en forma total, fueron sacrificadas en las diferentes etapas de nuestra investigación; tanto el lote utilizado de inmediato, según los días de inhalación, como en el lote de animales que dejamos después de la inhalación hasta 120 días sin inhalar, para el estudio de su posible recuperación, por lo que podemos concluir:

- 1° Conforme aumenta el tiempo y la dosis de TINER inhalado, las lesiones se agravan, son progresivas, al principio focales y después difusas.
- 2° Se alteran las células y estructuras de todos los órganos.
- 3° Las lesiones son parcialmente reversibles en algunos órganos si se suspende la inhalación después de inhalar 45 ml de TINER en 30 días y se sacrifican los animales después de 120 días de recuperación; estos son miocardio, hígado, bazo y riñón.
- 4° Son irreversibles después de inhalar 67.5 ml de TINER en 45 días (1.5 ml al día), aún cuando se suspenda la inhalación.
- 5° Las lesiones de atrofia y destrucción neuronal, de fibras nerviosas centrales y periféricas, vainas de mielina, gliosis, ceguera, fibrosis de vasos capilares, pulmonar, hepática y renal, llevan a la esclerosis y atrofia.
- 6° Los órganos linfohematopoyéticos (bazo, ganglios linfáticos y médula ósea roja), además de que cambian su estructura y se atrofian, disminu-

yen considerablemente la producción de células que intervienen en los procesos de autoinmunidad.

- 7° Las gónadas presentan profundas alteraciones en la ovogénesis y espermatogénesis, así como el resto de las glándulas endócrinas que modifican su secreción hormonal, por alteración de sus células que pueden atrofiarse o llegar a la necrosis (hipófisis, tiroides, paratiroides, páncreas en los islotes de Langerhans y suprarrenales).

8. BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

A

Aksoy M. et al. (1972): Acute leukemia due to chronic exposure to benzene. *Amer. J. Med.* 52: 160-166.

Alberghina M., Bernocchi G., Biggiogera M., et al. (1985): Synthesis of myelin proteins and ultrastructural investigations in regenerating rat sciatic nerve. *J. Neurosci. Res.* 13: 551-562.

Altenkirch H., Mager J., Stoltenburg G., Helbrecht J. (1977): Toxic polyneuropathy after sniffing a glue thinner. *J. Neurol.* 214: 137-156.

Anderson J.M., Cockburn F., Forfar J.O., Harkness R.A., Kelly R.W., Kilshaw B. (1981): Neonatal spongioform myelinopathy after restricted application of hexachlorophane skin disinfectant. *J. Clin. Pathol.* 34: 25-29.

Arlien-Soborg P., Bruhn P., Gyldensted C., Melgaard B. (1979): Chronic painter's syndrome. *Acta Neurol. Scand.* 60: 149-156.

Arlien-Soborg P., Henriksen L., Gade A., Gyldensted C., Paulson O.B. (1982): Cerebral blood flow in chronic toxic encephalopathy in house painters exposed to organic solvents. *Acta Neurol. Scandinav.* 66: 34-41.

Asa P., Sterri S.H., Hjermstad H.P., Fonnum F. (1985): A method for generating toxic vapors of soman: Toxicity of soman by inhalation in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 80: 437-445.

Axelson O., Hane M., Hogstedt C. (1976): A case referent study on neuropsychiatric disorders among workers exposed to solvents. *Scand. J. Work Environ. & Health* 2: 14-20.

B

Baaron K.A., Snyder C.A., Green J.D., Sellakumar A., Goldstein B.D., Albert R.E. (1982): The hematotoxic effects of inhaled benzene on peripheral blood, bone marrow, and spleen cells are increased by ingested ethanol. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 64: 393-404.

Baaron K.A., Snyder C.A., Albert R.E. (1984): Repeated exposure of C57B1 mice to inhaled benzene at 10 ppm markedly depressed erythropoietic colony formation. *Toxicol. Lett.* 20: 337-342.

Baerg R. et al. (1970): Centrolobular hepatic necrosis and acute renal failure in solvent sniffers. *An. Int. Med.* 73: 713.

Baker E.L., Feldman R.G., White R.F., Harley J.P., Dinse G.E., Berkey C.S. (1983): Monitoring neurotoxins in industry: development of a neurobehavioral test battery. *J. Occup. Med.* 25: 125-130.

Banks W.J. (1986): *Histología Veterinaria Aplicada*. Edit. El Manual Moderno, S.A. México. pp. 265-657.

Barroso-Moguel R. (1963): Planeación de un sistema argentafín. En: *Progresos recientes en las bases morfológicas de la hipertensión arterial*. Arch. Inst. Cardiol. Méx. 33: 345.

Barroso-Moguel R., Vargas Solano A. (1963): Acción de la reserpina sobre las células de Kultschitzky. *Gac. Méd. Méx.* 93: 1109.

Barroso-Moguel R., Costero I. (1964): Bases histoquímicas de los síndromes hipertensivos en los tumores que elaboran neurohormonas. Libro Conmemorativo del Primer Centenario de la Acad. Nal. de Med. México, Tomo I pp. 13-28.

Barroso-Moguel R., Costero I., Guerrero M. (1964): Significado histoquímico de las sustancias argentorreductoras. Libro Conmemorativo del Primer Centenario de la Acad. Nal. de Med. México, Tomo I pp. 28-35.

Barroso-Moguel R. (1973): Tejido adrenocromafín, aspectos anatómicos. En el libro: *Catecolaminas, Conceptos Actuales*. Editado por el Instituto Nacional de Cardiología, México. Edit. Interamericana, S.A. pp. 9-23.

Barroso-Moguel R. (1975): Alteraciones morfológicas producidas por inhalantes. *Cuad. Cientif. CEMEF*. México. 2: 97-106.

Barroso-Moguel R., Aznar T., Vázquez V.E. (1980): Lesiones microscópicas cerebelosas en humanos, gatos y ratas producidas por tiner y tolueno. *Cuad. Cientif. CEMESAM*, México 12: 137-169.

Berg E.F. (1971): Retrobulbar neuritis. A case report of presumed solvent toxicity. *Ann. Ophthalmol.* 3: 1351.

Bruhn P., Arlien-Soborg P., Gyldensted C., Christensen E.L. (1981): Prognosis in chronic encephalopathy. A two-year follow-up study in 26 house painters with occupational encephalopathy. *Acta Neurol. Scandinav.* 64: 259-272.

C

Cajal S.R. (1903): *Elementos de Histología Normal y de Técnica Micrográfica*. Imprenta y Librería de Nicolás Moya, Madrid. pp. 1-500.

- Cammer W., Rose A.L., Norton W.T. (1975): Biochemical and pathological studies of myelin in hexachlorophene intoxication. *Brain Res.* 98: 547-559.
- Carpenter C.P., Kinkead E.R., Geary D.L. Jr., Sullivan L.J., King J.M. (1975): Petroleum hydrocarbon toxicity studies: VI, Animal and human response to vapors of "60 Solvent". *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 34: 374.
- Carranza-Acevedo J. y cols. (1972): Farmacodependencia en estudiantes de enseñanza media del D.F. (Manuscrito presentado al Consejo Nacional de Problemas en Farmacodependencia) citado en "Farmacodependencia", S.S.A. Publicación técnica No. 4, México D.F.
- Cavanagh J.B., Bennets R.J. (1981): On the pattern of changes in the rat nervous system produced by 2,5-hexanediol. A topographical study by light microscopy. *Brain* 104: 297-318.
- Chapin R.E., White R.D., Morgan K.T., Bus J.S. (1984): Studies of lesions induced in the testis and epididymus of F-344 rats by inhaled methyl chloride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 76: 328-343.
- Chery N., McCarthy T.B., Waldron H.A. (1982): Solvent sniffing in industry. *Hum. Toxicol.* 1: 289-292.
- Cianchetti C., Abritti G., Perticoni G., Siracusa A., Curradi F. (1976): Toxic polyneuropathy of shoe-industry workers. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 39: 1151-1161.
- Costa-Jussá F.R., Corrin B., Jacobs J.M. (1984): Amiodarone lung toxicity: a human and experimental study. *J. Pathol.* 144, 73-79.
- Costa-Jussá F.R., Jacobs J.M. (1985): The pathology of amiodarone neurotoxicity. I. Experimental studies. *Brain*, 108: 735-752.
- Costero I. (1946): *Tratado de Anatomía Patológica*. Vol. I. Ed. Atlante, S.A. México. pp. 1-998.
- Costero I., Barroso-Moguel R., Guerrero M. (1963): Demostración de catecolaminas en los tumores neurogénicos. *V. Congr. Internac. Patol. Clin. México*.
- Costero I., Barroso-Moguel R. (1977): Alteraciones encontradas en gatos intoxicados experimentalmente con inhalación de solventes industriales. En: *Inhalación voluntaria de disolventes industriales*. Ed. Trillas, México. pp. 163-185.
- Costero I., Barroso-Moguel R. (1978): Cytological changes in cats exposed to industrial solvents. Sharp Ch. W. and Carroll Th. (eds.): *Voluntary inhalation of industrial solvents*. National Institute on Drug Abuse U.S. Department of Health. Education and Welfare USA. pp. 246-275.
- Costero I., Barroso-Moguel R. (1978): Alteraciones microscópicas encontradas en el sistema nervioso central de gatos y ratas albinas relacionables con la intoxicación de solventes industriales (tolueno y tiner). *Cuad. Científ. CEMESAM, México*. 8: 91-122.

Coyle J.T., Molliver M.E., Kuhar M.J. (1978): In situ injection of kainic acid: A new method for selectively lesioning neuronal cell bodies while sparing axons of passage. *J. Comp. Neurol.* 180: 301-324.

D

Dempster A.M., Evans H.L., Snyder C.A. (1984): The temporal relationship between behavioral and hematological effects of inhaled benzene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 76:195-203.

Devathasan G., Low D., Teoh P.C., Wan S.H., Wong P.K. (1984): Complications of chronic glue (toluene) abuse in adolescents. *Aust. N.Z.J. Med.* 14:39-43.

Dixit R., Husain R., Seth P.K., Mukhtar H. (1980): Effect of diethylmaleate on acrylamide induced neuropathy in rats. *Toxicol. Letts.* 6:417-421.

Dossing M., Jacobsen O., Rasmussen S.N. (1985): Chronic pancreatitis possibly by occupational exposure to organic solvents. *Hum. Toxicol.* 4(3):22.

Dyck P.J., O'Brien P.C., Ohnishi A. (1977): Lead neuropathy: 2. Random distribution of segmental demyelination among "old internodes" of myelinated fibers. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 36: 570-575.

Dyer R.S., Muller K.E., Janssen R., Barton C.N., Boyes W.K., Benignus V.A. (1984): Neurophysiological effects of 30 day chronic exposure to toluene in rats. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 6: 363-368.

F

Fornazzari L., Wilkinson D.A., Kapur B.M., Carlen P.L. (1983): Cerebellar, cortical and functional impairment in toluene abusers. *Acta Neurol. Scandinav.* 67: 319-329.

Fulton J.F. (1938): *Physiology of the Nervous System.* Oxford Univ. Press, New York. pp. 1-675.

G

Gause E.M., Mendez V., Geller I. (1985): Exploratory studies of a rodent model for inhalant abuse. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 7(2):38.

Gleiser Ch. A. et al. (1968): Study of chloroquine toxicity and a drug-induced cerebrospinal lipodystrophy in swine. *Am. J. Pathol.* 53(1): 27-38.

Goldstein G.W. (1984): Brain capillaries: A target for inorganic lead poisoning. *Neuro-Toxicol.* 5(3): 167-176.

González E.G., Downey J.A. (1972): Polyneuropathy in a glue sniffer. *Arch. Phys. Med.* 53: 333-337.

Goslar H.G., Hilscher B., Haider S.G., Hofmann N., Passia D., Hilscher W. (1982): Enzyme histochemical studies on the pathological changes in human Sertoli cells. *J. Histochem. Cytochem.* 30(12): 1268-1274.

Goto I., Matsumara M., Inoue N. (1974): Toxic polyneuropathy due to glue sniffing. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 37:848-853.

Graham D.G. (1980): Hexane neuropathy: a proposal for pathogenesis of a hazard of occupational exposure and inhalant abuse. *Chem. Biol. Interact.* 32: 339-345.

Greenfield S., Brostoff S.W., Eylar E.H., Morell P. (1973): Protein composition of myelin of the peripheral nervous system. *J. Neurochem.* 20: 1207-1216.

Green J.D., Snyder C.A., Lobue J., Goldstein B.D., Albert R.E. (1981): Acute and chronic dose/response effects of benzene inhalation on the peripheral blood, bone marrow, and spleen cells of CD-1 male mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 59: 204-214.

Griffin J.W., Price D.L. (1981): Schwann cell and glial responses in B,B'iminodipropionitrile intoxication. I. Schwann cell and oligodendrocyte ingrowths. *J. Neurocytol.* 10: 995-1007.

Guzmán F.C. (1974): Modificaciones de la conducta social y de la actividad cerebral producidas por los solventes inhalantes. Presentado en VII Reunión de la AMEFAR (Abril) México.

H

Hampton C.K., García Ch., Randburn D.A. (1981): Localization of kainic acid-sensitive cells in mammalian retina. *J. Neurosc. Res.* 6: 99-111.

Hanson R.L., Benson J.M., Henderson T.R., Carpenter R.L., Pickrell J.A. (1985): Method for determining the lung burden of talc in rats and mice after inhalation exposure to talc aerosols. *J. Appl. Toxicol.* 5(5): 283-287.

Hashimoto K., Sakamoto J., Tannii H. (1981): Neurotoxicity of acrylamide and related compounds and their effects on male gonads in mice. *Arch. Toxicol.* 47: 179-189.

Herskowitz A., Ishii N., Schaumburg H. (1971): N-hexane neuropathy. A syndrome occurring as a result of industrial exposure. *N. Engl. J. Med.* 285: 82-85.

Howland R.D., Vyas I.L., Lowndes H.E., Argentieri T.M. (1980): The etiology of toxic peripheral neuropathies: In vitro effects of acrylamide and 2, 5-hexanedione on brain enolase and other glycolytic enzymes. *Brain Res.* 202: 131-142.

Husman K. (1980): Symptoms of car painters with long-term exposure to a mixture of organic solvents. *Scand. J. Work Environ. & Health* 6: 19-32.

I

Iregren A. (1982): Effects on psychological test performance of workers exposed to a single solvent (toluene) a comparison with effects of exposure to a mixture of organic solvents. *Neuro-behav. Toxicol. Teratol.* 4: 695-701.

J
Juntunen J., Hernberg S., Eistola P., Hupli V. (1980): Exposure to industrial solvents and brain atrophy. *European Neurology* 19: 366-375.

Juntunen J., Hupli V., Hernberg S., Luisto M. (1980): Neurological picture of organic solvent poisoning in industry. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 46: 219-231.

Juntunen J. (1982): Organic solvent intoxications in occupational neurology. *Acta Neurol. Scandinav., Suppl.* 92; 6: 105-119.

K

Kaminski M., Karbowski A., Jonek J. (1970): Some histochemical renal changes in mice during acute poisoning with benzene. *Folia Histochem. Cytochem.* 8(1): 63-76.

King P.J.L., Morris J.G.L., Pollard J.D. (1985): Glue sniffing neuropathy. *Aust. N.Z.J. Med.* 15: 293-299.

Kissling M. et al. (1971): Chromosome aberrations in experimental benzene intoxication. *Helv. Med. Acta* 36: 59-66.

Korobkin R., Asbury A.K., Sumner A.J., Nielsen S.L. (1975): Glue-sniffing neuropathy. *Arch. Neurol.* 32: 158-162.

Kravzov J.J., Saavedra J., Cedillo L. (1985): Análisis de disolventes orgánicos industriales por cromatografía gas-líquido. *Reporte de Invest., Div. de Ciencias Biológicas y de la Salud, U.A.M.* 42: 3-37.

L

Leuschner F., Neumann B.W., Hübscher F. (1984): Report on subacute toxicological studies with dichloromethane in rats and dogs by inhalation. *Arznein-Forsch. Drug Res.* 34 (2): 1772-1774.

M

Martin-Amat G., McMartin K.E., Hayreh S.S., Hayreh M.S., Tephly T.R. (1978): Methanol poisoning: Ocular toxicity produced by formate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 45: 201-208.

Massad E., Diva C., Nunes L.M., Da Silva R., Nascimento P.H., Böhm G.M. (1985): Acute toxicity of gasoline and ethanol automobile engine exhaust gases. *Toxicol. Lett.* 26: 187-192.

Matsumara M., Inoue N., Ohnishi A., Santa T. (1972): Toxic polyneuropathy due to glue sniffing. Report of twin sisters. *Rinsho Shinkeigaku (Clin. Neurol. Tokio)* 53: 290-295.

Maximow A.A., Bloom W. (1944): *A textbook of Histology.* Fourth edit. W.B. Saunders Company. Philadelphia. pp. 1-695.

McLean D.R., Jacobs H., Mielke B.W. (1980): Methanol poisoning: A clinical and pathological study. *Ann. Neurol.* 8: 161-167.

Mikkelsen S. (1980): A cohort study of disability pension and death among painters with special regard to disabling presenile dementia as an occupational disease. *Scand. J. Soc. Med., Suppl.* 16: 34-43.

Miller M.S., Spencer P.S. (1985): The mechanisms of acrylamide axonopathy. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 25: 643-666.

Moser V.C., Balster R.L. (1981): The effects of acute and repeated toluene exposure. *Neuro-behav. Toxicol. Teratol.* 3: 471-475.

O

O'Brien E.T. et al. (1971): Hepatorenal damage from toluene in a glue sniffer. *Brit. Med. J.* 2: 29-33.

Olsen J., Sabroe S. (1980): A case-reference study of neuropsychiatric disorders among workers exposed to solvents in the Danish wood and furniture industry. *Scand. J. Soc. Med., Suppl.* 16: 34-43.

P

Paxinos G., Watson Ch. (1982): *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. Academic Press, Australia, New York, London.

Peichl L., Bözl J. (1984): Kainic acid induces sprouting of retinal neurons. *Science* 223: 503-504.

Pellegrino L.J., Pellegrino A.S., Cushman A.J. (1979): *A stereotaxic atlas of the rat brain*, 2nd edn, Plenum, New York.

Peters A., Palay S.L., Webster H. de F. (1976): *The Fine Structure of the Nervous System: The neurons and supporting cells*. W.B. Saunders Company, Philadelphia PA. pp. 1-400.

Phillips R.D., Cockrell B.Y. (1984): Kidney structural changes in rats following inhalation exposure to C₁₀-C₁₁ isoparaffinic solvent. *Toxicol.* 33: 261-273.

Phillips R.D., Egan G.F. (1984): Effect of C₁₀-C₁₁ isoparaffinic solvent on kidney function in Fischer 344 rats during 8 weeks of inhalation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 73: 500.

Pitts L.L., Bruner R.H., D'Addario A.P., Uddin D.E. (1983): Induction of renal lesions following oral dosing with hydrocarbon fuels. *Toxicologist* 3: 70.

Pleasure D.E., Mishner K.C., Engel W.K. (1969): Axonal transport of proteins in experimental neuropathies. *Science* 166: 524-525.

Port M., Hyman J.B. (1965): Myeloid metaplasia as a result of chronic benzene intoxication. *New York J. Med.* 2260-2262.

Powars D. (1965): Aplastic anemia secondary to glue sniffing. *New Eng. J. Med.* 273(13):700-702.

Powell H.C., Myers R.R., Lampert P.W. (1982): Changes in Schwann cells and vessels in lead neuropathy. *Am. J. Pathol.* 109: 193-205.

Press E., Done A. (1967): Physiologic effects and community control measures for intoxication from the intentional inhalation of organic solvents. *Pediatrics* 39: 451-461, 611-622.

Princas J. (1969): The pathogenesis of dying-back neuropathies: II. An ultrastructural study of experimental acrylamide intoxication in the cat. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 28: 598-626.

R

Reinhardt Ch. F., Azar A., Maxfield M.E., Smith P.E., Mullin L.S. (1971): Cardiac arrhythmias and aerosol sniffing. *Arch. Environ. Health.* 22: 265-279.

Río-Hortega P. (1942-1945): El método del carbonato argéntico. Revisión general de sus técnicas y aplicaciones en Histología Normal y Patológica. *Arch. Histol. Norm. y Patol.* 1:165,329; 2:231,577.

Rotternberg H., Waring A., Rubin E. (1981): Tolerance and cross-tolerance in chronic alcoholics: Reduced membrane binding of ethanol and other drugs. *Science* 213: 583-585.

Rubinstein M., Dupont P., Doppee J.P., Dehon C., Ducobu J., Hainaut J. (1985): Ocular toxicity of desferrioxamine. *Lancet* 8432: 817-818.

S

Said G., Duckett S. (1981): Tellurium-induced myelinopathy in adult rats. *Muscle & Nerve* 4, 319-325.

Savolainen H. (1981): Pharmacokinetics, pharmacodynamics and aspects of neurotoxic effects of four inhaled aliphatic chlorohydrocarbons as relevant in man. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin.* 6: 85-90.

Savolainen H. (1982): Toxicological mechanism in acute and chronic nervous system degeneration. *Acta Neurol. Scandinav., Suppl.* 92; 6: 23-35.

Scalia F. (1972): The termination of retinal axons in the peritectal region in mammals. *J. Comp. Neurol.* 145: 223-258.

Schaumburg H.H., Spencer P.S. (1976): Degeneration in central and peripheral nervous systems produced by pure n-hexane: an experimental study. *Brain* 99: 183-192.

Schaumburg H.H., Spencer P.S. (1979): Toxic neuropathies. *Neurology* 29: 429-431.

Shirabe T., Tsuda T., Terao A., Araki S. (1974): Toxic polineuropathy due to glue sniffing. Report of two cases with a light and electron-microscope study of the peripheral nerves and muscles. *J. Neurol. Sci.* 21: 101-113.

Sidenius P., Jacobsen J. (1983): Anterograde axonal transport in rats during intoxication with acrylamide. *J. Neurochem.* 40: 697-704.

Smith P.E., Copenhaver W.M. (1944): *Bailey's Text-book of Histology*. Eleventh edit. The Williams & Wilkins Company. Baltimore. pp. 1-786.

Spencer P.S., Schaumburg H.H. (1975): Experimental neuropathy produced by 2,5-hexanedione a major metabolite of the neurotoxic industrial solvent methyl n-butyl ketone. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 38: 771-775.

Steinbusch H.W.M. (1981): Distribution of serotonin-immunoreactivity in the central nervous system of the rat: Cell bodies and terminals. *Neurosci.* 6, 557-618.

S.S. (1972): *Farmacodependencia*. Public. Téc. No. 4, Secretaría de Salubridad y Asistencia. México.

T

Takeuchi Y., Hisanaga N., Ono Y., Ogawa T., Hamaguchi Y., Okamoto S. (1981): Cerebellar dysfunction caused by sniffing of toluene-containing thinner. *Ind. Health.* 19: 163-169.

Takeuchi Y., Ono Y., Hisanaga N. (1981): An experimental study on the combined effects on n-hexane and toluene on the peripheral nerve of the rat. *Brit. J. Ind. Med.* 38: 14-19.

Tarsh M.J. (1979): Schizophreniform psychosis caused by sniffing. *J. Soc. Occup. Med.* 29: 131-133.

Taylor G.J. et al. (1970): Cardiac toxicity of aerosol propellants. *JAMA* 214: 81-85.

Taylor G.J., Harris W.S., Bogdonoff M. (1971): Ventricular arrhythmias induced in monkeys by the inhalation of aerosol propellants. *J. Clin. Invest.* 59: 1546-1550.

Taylor J.D., Evans H.L. (1985): Effects of toluene inhalation on behavior and expired carbon dioxide in macaque monkeys. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 80: 487-495.

Towfighi J., Gonatas N.K., Pleasure D., Cooper H.S., McCree B.S. (1976): Glue sniffer's neuropathy. *Neurol.* 26: 238-243.

W

Whitaker J.N., Dodd S.P., Sahenk Z., Mendell J.R. (1983): Changes in sciatic nerve cathepsin D after ligation or exposure to neurotoxins. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 42: 87-98.

Wierda D., Irons R.D., Greenlee W.F. (1981): Immunotoxicity in C57B1/6 mice exposed to benzene and Aeroclor 1254. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 60: 410-417.

Wyrobek A.J., Bruce W.R. (1975): Chemical induction of sperm abnormalities in mice. Proc. Nat. Acad. Sci. 72(11): 4425-4429.

Wyse D.G. (1973): Deliberate inhalation of volatile hydrocarbons: a review. Can. Med. Assoc. J. 108: 71-74.

Y

Yamada S. (1964): An occurrence of polyneuritis by n-hexane in the polyethylene laminating plants. Sangyo Igaku (Jpn. J. Indus. Health) 6: 192.

Z

Zeman W., Maitland J.R.I. (1963): Croigie's Neuroanatomy of the Rat. Academic Press. New York and London. pp. 151, 216-217.

THINNER: inhalación y consecuencias, editado por la Fundación de Investigaciones Sociales, A.C., se terminó de imprimir en Jaime Salcido Impresiones, el día 24 de febrero del año de 1988. En su composición se marcaron tipos English Times 11:13; 10:12 y 9:10 puntos. El diseño gráfico y la edición estuvieron a cargo de Jaime Salcido y Romo. Coordinó el proyecto el Lic. Ignacio Ibarra. El tiraje consta de 2,000 ejemplares.

La Fundación de Investigaciones Sociales, A.C. (FISAC), asociación civil mexicana constituida en 1981 por los principales productores de vinos y licores y por otros importantes hombres de empresa del país, contempla —como uno de sus objetivos fundamentales— “la promoción de la responsabilidad en el consumo de bebidas con contenido alcohólico” y, en un plano más amplio, el apoyo a todos aquellos trabajos de investigación que contribuyan al bienestar físico y mental de nuestra juventud en particular y de la población en general.

Dentro de esta línea de acción, FISAC ha emprendido la labor de edición de diversas obras, unas enfocadas a la preservación de nuestras raíces nacionales, y otras —como en el caso que ahora nos ocupa— al estudio y comprensión de un fenómeno actual y de dimensiones preocupantes, si se considera que es el sector juvenil de nuestra población en el que con mayor intensidad y frecuencia se dan los casos tema del presente trabajo.

Ante esta situación, y en el convencimiento de que la difusión de material informativo especializado a nivel profesional representa un aspecto vital **en la lucha contra las secuelas de esta y otras formas de adicción, FISAC** une sus esfuerzos a los del Sector Salud mediante el financiamiento para la publicación de los resultados de las investigaciones realizadas por la Dra. Rosario Barroso-Moguel con la colaboración del Biól. Víctor Romero Díaz, miembros del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de la Secretaría de Salud.

Abrigamos la esperanza de que este esfuerzo conjunto contribuya al cumplimiento de los objetivos que las autoridades sanitarias de nuestro país se han trazado.



FISAC