

## Efectos teratológicos cráneo-encefálicos por inhalación crónica con *thinner* de los progenitores, en ratas y humanos

ROSARIO BARROSO-MOGUEL\*  
JUANA VILLEDA-HERNANDEZ  
MARISELA MENDEZ-ARMENTA

*Por la importancia y aumento que tiene la drogadicción en México, por inhalación de thinner entre adolescentes y jóvenes, así como su repercusión en los problemas socio-económicos, culturales, legales, de salud (neurológicos y psiquiátricos) nos interesa ahora hacer un estudio comparativo, tanto experimental en ratas, como en humanos que demuestran los efectos embriotóxicos y teratológicos cráneo-encefálicos en crías e hijos de progenitores que han inhalado crónicamente thinner (en el caso de la madre gestante antes, en el inicio y durante el embarazo). Debido a que el thinner inhalado pasa a la sangre y se distribuye en el embrión cruzando la barrera placentaria, causa en muchos casos agenesia de huesos craneales, parcial o total del encéfalo, sumadas a otras lesiones macro y microscópicas, por agresión directa al neuroepitelio germinal. Además se producen abortos o partos prematuros con productos de menor peso y talla y hemorragias placentarias, que sucumben a las pocas horas, días o semanas y si sobreviven manifiestan retraso mental y síntomas neurológicos y psiquiátricos muy alterados.*

**CLAVES:** Drogadicción, lesiones teratológicas, agenesia, cráneo-encefálicos, abortos.

### SUMMARY

*Inhalation of thinner by youngsters and adolescents is an increasing drug abuse problem in Mexico. It presents serious repercussions upon socio-economic, cultural, legal and health (neurologic and psychiatric) problems. We report a comparative study in humans and rats which demonstrate the embryotoxic and cráneo encephalic teratologic effects in the children and brood of progenitors who have chronically inhaled thinner (in the case of pregnant women, before, at the beginning and throughout pregnancy). Inhaled thinner passes directly to the blood stream and crosses the placental barrier freely reaching the embryo. It may cause craneal bone and partial or total encephalon agenesia, added to macro and microscopic lesions secondary to direct aggression to the neuroepithelial germ cells. Abortions and premature labor with weight and size underdeveloped products and placental hemorrhages occur. Usually these die, but if they survive they show transcendent mental retardation, as well as neurologic and psychiatric sequels.*

**KEY WORDS:** Drug addiction, teratologic lesions, agenesia, cráneo-encephalic, abortions.

\* Académico titular.

Todos los autores. Laboratorio de Neuromorfología Celular. Unidad de Investigaciones. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía «Dr. Manuel Velasco Suárez». Secretaría de Salud.

## Introducción

Por la importancia y trascendencia que tiene en México la drogadicción en niños, adolescentes y jóvenes, que inhalan solventes industriales (principalmente *thinner* y cemento) y su repercusión en problemas de carácter social, familiar, económico, de enseñanza, productividad, legal, neurológico y psiquiátrico y las lesiones que se producen en todos los órganos, que ya hemos descrito en otros trabajos,<sup>1-8</sup> nos interesa ahora comparar los efectos neuro-tóxicos del *thinner* en ratas y humanos, que se producen en las crías e hijos de progenitores que han inhalado crónicamente antes y durante la gestación, ya que al pasar por los pulmones y difundido por la sangre de las hembras y mujeres que inician la gestación, se distribuye en el embrión cruzando la barrera placentaria,<sup>9,10</sup> y se producen con frecuencia agenesia de huesos craneales, vértebras, de parte o todo el encéfalo,<sup>10</sup> reabsorción de embriones (frecuente en ratas), abortos (en humanos) o productos prematuros con menor peso y talla, que sobreviven sólo pocas horas, días o semanas.

## Material y métodos

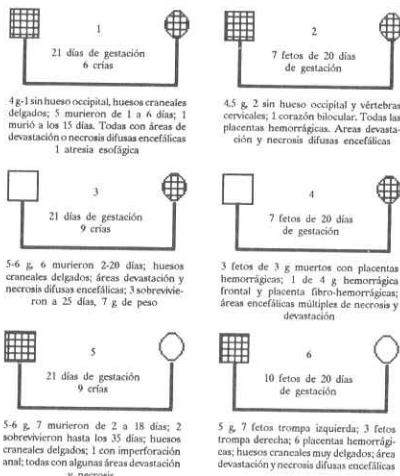
Para el material experimental usamos 14 ratas adultas de 50 días de edad, Cepa Wistar, 7 machos y 7 hembras con un peso promedio de 250 g. Permanecieron separados machos y hembras en dos cajas de policarbonato con tapas de filtro de alambre a temperatura de 21-22°C, humedad relativa de 50%  $\pm$  10 y con ciclo de luz-oscuridad de 12 h. Se les administró alimento y agua *ad libitum* durante 10 días para su adaptación. De ellas 2 machos y 2 hembras quedaron como testigos; 5 machos y 5 hembras inhalaban en cámara cerrada 1.5 ml de *thinner* diario en 60 días (total 90 ml). A los 40 días de inhalación (60 ml) se aparearon las parejas 1 y 2 según esquema adjunto (2 machos y 2 hembras), se continuó la inhalación hasta los 60 y 59 días respectivamente. La hembra de la pareja 2 se sacrificó a los 20 días de gestación para recuperar las placentas y estudiar los fetos, primero *in situ* y después, macroscópicamente su aspecto exterior.

En las parejas 3 y 4 (esquema) los machos fueron testigos y sólo las hembras inhalaban durante 40 días (60 ml), se aparearon y continuó la inhalación durante la gestación. La hembra de la pareja 4 se sacrificó a los 20 días de gestación para recuperar y estudiar las placentas y fetos *in situ*. En las parejas 5 y 6 (esquema), los machos inhalaban 60 días (90 ml) y se aparearon

con hembras testigos. La hembra de la pareja 6 se sacrificó a los 20 días de gestación para recuperar las placentas y fetos *in situ*.

Las 24 crías obtenidas de las parejas 1, 3 y 5 se sacrificaron entre 1 a 35 días según su estado general (esquema) y los 23 fetos y placentas de las parejas 2, 4 y 6 se estudiaron y diseccionaron macroscópicamente en fresco, se describieron las alteraciones (cuadros I y II) e inmediatamente se fijaron en formol a 10% durante 15 días.

## LESIONES TERATOLÓGICAS EN RATAS POR INHALACIÓN DE THINNER



□ ○ TESTIGOS

INHALARON (1.5 ml diarios) = 90 ml de *thinner* en 60 días

Esquema que muestra la metodología y resultado de las lesiones teratológicas cráneo-encefálicas encontradas en las crías a término de las parejas de ratas 1, 3, y 5 y en los fetos a los 20 días de gestación de las parejas 2, 4 y 6. (Explicación en el texto)

Los encéfalos de crías y fetos se incluyeron enteros en parafina, se hicieron cortes de 5 a 7 micras de grosor, teñidos con matxilina y eosina, tricrómico de Masson e impregnaciones argéntoúricas modificadas por nosotros para cortes en parafina.

De los cortes obtenidos del encéfalo, se hizo el estudio microscópico de: corteza cerebral parietal;

Cuadro I. CRÍAS DE RATAS INHALADAS

|                            | Pareja 1                                           | Pareja 3                                           | Pareja 5                                           |
|----------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Núm. de crías              | 6                                                  | 9                                                  | 9                                                  |
| Peso al nacer              | 4 g                                                | 5 a 6 g                                            | 5 a 6 g                                            |
| Talla menor de             | 50 %                                               | 40 %                                               | 30 %                                               |
| Murieron                   | 5 de 1 a 6 d<br>1 a los 15 d                       | 6 de 2 a 20 d<br>3 a los 25 d; 7 g                 | 7 de 2 a 10 d<br>2 a los 35 d                      |
| Huesos craneales           | Delgados<br>1 sin occipital                        | Delgados                                           | Delgados                                           |
| Encéfalo con áreas difusas | Deviación (acelulares o fibras nerviosas-necrosis) | Deviación (acelulares) o fibras nerviosas-necrosis | Deviación (acelulares) o fibras nerviosas-necrosis |
| Lesiones orgánicas         | 1 atresia de esófago                               | "                                                  | Imperforación anal                                 |

Cuadro II. FETOS DE RATAS INHALADAS

|                            | Pareja 2                                               | Pareja 4                                                                   | Pareja 6                                           |
|----------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Núm. de crías              | 7                                                      | 6                                                                          | 10                                                 |
| Peso al nacer              | 4 a 4.5 g                                              | 2 a 4 g                                                                    | 5 g                                                |
| Talla menor de             | 50 %                                                   | 30 %                                                                       | 30 %                                               |
| Sacrificados               | 20 días de gestación                                   | 20 días de gestación                                                       | 20 días de gestación                               |
| Huesos craneales           | Delgados<br>2 sin occipital y 2 vértebras cervicales   | Delgados                                                                   | Delgados                                           |
| Encéfalo con áreas difusas | Deviación (acelulares y sin fibras nerviosas-necrosis) | Deviación (acelulares) y sin fibras nerviosas-necrosis; hemorragia frontal | Deviación (acelulares) o fibras nerviosas-necrosis |
| Lesiones orgánicas         | 1 corazón bicolor                                      | 2 fetos de 2 g, en parte reabsorbidos                                      | 7 fetos útero izq.<br>3 fetos útero der.           |
| Placentas                  | 7 hemorrágicas                                         | 3 hemorrágicas + necrosis, 2 libre-hemorrágicas                            | 6 hemorrágicas                                     |

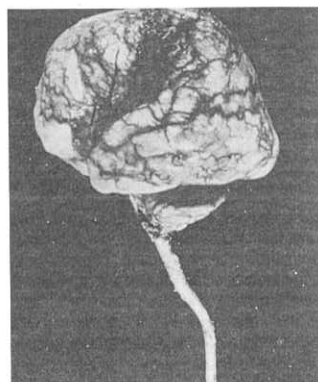


Figura 1. Encéfalo y médula espinal del caso humano 1 (niña prematura de 6 meses), con *licencefalia* y *agenesia* del lóbulo frontal izquierdo, sustituido por cavidad ocupada por líquido cefalorraquídeo y cubierta por leptomeninge con hemorragias difusas

hipocampo; tálamo; cerebelo; puente; substancia reticular; núcleos caudado, coclear y estriado; cápsula interna; cuerpo calloso y tálamo.

El material humano estudiado corresponde a 4 niños prematuros de 6 a 8 meses, 2 del sexo masculino y 2 del femenino, con peso entre 800 g y 2000 g y talla de 22 a 33 cm, hijos de padres y madres crónicamente inhaladores de *thinner* durante 3 a 5 años (las madres también durante el embarazo).

**Caso 1.** Niña prematura de 6 meses. Pesó 800 g. Talla de 22 cm. Murió a la hora de nacer. Sus padres, de 22 y 19 años, inhalaron durante 5 y 3 años respectivamente (la madre también durante el embarazo). El encéfalo pesó 200 g con *licencefalia*, *agenesia* del lóbulo frontal izquierdo. El conducto endodiarquiano medular es amplio (2 mm de diámetro). La corteza cerebral es irregularmente delgada, mide 2 mm de espesor máximo. (Figura 1).

**Caso 2.** Encéfalo de niño prematuro de 7 meses de embarazo, pesó 1200 g. Murió a las 2 h de nacer. Ambos padres inhaladores de *thinner* por 4 años (la madre también durante los 3 meses iniciales del embarazo). El encéfalo pesó 350 g con *ciaturas* irregularmente profundas y *circunvoluciones* marcadas, con *agenesia* de la porción inferior de los lóbulos frontal y parietal izquierdos, sustituidos por una cavidad ocupada por líquido cefalorraquídeo, cubierta con meninge y en comunicación con el ventrículo lateral izquierdo. La substancia gris cortical mide 3 mm de espesor. Los núcleos grises centrales son pequeños y con aparente distribución normal. (Figura 2).

**Caso 3.** Niña prematura de 7 meses. Pesó 1800 g. Murió a las 2 h de nacer. Padres inhaladores por 4 años (la madre, durante todo el embarazo). Presenta *acrania* con *anencefalia* y ausencia de la primera y segunda vértebras cervicales. En la base del cráneo persisten porciones de los núcleos grises centrales (tálamo e hipotálamo) con focos de necrosis, cubiertos por meninges y cuero cabelludo, globos oculares grandes y salientes, *aracnodactilia*, piel edematosa y placenta hemorrágica (Figura 3).

**Caso 4.** Niño de 8 meses. Pesó 2000 g. Murió tres días después de nacer y cuadro de meningitis agregado. Padres inhaladores por 4 años el padre y 3 la madre

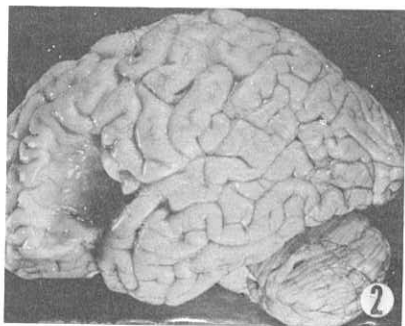


Figura 2. Encéfalo del caso humano 2. Niño prematuro de 7 meses de embarazo con *agenesia* de porción inferior de lóbulos frontal y parietal izquierdos, sustituidos por cavidad ocupada por líquido cefalorraquídeo, en comunicación con el ventrículo lateral y cubierta por leptomeninge



Figura 3. Caso humano 3. Niña prematura de 7 meses de embarazo con *acrania*, *anencefalia* y ausencia de las 2 primeras vértebras cervicales. Aracnodactilia manual, edema intenso en cara y en todo el cuerpo

(también durante los 5 primeros meses del embarazo). Presenta espina bífida y mielo-meningocele cervico-dorso-lumbar. El meningocele, más desarrollado en la porción cervical, forma una bolsa meníngea con líquido cefalorraquídeo, comunicada con un amplio IV ventrículo y casi del mismo tamaño que la cabeza. El encéfalo pesó 300 g, con cisuras poco profundas y circunvoluciones estrechas (Figura 4).



Figura 4. Caso humano 4. Visto dorsalmente con espina bífida cervico-dorso-lumbar y mielo-meningocele, que desarrolló una bolsa meníngea cervical llena de líquido cefalorraquídeo y comunicada con el IV ventrículo y más grande que su cabeza

## Resultados

**Material experimental.** Las 24 crías obtenidas de las parejas<sup>1,3,5</sup> (esquema), presentan lesiones comunes y alteraciones teratológicas propias en cada grupo, descritas en el cuadro I. También se anotan los hallazgos teratológicos de los 23 fetos obtenidos a los 20 días de gestación, de las parejas 2, 4 y 6.

Respecto a los hallazgos microscópicos, encontramos que en las 6 parejas (crías y fetos) existen en el encéfalo múltiples áreas difusas de devastación por destrucción o ausencia de neuronas y fibras nerviosas (Figura 5) de tamaño y forma irregular distribuidas en las distintas áreas del encéfalo como son la corteza (Figuras 6 y 7), núcleos grises centrales, hipocampo, cerebelo y tronco cerebral, y cerca de los ventrículos, acompañadas de focos de necrosis (Figura 8), con o sin linfocitos y macrófagos (Figura 9).

En diferentes áreas de los núcleos estriados hay pobreza de neuronas, que se ven poco diferenciadas, con núcleos vacuolados y pocas dentritas (Figura 10) o retraídas y picnóticas, como en los núcleos del puente (Figura 11).

En la sustancia reticular, las fibras nerviosas son escasas, están fragmentadas y muchas han desaparecido; entre ellas existe edema, así como neuronas picnóticas y retraídas (Figura 12).

En el cerebelo de las crías recién nacidas y fetos, existe deficiente desarrollo, con escasas cisuras poco profundas. Las neuronas están disminuidas en número y poco diferenciadas, sin que puedan identificarse toda-



Figura 5. Imagen panorámica de un corte longitudinal de una porción de encéfalo de rata recién nacida (pareja 1) que muestra parte del lóbulo frontoparietal, circunvolución límbica, hipocampo y parte de núcleos grises basales, con múltiples áreas difusas de devastación (flechas). Método de Masson. 10 x



Figura 6. Mayor aumento de un campo de la figura anterior en la corteza parietal. Hay un área de devastación submeníngea y 3 más en el espesor de la corteza parietal con ausencia de células y fibras nerviosas destruidas por necrosis (flechas). Método de Masson. 20 x

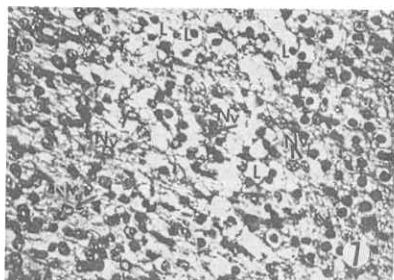


Figura 7. Porción a gran aumento de área de devastación evolutiva en núcleo estriado con neuronas poco diferenciadas, muchas con núcleos vacuolados (Nv), pocas adendritas y fibras nerviosas y presencia de linfocitos (L). Método argéntico de Barroso-Moguel. 100 x



Figura 8. Porción encefálica de un feto de rata (pareja 2). Áreas de devastación en el cuerpo calloso y fimbria del hipocampo (flechas) y amplia zona de necrosis (N), infiltración de linfocitos en la porción inferior de la microfotografía (L). Método argéntico de Barroso-Moguel. 80 x

vía las distintas capas y las células de Purkinje (Figura 13), entre ellas hay algunas áreas de devastación y congestión vascular meníngea.

**Material Humano. Caso 1.** Como ya se ha dicho en la descripción del material empleado, este caso, que se ilustra en la figura 1 con la imagen macroscópica del encéfalo con el cerebelo y médula espinal, no se formaron las cisuras y circunvoluciones del cerebro (*licencefalia*); hay *agenesia* del lóbulo frontal izquierdo, sustituido por una cavidad irregular que se comunica por el ventrículo lateral de ese lado. La cavidad está ocupada por líquido cefalorraquídeo y cubierta por la leptomeninge que contiene abundantes

vasos sanguíneos dilatados y hemorragias difusas sobre el lóbulo parietal y occipital. Un corte coronal del encéfalo en ese nivel nos demuestra, en la figura 14, la ausencia de cisuras y circunvoluciones, substancia gris cortical delgada con múltiples hemorragias puntiformes en todo el tejido nervioso cerebral; presencia en el lado izquierdo de una cavidad de paredes lisas, vecina al ventrículo lateral izquierdo que en otros cortes mostraba su intercomunicación directa, además, existe dilatación de los ventrículos lateral derecho, medio y acueducto de Silvio.

**Caso 2.** Se ilustra en la figura 2, en la que se ve el encéfalo con cisuras irregularmente profundas y

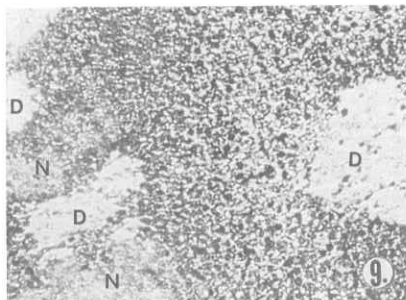


Figura 9. Núcleo estriado de rata recién nacida de la pareja 1, con extensas áreas de devastación (D), sin células y fibras nerviosas; además, hay neuronas picrotónicas y zonas de necrosis (N). Método de Weigert. 80 x

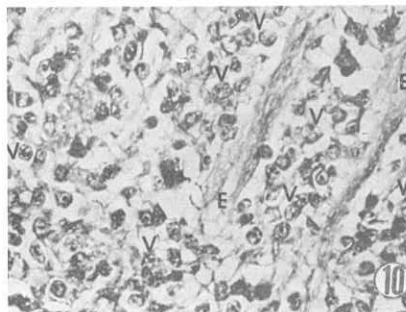


Figura 10. Núcleo estriado de rata recién nacida de la pareja 3. Hay pocas neuronas mal diferenciadas con escasas dendritas y con núcleos vacuolados (V). Además existe edema intersticial que separa los mal formados fascículos nerviosos (E). Método de Masson. 100 x

circunvoluciones bien marcadas, pero con ausencia de la porción inferior de los lóbulos frontal y parietal izquierdos que no llegaron a formarse (*agenesia*), sustituidos por una cavidad ocupada por líquido cefalorraquídeo, comunicada con el ventrículo lateral del mismo lado y cubierta por delgada meninge. En los cortes sucesivos anteroposteriores se vieron los núcleos grises centrales pequeños pero con distribución normal. La sustancia gris cortical media de promedio 3 mm de espesor.

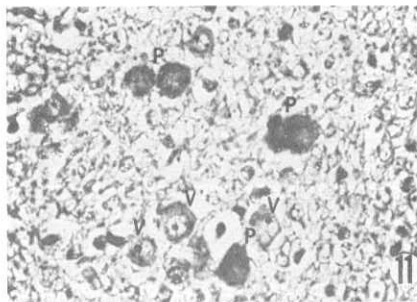


Figura 11. Núcleos del puente, de la misma rata de la figura anterior, con neuronas muy alteradas, picrotónicas y retraídas (P), otras con vacuolización nuclear y degeneración del soma (V). Método argéntico de Barroso-Moguel. 100 x

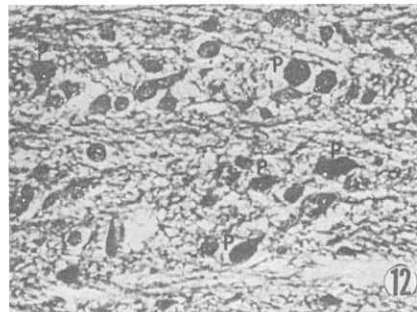


Figura 12. Encéfalo de rata recién nacida de la pareja 3. La mayoría de las neuronas de la sustancia reticular están destruidas, con retracción del soma y picrotosis nuclear, entre fibras nerviosas alteradas y edema intersticial. Método de Barroso-Moguel. 100 x

**Caso 3.** La figura 3 muestra el aspecto exterior frontal de una niña prematura de 7 meses, que murió 2 h después de nacer; no se formaron los huesos del cráneo (*acrania*), ni los hemisferios cerebrales, ni el cerebelo (*anencefalia*) y sólo existen porciones de los núcleos grises basales, cubiertos por meninges y cuero cabelludo con pelo. Además, hay ausencia de las dos primeras vértebras cervicales (que la hacen parecer sin cuello); de igual manera, presenta arcnodactilia manual y además edema en cara y resto del cuerpo. Su placenta presentó extensas áreas hemorrágicas.

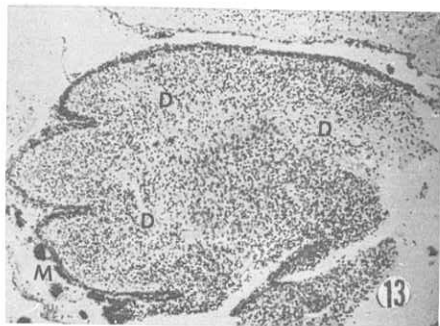


Figura 13. Cerebelo con deficiente desarrollo de feto de la pareja 4. Sólo se han formado 2 cisuras con poca profundidad. Neuro-nas muy indiferenciadas, en menor número, sin ordenación de las 3 capas características y áreas difusas de devastación (D). Congestión meníngea (M). Método argéntico de Barroso-Moguel. 10 x

**Caso 4.** La figura 4 demuestra un producto del sexo masculino de 8 meses, visto por la espalda, con espina bífida que abarca desde el cuello hasta la porción lumbar y favorece la salida de la médula espinal, líquido cefalorraquídeo y meninges produciendo el llamado *mielo-meningo-cele* (cervico-toraco-lumbar). En la porción cervical el meningocele forma una bolsa meníngea más grande que la cabeza, comunicada con el IV ventrículo y llena de líquido cefalorraquídeo. Los huesos craneales son delgados, el encéfalo pesó 300 g con cisuras poco profundas y circunvoluciones estrechas. Cerebelo pequeño; los núcleos grises basales están mal definidos.

En el estudio microscópico de diferentes áreas del encéfalo (corteza, cerebelo, tronco y núcleos grises centrales), de los casos 1, 2 y 4, impregnados con los métodos de plata, encontramos neuronas inmaduras, poco diferenciadas como la que ilustra la figura 15 con escasas dendritas y cilindroecio que apenas inician su formación (Ci) conservando su tipo fetal; en el citoplasma del soma los grumos de Nissl forman densos e irregulares cúmulos dispersos. La cromatina nuclear es desigual, en tamaño y distribución; no hay presencia de neurofibrillas.

## Discusión

Se sabe que el sistema nervioso durante el desarrollo embrionario (tanto en animales de experimentación como en humanos), se altera fácilmente por diferentes agentes o causas que interfieren en la multiplicación,

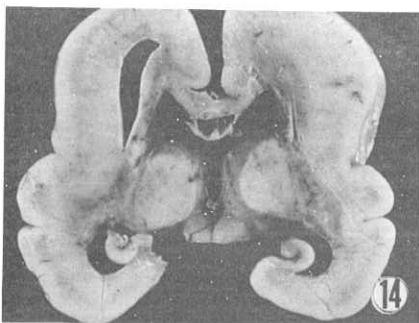


Figura 14. Corte coronal del encéfalo de la figura anterior que demuestra la ausencia de cisuras y circunvoluciones, corteza delgada y parte de la cavidad por ausencia del lóbulo frontal izquierdo. Gran dilatación de los ventrículos laterales, medio y acueducto de Silvio. Múltiples hemorragias hemisféricas y en núcleos grises centrales

ordenación y diferenciación celular, desencadenando lesiones teratológicas.

Estas alteraciones teratológicas pueden producirse también por lesiones agresivas de la madre hacia el producto, ocasionadas en nuestros casos, por solventes industriales, el *thinner*, inhalado durante la gestación y aún antes. Además por padecimientos de la madre gestante como: infecciones virales, radiaciones, algunos medicamentos, varias drogas, sustancias químicas, pesticidas, herencia de anomalías cromosómicas, alteraciones metabólicas (diabetes) intoxicación por metales (plomo, aluminio, cadmio, talio), que actúan durante los primeros días de la gestación, cuando se inicia el desarrollo del sistema nervioso,<sup>10,15</sup> e impiden o destruyen la diferenciación celular del neuroepitelio germinal.

Los diversos agentes agresivos, o un mismo agente producen distintos tipos de alteraciones (aún en la misma especie biológica), en diferentes momentos, lugares, etapas y tiempo de su desarrollo, según la duración, agresividad y patogénesis del factor desencadenante,<sup>16</sup> tanto en animales de experimentación<sup>17</sup> como en los humanos.<sup>10,15</sup> Algunos actúan de inmediato, otros pocos minutos, horas, días o tiempo de exposición después de ponerse en contacto con el embrión.<sup>13</sup> Ocasionan desde degeneración hasta necrosis o anomalías celulares, produciendo variadas lesiones en diferentes tejidos u órganos; como ejemplos: *microencefalia* (en los humanos entre los 13 y 16 días de gestación), así como *licencefalia*, *hidrocefalia* o *anencefalia* y una combinación o no de lesiones en el hipocampo y núcleos grises centrales.

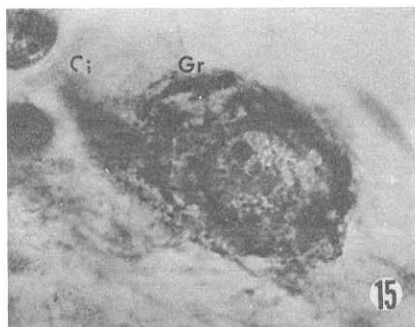


Figura 15. Microfotografía de neurona parietal del caso 2, poco diferenciada, con incipientes y escasas dendritas y cilindrocyte que inicia su formación (Ci). En el soma los grumos de Nissl (Gr) forman densos cúmulos dispersos; aún no se han formado neurofibrillas. La cromatina nuclear tiene tamaño y distribución desigual. Método de Río-Hortega. 3000 x

Otro ejemplo lo tenemos en las radiaciones que ocasionan una rotura radial de la estructura neuroepitelial incipiente y las células pierden su ordenación y forman cúmulos redondeados (rosetas) con actividad mitótica desordenada. Los agentes químicos, entre ellos los hidrocarburos (como en nuestros casos), inhiben la multiplicación celular, su ordenación y madurez, seguida de autólisis y fagocitosis, tanto en hemisferios cerebrales (Figura 5) como en hipocampo, cerebelo, cuerpo estriado y puente.<sup>13,15</sup>

Estos hallazgos demuestran la gran sensibilidad del neuroepitelio en sus primeras etapas de desarrollo y del mesencéfalo, a sustancias que interfieren con la proliferación y orientación celular, comparada con las capas germinales del neuroepitelio en otras regiones del cerebro y cerebelo.<sup>12</sup>

Además, se producen lesiones en otros órganos y variaciones en la osificación del esqueleto<sup>16</sup> y plaquetas que muestran con frecuencia hemorragias o necrosis difusas o totales.<sup>9,16</sup>

Estas lesiones no son del todo específicas para un determinado agente agresivo, y pueden producirse múltiples combinaciones que alteren, además del encéfalo, a otros órganos, aparatos y sistemas (cardiovascular, esquelético, muscular, linfo-hematopoyético, endocrino, etc.).

## Referencias

- Barroso-Moguel R. Alteraciones morfológicas producidas por inhalantes. Cuadernos Científicos CEMEF 1975; 2: 97-106.
- Costero I y Barroso-Moguel R. Alteraciones encontradas en gatos intoxicados experimentalmente con inhalación de solventes industriales. En: Inhalación Voluntaria de Solventes Industriales. Ed. Trillas. México. 1977; pp. 163-185.
- Costero I y Barroso-Moguel R. 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 U.S.A. 1978; 246-275.
- Costero I y Barroso-Moguel R. Alteraciones microscópicas en el Sistema Nervioso Central de gatos y ratas albinas relacionables con intoxicación de solventes industriales (tolueno y thinner). Cuad. Cientif. CEMESAM México, 1978; 8: 91-122.
- Barroso-Moguel R, Aznar Ty Vázquez VE. Lesiones cerebelosas en humanos, gatos y ratas producidas por thinner y tolueno. Cuadernos Científicos CEMESAM México. 1980; 12: 137-169.
- Barroso-Moguel R, Villeda-Hernández J y Rubén M. Lesiones retinianas producidas experimentalmente en ratas por thinner. Gaceta Méd. Méx. 1987; 123: 213-217.
- Barroso-Moguel R y Romero DV. Thinner: Inhalación y Consecuencias. Edit. Fundación Invest. Soc. A.C. FISAC, Inst. Nac. Neurol. Neurocir. S. S. México, 1988; 200 pags.
- Barroso-Moguel R y Villeda-Hernández J. Experimental neuropathy produced in rats with industrial solvents (thinner). Arch. Invest. Méd. Méx. 1989; 20: 53-60.
- Mitsuru A, Scisliro H and Yoshiyasu I. Transfer of hexachlorobenzene (HCB) from mother to new-born baby through placenta and milk. Arch. Toxicol. 1985; 56: 195-200.
- Holmberg PC. Central-nervous-system defects born to mothers exposed to organic solvents during pregnancy. The Lancet. 1979. July 28: 177-179.
- Kucera J. Exposure to fat solvents; a possible cause of cerebral agenesis in man. J. Pediatrics. 1968; 72: 857-859.
- Méndez-Armenta M. Estudio Morfológico de Lesiones Cerebrales en Ratas Recién Nacidas de Progenitores Intoxicados por Inhalación Crónica de Thinner. Tesis de licenciatura UNAM. México. 1989; 72 págs.
- Johnson JM, Thompson DJ et al. The effect of prenatal procabazine treatment of brain development in the rat. Teratology. 1985; 32: 203-212.
- Congenital Malformations, a CIBA Foundation Symposium. Edit. J. & A. Churchill, LTD London. 1960. 308 pp.
- Khera KS. Maternal toxicity: a possible etiological factor in embryo-fetal deaths and fetal malformations of rodent-rabbit species. Teratology. 1985; 31: 129-153.
- Krasavage JW and Katz VG. Developmental toxicity of ethylene glycol monopropyl ether in the rat. Teratology. 1985; 32: 93-102.
- Mirkes PE, Greenaway JC, Hilton J and Brundrett R. Morphological and biochemical aspects of monofunctional phosphoramidate mustard teratogenicity in rat embryos cultured *in vitro*. Teratology. 1985; 32: 241-249.