



11216  
2  
zej

**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**

Facultad de Medicina  
División de Estudios Superiores  
Intituto Mexicano del Seguro Social  
Centro Médico Nacional  
Hospital de Pediatría

**ESTUDIO CLINICO GENETICO Y CITOGENETICO  
DE PACIENTES INHALADORES CRONICOS  
DE SOLVENTES ORGANICOS**

**TESIS DE POSTGRADO**

Para obtener el Grado de  
Especialización en Genética Médica

**P r e s e n t a**

**DRA. GERMANIA MORETA DUQUE**



México, D. F.

1983 - 1985



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## CONTENIDO

- I INTRODUCCION
- II PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
  - OBJETIVOS
  - HIPOTESIS
- III MATERIAL Y METODOS
- IV RESULTADOS
- V DISCUSION
- VI CONCLUSIONES
- VII BIBLIOGRAFIA

## I INTRODUCCION

La farmacodependencia constituye un grave problema social que se ha ido incrementando progresivamente en las últimas décadas, - históricamente el auge de las drogas en diferentes países refleja la tensión de situaciones sociales o políticas particulares. Según Schnaas y cols. (1). "En México, la farmacodependencia es un indicador de una crisis social por la que atraviesan actualmente los países desarrollados y que se ve en aquellos que están en proceso de evolución. Esta crisis se deriva de los profundos cambios producidos por los distintos niveles sociales, principalmente por el alto ritmo de desarrollo tecnológico." Además la migración es un factor que propicia el consumo de drogas (1). Los inhalantes orgánicos constituyen las sustancias más frecuentemente utilizadas por su bajo costo, fácil accesibilidad y empaque conveniente (2); se conoce que el consumo crónico de estos agentes, -- aún en pequeñas dosis, produce graves efectos orgánicos, siendo el daño el mayor cuando son administrados de manera crónica (3).

Algunos factores ambientales favorecen el contacto con estas sustancias y su persistencia como son la baja condición socioeconómica, la falta de una familia bien estructurada, desarrollo de conductas antisociales que conducen al delito; es decir, carencias físicas, psicológicas, sociales y económicas (4,5).

Los niños y jóvenes, por sus características de personalidad

constituyen el grupo particularmente vulnerable en nuestra sociedad; por su tendencia a extenderse al resto de la población, se ha considerado a la farmacodependencia como un problema de salud pública (1,6,7).

Estudios en nuestro medio demuestran que las edades más susceptibles se encuentran entre los 9 y 21 años (4,6) que el sexo masculino es 4 veces más afectado que el femenino, que 1 de cada 10 jóvenes ha estado en contacto con estos agentes y que el problema crece a un ritmo de 0.7% anual (3).

Una amplia variedad de solventes orgánicos son conocidos como inductores de la intoxicación intencional; estos inhalantes orgánicos son sustancias químicas liposolubles, las más frecuentemente utilizadas son el tetracloruro de carbono, hidrocarburos halogenados, cetonas y ésteres (2,3) (Tabla I). El tiner por ejemplo, esta compuesto generalmente por una mezcla de tolueno (50%) benceno (25%); alcohol metílico (15%), hexano (7%) y acetona (33%).

Ante esta situación es necesario destacar que todas estas substancias producen efectos tóxicos en el organismo. Los efectos fisiopatológicos que causan los inhalantes orgánicos son producidos por varios factores: 1. Lesiones tóxicas directas sobre las células nerviosas. 2. Hipoxia generalizada o localizada, tanto por disminución del volumen de oxígeno aspirado durante las --

inhalaciones, como por las dificultades para su transporte hasta el cerebro y el resto de órganos, la anemia contribuye también a la hipoxemia. 3. Congestión pasiva de las venas durante las fases iniciales. 4. Modificaciones de la pared de los vasos capilares, lo que modifica su permeabilidad. A nivel experimental - en gatos, existe un estudio sobre alteraciones que producen los solventes orgánicos a nivel del sistema nervioso central, encontraron en cerebro zonas de necrosis, hemorragias profundas, cicatrices extensas, focos inflamatorios, esclerosis vascular difusa, gliosis focalizada, neurofibrillas fragmentadas y anormales y de organización del cuerpo de la neurona(3). Estudios en ratas, - por microscopía de luz y electrónica mostraron que el hallazgo principal fué neuropatía axonal caracterizada por hiperplasia masiva de los neurofilamentos, mostrando un patrón regresivo de degeneración axónica retrógrada; la consecuencia clínica de este proceso es una progresión ascendente de la neuropatía de partes distales hacia las proximales (5).

En la especie humana los efectos tóxicos son graves particularmente los ocasionados en sistema nervioso central y periférico, en los órganos hematopoyéticos, sistema cardiovascular, aparato respiratorio, riñones e hígado. En hígado hay crecimiento doloroso, con necrosis múltiples del parénquima. En riñón áreas de necrosis y hemorragia, piuria, proteinuria y hematuria microscópica. La médula ósea sufre destrucción paulatina que lleva en

ocasiones a la anemia irreversible, trombocitopenia como consecuencia múltiple hemorragias sobre aparatos digestivo y respiratorio granulocitopenia, disminución de la fagocitosis, ausencia de anticuerpos, que favorece la presencia de infecciones sobreañadidas. En el joven inhalador crónico puede presentarse inicio de ginecomastia, disminución de la espermatogénesis; en la mujer ovulación alterada con dismenorrea; en caso de embarazo aborto espontáneo - (3-6,8-15).

Entre los síntomas conocidos a nivel de Sistema Nervioso Central destacan euforia moderada, alucinaciones, desorientación, -- crisis epileptiformes, en el cerebro en casos de intoxicación aguda edema y congestión, en casos de intoxicación crónica insomnio, -- depresión, que con repetidas inhalaciones, en este estado, pueden llegar al coma. A nivel de sistema nervioso periférico insensibilización de extremidades de progreso ascendente, posteriormente -- debilidad difusa predominantemente distal, disminución ligera o -- moderada de la sensibilidad táctil, así como de la percepción al dolor; atrofia muscular profunda de tipo neurogénico. El estudio electromiográfico de estos pacientes ha presentado denervación -- aguda y disminución de la velocidad de conducción. El estudio -- histopatológico de nervios periféricos tanto por microscopía de luz y electrónica mostraron engrosamiento focal paranodal en los axones; alargamiento del axón en el nodo de Ranvier con adelgazamiento notable de la vaina de mielina circulante; en necropsias --

de algunos pacientes con intoxicación crónica se ha encontrado en grosamiento axónico a nivel de fascículo gracilis y una pérdida de las células del asta anterior a niveles cervicales y lumbosacros.

A nivel oftalmológico se ha observado disminución de la agudeza visual, escotomas centrales y paracentrales bilaterales (12)

Farmacológicamente los solventes orgánicos son absorbidos fácilmente por los pulmones y estómago, se concentra principalmente en médula ósea, hígado y tejido adiposo, los productos de la biotransformación son una amplia variedad de macromoléculas con una alta especificidad en la interacción droga-metabólitos-receptor. (16). Los metabólitos se acumulan en la mitocondria a concentraciones suficientes para interferir la respiración y/o fosforilación, dando como resultado la disfunción de la membrana mitocondrial (17). Los metabólitos posteriormente liberan fragmentos de membranas subcelulares como mitocondriales y retículo endoplasmático. Experimentalmente, la mitad de los inhalantes son eliminados con el aire espirado o exhalado como  $CO_2$ , y excretado por orina en forma de metabólitos; experimentalmente se ha observado que el tetracloruro de carbono por ejemplo, tiene una lenta excreción en 2 a 3 meses es excretado completamente (16).

Cuadro clínico: La práctica de la inhalación de solventes orgánicos produce una sensación de euforia que perdura de 5 a 15 minutos. Treinta gramos de disolventes permite 5 a 6 "viajes". -

teniendo en cuenta la tela o estopa humedecida con disolventes -- antes de la inhalación de los vapores; la intoxicación se repite con intervalos de 5 a 15 minutos durante varias horas. Evaluaciones neuropsicológicas después de las inhalaciones han mostrado deficiencias en la memoria inmediata y en la habilidad para efectuar operaciones aritméticas, así como en la actividad motora gráfica; además deficiencias específicas en la agnosia digital y discalculia moderada (12). Cabe señalar que los disolventes orgánicos -- producen efectos agudos tóxicos reversibles, son aquellos que aparecen durante la exposición a los disolventes y desaparecen durante la recuperación ulterior a la exposición; la magnitud y la naturaleza de estos efectos agudos pueden cambiar con la exposición repetida o crónica a los disolventes; como son conducta agresiva, conductas atípicas, pérdida de la capacidad de juicio o pérdida de las capacidades sensoriomotoras. Los efectos tóxicos irreversibles se encuentran sobre todo a nivel de sistema nervioso central y periférico, por exposición crónica a los disolventes, ocasionando principalmente daños del tejido cerebral del paciente joven ya que éste aún se encuentra en proceso de desarrollo y es -- más sensible a la exposición de los disolventes. ( 5).

Desde el punto de vista citogenético se han estudiado poblaciones de trabajadoras expuestas a estos agentes (15, 18-20) para precisar el daño sobre los cromosomas humanos, ya que las sustancias volátiles actúan en diferentes períodos del ciclo celular, -

pero el efecto directo es ocasionado durante la fase de replicación del ADN (21). En estos estudios se ha encontrado un incremento de las alteraciones cromosómicas de tipo inestable, tales como fragmentos, gaps, dicéntricos, anillos, especialmente en los grupos B, C y E (15); la evidencia de su formación es debido a rupturas en la estructura del ADN ó es el resultado de alteraciones a nivel del enlace ADN-proteína. Se ha establecido que los gaps por ejemplo se producen por la ruptura de una hebra o pérdida de un segmento de ADN, o un daño no relacionado con una real discontinuidad de la cromatina; esta alteración puede ser una depiralización local de la cromatina o disminución de la capacidad de tinción en ésta. Hittelman y Rao (22) han establecido la presencia de dos tipos de gaps, uno debido a la ruptura de una cadena del ADN, otra debido a la alteración en el enlace ADN-proteína, el primero ocasionado por rayos X, radiación ultravioleta y agentes alquilantes; el segundo solamente por agentes alquilantes. -- La frecuencia de aberraciones cromosómicas producidas por agentes alquilantes es el resultado de una inhibición del proceso de reparación post replicación del daño inducido, donde la inhibición del proceso de reparación conduce a la acumulación de gaps en la nueva cadena de ADN sintetizada (23).

..... En este grupo de trabajadores expuestos a solventes orgánicos, se ha encontrado un aumento significativo en el intercambio de cromátides hermanas (ICH) (19).

La metodología de análisis de ICH, es una técnica extensamente utilizada, para caracterizar el impacto que causan los agentes mutagénicos sobre los cromosomas. Un gran número de agentes mutagénicos, entre ellos los solventes orgánicos, se sabe que producen daño en el ADN, por lo tanto incremento en las frecuencias de ICH, incluso a bajas dosis se inducen aberraciones cromosómicas. La validez del análisis de ICH como un sensible método para detectar mutagenicidad ha sido ampliamente investigada in vitro, por medio de cultivo células e in vivo en diferentes tejidos de animales intactos. El significado biológico de la formación de ICH, se ha investigado comparando la inducción de ICH con eventos como mutagénesis en loci específicos y un esfuerzo por determinar la caracterización de los eventos químicos asociados con la formación de ICH.

El ICH representan el intercambio del ADN entre los productos de replicación de loci homólogos, estos intercambios son generalmente detectados en preparaciones citológicas con cromosomas en metafase, las mismas que involucran ruptura y reunión del ADN. Una gran variedad de agentes químicos y físicos presentan diversos modos de interacción con el ADN; sin embargo a través de la técnica de ICH se trata de obtener una relación cuantitativa entre el tipo de alquilante, las interrupciones en una de las cadenas del ADN, la eficiencia de su reparación y el número de intercambio de cromátides hermanas producido.

Shafer ha postulado que la formación de ICH involucra el --bypass del cruce de las cadenas del ADN durante la replicación -- (24). Enzimas como la superoxidasa desmutasa y catalasa protegen a la célula de rupturas cromosómicas, probablemente estos agentes inductores producen alteración de la respuesta celular, por consiguiente inducir alteraciones en los cromosomas (24). El --análisis de ICH ha sido utilizado para diferenciar varios trastornos hereditarios humanos caracterizados por fragilidad cromosómica y una predisposición de estos a desarrollar neoplasia como el síndrome de Bloom, Ataxia Telangiectasia, anemia de Fanconi; trastornos que involucran defectos en la reparación del ADN (24). Se ha reportado una asociación entre sitios de intercambio de cromátidas hermanas y aberraciones como una inducción de las mismas durante la síntesis del ADN en regiones de replicación tardía de los cromosomas. Ueda y cols (25), han comparado la distribución de las aberraciones cromosómicas e intercambio de cromátidas hermanas a lo largo de los cromosomas y presentan que ciertas regiones de estos tienen "puntos calientes" conocidos de ser particularmente sensibles a la inducción de aberraciones causadas por agentes alquilantes (25). Sin embargo, no han sido estudiadas, desde el punto de vista citogenético, poblaciones -- con un riesgo orgánico y cromosómico mayor, como la constituida por el grupo de niños y jóvenes inhaladores de agentes volátiles.

## II PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La inhalación de solventes orgánicos constituye un importante problema social por su frecuencia y por las graves manifestaciones orgánicas que ocasiona (1-3). Se ha encontrado efectos deletéreos sobre la estructura de los cromosomas humanos de trabajadores expuestos a estas sustancias (15,18-19). Sin embargo no se han estudiado desde el punto de vista genético y citogenético, niños y jóvenes adictos a la inhalación de estos agentes, en quienes el riesgo de afección orgánica y cromosómica es mayor. Por estas razones se realizó el presente estudio con el propósito de precisar las características clínicas y genéticas, y las manifestaciones a nivel cromosómico en una muestra de niños y jóvenes adictos a los agentes volátiles.

## OBJETIVOS:

a) Establecer las características socioeconómicas, clínicas y genéticas de una muestra de niños y jóvenes inhaladores de agentes volátiles.

b) Determinar la frecuencia y tipo de aberraciones cromosómicas estructurales en la muestra estudiada y compararlos con el grupo testigo.

c) Establecer la frecuencia de intercambio de cromátidas hermanas en esta población y compararla con la encontrada en el grupo testigo.

La frecuencia de aberraciones cromosómicas inespecíficas y el intercambio de cromátidas hermanas es significativamente mayor ( $p < .01$ ) en los niños y jóvenes adictos a la inhalación de agentes volátiles que en los controles normales.

### III MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 35 jóvenes con edades comprendidas entre 14 y 18 años, inhaladores de agentes volátiles, reincidentes por lo menos en 3 ocasiones en el Consejo Tutelar para menores del Distrito Federal y con antecedentes por lo menos de 1 año de inhalación. No se incluyeron en el estudio pacientes que tengan síndromes de inestabilidad cromosómica, antecedentes de enfermedades virales, o que hubieran recibido medicamentos mutagénicos, por lo menos 1 mes antes del estudio. El grupo control se integró con 17 sujetos sanos sin antecedentes de adicción a inhalantes ni a drogas, con edad y sexo comparados a los de pacientes provenientes de la misma colonia en la que vivía el paciente sin que hubieran recibido medicamentos mutagénicos, por lo menos un mes antes del estudio.

El procedimiento de la muestra y los estudios se realizaron simultáneamente a los del caso problema.

En todos los casos se elaboró historia clínica, árbol genealógico, examen físico, somatometría, interrogatorio para estudio de nivel socioeconómico, biometría hemática completa, -- examen general de orina, transaminasas, fosfatasa alcalina; amniograma en orina y electroencefalograma en los adictos.

En la cédula de cada paciente se incluyeron:

1. Datos generales

- a) Nombre
- b) Número de registro
- c) Sexo
- d) Fecha de nacimiento (anotando día, mes y año)
- e) Domicilio
- f) Escolaridad
- g) Ocupación, especificando el tiempo y el lugar.

2. Características de la adicción a inhalantes.

- a) Trabajó con acceso a inhalantes
- b) Tipo de inhalantes
- c) Tiempo de adicción
- d) Iniciación
  - Por accidente durante su trabajo
  - Por invitación de un amigo
  - Por curiosidad al ver a otra persona hacerlo
  - Por invitación de un familiar
- e) Inhalación
  - Solo
  - Con los vecinos
  - Con compañeros de trabajo
  - Con parientes
  - Con compañeros de escuela

## f) Frecuencia

- Diariamente
- Dos veces a la semana
- Una vez a la semana
- Una vez al mes

## g) Lugar

- En el hogar
- En la vía pública
- En el trabajo
- En la escuela

## h) Número de reincidencias

## 3. Datos socioeconómicos:

Tanto en los datos del padre y de la madre se averiguó:

- Consanguinidad
- Edad
- Procedencia
- Escolaridad
- Ocupación
- Salario
- Lugar de origen
- Integración del hogar
- Fallecimiento o abandono

En los hermanos se determinó:

- Número

- Edad
- Escolaridad
- Ocupación
- Adicción

En la vivienda:

a) Ubicación:

- Zona Urbana
- Suburbana
- Rural

b) Tipo de habitación:

- Propia, rentada o prestada
- Casa sola, departamento o vecindad
- Número de habitaciones y número de personas que habitan la casa.
- Servicios con que cuenta: Agua, luz, drenaje y pavimentación.

4. Arbol genealógico.

5. Datos clínicos

- Antecedentes patológicos familiares
- Antecedentes patológicos personales
- Hábitos: Tabaquismo, alcoholismo, otros.
- Alimentación: Adecuada, regular o insuficiente.
- Padecimiento actual.
- Fecha de intoxicación más frecuente.

Durante la anénesis se detectó además cambios mentales, lenguaje y alteraciones de memoria.

#### 6. Exámen Físico;

Se realizó mediante maniobras de inspección, palpación y auscultación, de todas las fallas topográficas así;

- Piel y anexos, ictericia, cambios tróficos.
- Cabeza; ojos, oídos, estado de mucosa nasales; en boca - observación de cambios y mucosas orales.
- Cuello; Movilidad, latidos carotídeos, presencia o no de masas palpables.
- Tórax; Auscultación de área cardíaca, cambios pulmonares.
- Abdómen; Hepatomegalia.
- Genitales; Desarrollo de caracteres sexuales, presencia o no de infecciones.

#### Extremidades;

Se realizó exámen neurológico tratando de determinar alteraciones en;

- Nivel de conciencia
- Pares craneales
- Movilidad
- Sensibilidad
- Reflejos
- Marcha
- Conducta

- Neurona
- Lenguaje

En todos los casos, 29 pacientes y 11 controles se realizó - estudios citogenéticos mediante la técnica de Moorhead y cols. - (25), con las modificaciones de la Unidad de Investigación Clínica en Genética Humana. Se llevaron a cabo técnicas de bandas G según el método de Sumner y cols. (26), y bandas C según el procedimiento de Salamanca y Armendares (27). El intercambio de -- cromátides hermanas se efectuó según la técnica de Perry y Wolff (28), mismas que a continuación las describiremos;

**Muestra:**

- Se tomaron 2 ml. de sangre venosa periférica por sujeto, con una jeringa estéril previamente heparinizada (0.1 ml)

**Siembra:**

- En una campana previamente esterilizada se colocó el material necesario en condiciones óptimas de esterilidad e irradiados con luz ultravioleta durante 20 minutos.

- Cada frasco de cultivo se hizo por duplicado

- Se adicionó a cada frasco de cultivo;

2 gotas de penicilina estreptomicina (10 UI/ml de penic-  
20 mg/ml de estreptomicina).

0.2 ml. de fitohemaglutinina rehidratada (DIFCO) tipo M.  
1 ml. de suero fetal de ternera (GIBCO)

4.5 ml. de medio de cultivo (Mc Coy 5a MICROLAB)

· 10 a 12 gotas de sangre total.

- Homogenizar

Incubar a 37°C durante 70 a 72 horas.

Para la técnica de intercambio de cromátides hermanas:

- En uno de los frascos

- A las 24 horas se adicionó 10 microgramos de BrdU

- Se volvió a incubar a 37°C durante 56 horas más en frascos protegidos con papel aluminio.

Cosecha:

- Al término de las 72 horas se adicionaron 30 g de colchicina (MERCK), se agitó suavemente e incubó a 37°C durante 30 minutos.

- Los cultivos se pasaron a tubos cónicos y se centrifugaron a 1000 rpm durante 15 minutos.

- Se desechó el sobrante, se dejó una pequeña cantidad de éste para resuspender suavemente el botón en 10 ml. de solución hipotónica de cloruro de potasio (KCL) 0.075 M.

- Se incubaron nuevamente a 37°C durante 20 minutos.

- Se centrifugó a 1000 rpm durante 15 minutos, se eliminó el sobrenadante y se resuspendió el botón.

- Se agregó solución fijadora de Carnoy (metanol-ácido acético 3:1).

- Se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 5 minutos, se centrifugó a 1000 rpm durante 15 minutos y se eliminó el sobrenadante.

- Se repitieron los 2 pasos anteriores dos veces.
- Se incubó a temperatura ambiente durante 24 horas.
- Al término de las 24 horas se agregó la solución fijadora de acuerdo a la cantidad del botón obtenido.
- Las laminillas se hicieron (previamente humedecidos los portaobjetos en etanol al 70%), dejando caer 6 gotas de la suspensión a una altura aproximada de 30 cm. para lograr una adecuada dispersión de los cromosomas y se fijaron por ignición.
- Se dejaron secar las laminillas y se lavaron con agua desionizada, nuevamente se dejaron secar al aire .

Tinción para el intercambio de cromátides hermanas;

- Las laminillas se colocaron en una copa Koplín que contenía una solución de trabajo del Fluorocromo Hoechst --- 33258 (1mg/ml) en agua desionizada durante 60 minutos.
- Se lavaron con agua corriente.
- Se dejaron reposar las laminillas en total oscuridad durante 24 horas.
- Al término de las 24 horas, las laminillas se sometieron a una solución buffer de fosfato a un pH 6.8 ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{-K}_2\text{HPO}_4$ ), y se expusieron a la luz ultravioleta durante 25 minutos.
- Se lavaron con agua corriente y se dejaron reposar en completa oscuridad durante 24 horas.

- Se tiñieron las laminillas con colorante Giemsa (Sigma) - preparado con buffer de fosfatos pH 7.5
- Se lavaron con agua corriente
- Ya secas se observaron al microscopio.

Técnicas para bandas G:

- 0.05 gr. de tripsina (DIFCO) se aforó en 10 ml. de H<sub>2</sub>O destilada esteril más 0.01 gr. de EDTA (Merck).
- 1 ml. de esta solución se aforó a 50 ml. con solución salina isotónica 0.9%, en baño maría a 37°C.
- Se sumergió las laminillas en la succión anterior durante 3 minutos a 37°C.
- Se enjuagó 2 veces en solución salina isotónica a temperatura ambiente.
- Luego se tiñó en colorante de Giemsa en buffer de fosfato durante 3-5 minutos a un pH 6.8.

Técnica para banda C:

- Las laminillas preparadas en forma habitual se colocan en baño maría a 37°C con Ba OH por 25 a 30 minutos.
- Se lavaron con H<sub>2</sub>O destilada y se secó luego a la solución citrato se le agregó solución salina de 1 l/2 a 2 horas a 60°C.
- Se lavaron con agua desionizada.
- Finalmente se coloreo con Giemsa 2.5 más 47.5 de buffer - de Sorensen 1 checando el color cada 30'' segundos.

#### Análisis al microscopio:

En todos los casos se analizaron 30 metafases en un fotomicroscopio Universal Zeiss III, se tomaron microfotografías de las alteraciones encontradas, las cuales se clasificaron de acuerdo -- con Savage (29) y el ICH se midió observando la tinción diferencial en cromosomas en metafase, se clasificaron las células de acuerdo -- a si se encontraban el primero, segundo, tercero o cuarto ciclos -- de duplicación y se anotó la localización de los intercambios. El observador desconocía en cada caso si la preparación pertenecía al grupo problema o al control.

Con el fin de establecer la relación exacta entre la cantidad del genoma que se encuentra en cada grupo de cromosomas y las aberraciones inespecíficas encontradas; se utilizó la tabla de características cuantitativas de los cromosomas humanos (31), para conocer la longitud relativa de cada grupo cromosómico.

### Análisis al microscopio:

En todos los casos se analizaron 30 metafases en un fotomicroscopio Universal Zeiss III, se tomaron microfotografías de las alteraciones encontradas, las cuales se clasificaron de acuerdo -- con Savage (29) y el ICH se midió observando la tinción diferencial en cromosomas en metafase, se clasificaron las células de acuerdo a si se encontraban el primero, segundo, tercero o cuarto ciclos de duplicación y se anotó la localización de los intercambios. El observador desconocía en cada caso si la preparación pertenecía al grupo problema o al control.

Con el fin de establecer la relación exacta entre la cantidad del genoma que se encuentra en cada grupo de cromosomas y las aberraciones inespecíficas encontradas; se utilizó la tabla de características cuantitativas de los cromosomas humanos (31), para conocer la longitud relativa de cada grupo cromosómico.

## IV RESULTADOS

Las edades de los pacientes del presente estudio estuvieron comprendidas entre los 14 y 18 años, con una media de 16 años y en el grupo control el 94% de sujetos fueron de 12 y 13 años, - (Tabla II).

De los 35 pacientes estudiados 3 no tuvieron escolaridad, - todos los sujetos del grupo control tuvieron primaria completa -  $p = .65$ , (Tabla III).

Se compararon varios parámetros con el estudio realizado en el Centro de Integración Juvenil León (C.I.J.L.), como antecedentes de un trabajo clínico y socioeconómico en sujetos adictos a sustancias volátiles, lo cual se reunió en la Tabla IV, en lo referente a los antecedentes de trabajadores. En cuanto al tipo de inhalante utilizado, cerca del 50% de los pacientes utilizaron cemento (Tabla V). El inicio del hábito de inhalar, en el 74.3% de los pacientes fué por invitación  $p < .05$  (Tabla VI). En el presente estudio el 57% de pacientes inhalaban acompañados, - como se muestra en la Tabla VII.

En cuanto a la periodicidad de la inhalación el 57% de pacientes inhalaban de tres a cinco veces por semana, (Tabla VIII). El tiempo de inhalación en el 68.5% de los pacientes fué de uno a dos años, característica que se encuentra resumida en la Tabla IX.

El lugar de la inhalación preferentemente era la vía pública o el trabajo en el 85.7% de los casos, (Tabla X). Como se mencionó, el trabajo se hizo en sujetos reincidentes contando el 68.5%, con dos a tres reincidencias en el Consejo Tutelar para Menores, (Tabla XI).

El 34% de los pacientes pertenecían a un hogar integrado, la diferencia fué estadísticamente significativa comparada con el grupo control  $p = .01$  (Tabla XII). En cuanto a las características de los padres de los pacientes se encontró que en el 82.8% de los pacientes sus madres vivían, característica que fué similar en los controles (Tabla XIII), con relación al analfabetismo se encontró que el 57.1% de las madres de los pacientes eran analfabetas y en los controles el 94.1%, siendo esta característica estadísticamente significativa  $p = .01$  (Tabla XIV). El 48.3% de las madres de los pacientes trabajan fuera del hogar, mientras que el 29.4% de las madres de los controles trabajan fuera del hogar (Tabla XV).

Los padres del 57.3% de los pacientes vivían, y en los controles el 88.2% de ellos vivían, lo cual fué estadísticamente significativo  $p = .0027$ , (Tabla XVI). En cuanto al analfabetismo, el 91.4% de los padres de los pacientes estudiados eran analfabetos y el 100% de los controles, (Tabla XVII). Llama la atención que el 78.95% de los padres de los pacientes tenían trabajo fijo,

mientras que en los sujetos control todos los padres tenían una actividad remunerativa, (Tabla XVIII). Una característica muy importante fué el número de hermanos que tenían los pacientes, - el 57.2% de ellos tenían más de 6 hermanos, mientras que los -- controles, solo el 29.4% de ellos, característica estadística-- mente significativa  $p < .05$  (Tabla XIX).

En el 80% de pacientes y controles la localización de la - vivienda fué urbana. Era rentada o prestada en el 71.4% de los pacientes; era rentada en el 70.6% de los controles; en cuanto a los servicios que tenían las viviendas de los pacientes el 80% tenían agua, el 77.14% tenían luz, el 62.8% drenaje y el 48.6% pavimentación; mientras que en el grupo control practicamente to-- das tenían servicios; estas características se encuentran resumi-- das en la Tabla XX.

La alimentación en el 94.3% de los pacientes era regular e insuficiente, los sujetos del grupo control, todos tenían una -- alimentación aceptable, esta diferencia también fué estadística-- mente significativa  $p = .001$ , (Tabla XXI).

El exámen clínico notó diferencias de los pacientes con re-- lación a los controles, en los primeros se encontraron algunas - alteraciones y en los segundos no encontramos alteración en los parámetros valorados; a continuación se mencionan las caracte-- rísticas clínicas más sobresalientes encontradas en los pacientes:-

Disminución de la memoria, se encontró en el 68%, conducta alterada en el 54%, cambios mentales, en el 28.5%, compromiso de pares craneales sobre todo del segundo y octavo pares también en el 28.5%; es muy importante mencionar que a todos los pacientes se les realizó EEC, mismo que se encontró alterado en el 42% de ellos; estas características clínicas se encuentran resumidas en la Tabla (XXII).

En las pruebas de laboratorio realizadas se encontraron dentro de límites normales la glucosa, la urea, las transaminasas oxalacéticas y pirúvica, fosfatasa alcalina y aminograma en orina; en tres pacientes se encontraron elevados los niveles de --- creatinina (1.38), siendo los valores normales del laboratorio - 0.7 a 1.2. En el exámen general de orina, se encontraron signos de infección en 7 pacientes; pero no se encontró alteración de éste estudio en los pacientes que tuvieron la creatinina elevada.

En tres pacientes la Hb. se encontró ligeramente baja 11.4mg  
En seis pacientes se observaron de 1 a 4 leucocitos en banda; en los sujetos control todas las pruebas de laboratorio realizadas fueron normales.

En el estudio citogenético Bandas G e ICH efectuados tanto a pacientes como controles; se observaron 108 aberraciones inespecíficas en los pacientes y 5 en el grupo control; destacándose las siguientes aberraciones específicas; fracturas 34, gaps 36,-

isogams 22, una delección, una inversión, un anillo, tres marcadores satelitados, dos polimorfismos  $Yq+$  y dos  $Yq-$  uno de los bra zos largos del cromosoma ( $1qh+3$ ); un fragmento, una pulveriza ción, dos endorreduplicaciones, una tetraploidía y otros dos cro mosomas marcadores. En el grupo control se encontraron dos frac turas, un gap, una pulverización y una endorreduplicación (Tabla XXIII).

La distribución de las aberraciones cromosómicas en los grupos, en orden descendente, se encontró de la siguiente manera: -- grupo C 30, grupo A 22, grupo B 15, grupo D 10, grupo G 8, grupo E 5, grupo F 4, y en el cromosoma X 2. (Tabla XXIV). (Figura 1). El estudio de ICH fué valorado mediante la prueba de U de Mann -- Whitney; en los pacientes el promedio ICH fué de 19.29 y  $s = 9.36$ ; en el grupo control el  $X$  fué de 8.4 y la  $s = 5.29$ , siendo la diferencia estadísticamente significativa con  $p < .02$ , (tabla XXVI). - (Figura 2).

TABLA I. Elementos que constituyen los inhalantes tóxicos más frecuentemente utilizados.

1. CEMENTO PLASTICO

- Tolueno
- Acetona
- Benceno
- Acetatos Alifáticos (Etil acetato, metil-acetato)
- Hexano
- Ciclo hexano

2. CEMENTO DE MODELISMO

- Acetona
- Tolueno
- Nafta (derivado del petróleo)

3. CEMENTOS CASEROS

- Tolueno
- Acetona
- Isopropanol
- Metil-etil-cetona
- Metil isobutil-cetona

4. REMOVEDOR DE PINTURA DE UÑAS
  - Acetona
  - Acetatos alifáticos
  - Benceno
  - Alcohol
  
5. TINER Y LACAS
  - Tolueno
  - Acetatos alifáticos
  - Metil, etil o propil alcohol
  
6. LIQUIDOS PARA LIMPIEZA
  - Nafta (derivados del petróleo)
  - Percloroetileno
  - Tricloroetano
  - Tetracloruro de carbono
  
7. GASOLINA.

TABLA II Relación de edad entre pacientes y controles

Años	PACIENTES		CONTROLES	
	No.	%	No.	%
12			10	58.8
13			6	35.2
14	5	14.0	1	6.0
15	6	17.0		
16	7	20.0		
17	14	40.0		
18	3	9.0		

TABLA III Escolaridad de pacientes y controles.

	PACIENTES		CONTROLES	
	No.	%	No.	%
Ninguna	3	8.5		
Primaria incompleta	15	43.0		
Primaria completa	10	28.5	17	100.0
Secundaria incompleta	6	17.0		
Secundaria completa	1	3.0		

p = .65

TABLA IV Antecedentes de trabajo con sustancias volátiles.

	PRESENTE ESTUDIO		G.I.J.L.	
	No.	%	No.	%
Si	17	49.0	7	23.33
No	18	51.0	23	76.67

$p < .05$

TABLA V Tipo de inhalante utilizado.

Tipo de inhalante	No.	%
Cemento	16	46.0
Thiner	9	26.0
Ambos	10	28.0

TABLA VI Características de la iniciación.

	PRESENTE ESTUDIO		C.I.J.L.	
	No.	%	No.	%
Por curiosidad	9	25.7	6	20.0
Por invitación	26	74.3	24	80.0

$P < .05$

TABLA VII Características de la inhalación.

	PRESENTE ESTUDIO		C.I.J.L.	
	No.	%	No.	%
Solos	15	42.8	14	46.66
Acompañados	20	57.2	16	53.34

$P > .75$

TABLA VIII Periodicidad de la inhalación.

	PRESENTE ESTUDIO		C.I.J.L.	
	No.	%	No.	%
Diario	13	37.0	19	63.33
3 - 5 veces/ semana	20	57.0	9	29.99
1 - 2 veces/ semana	2	6.0	2	6.66

$P < .025$

TABLA IX Tiempo de inhalación.

AÑOS	NO.	%
1 - 2	24	68.5
3 - 4	7	20.0
5 - >	4	11.5

TABLA X Lugar de inhalación.

	PRESENTE ESTUDIO		C.I.J.L.	
	No.	%	No.	%
Hogar	5	14.3	9	30.0
Vía pública o trabajo	30	85.7	21	70.0

$p < .05$

TABLA XI Reincidencias en el Centro Tutelar para Menores.

	No.	%
2 - 3	24	68.5
4 -	11	31.5

TABLA XII Integración del hogar

	PACIENTES		CONTROLES		C.I.J.L.	
	No.	%	No.	%	No.	%
Integrado	12	34.0	14	82.35	11	36.66
No integrado	23	66.0	3	17.65	19	63.34
	$p = .01$				$p > .1$	

TABLA XIII Ausencia materna.

	PACIENTES		CONTROLES		C.I.J.L.	
	No.	%	No.	%	No.	%
Vive	29	82.8	17	100.0	26	86.67
Falleció	4	11.4			1	3.33
Desconoce	2	5.8			3	10.0
	$p = .16$				$p = .9$	

TABLA XIV Escolaridad de la madre

	PACIENTES		CONTROLES	
	No.	%	No.	%
Alfabeta	20	57.1	16	94.1
Analfabeta	6	17.1	1	5.9
Desconocen	9	25.8		

$p = .01$

TABLA XV Trabajo de la madre

	PACIENTES		CONTROLES	
	No.	%	No.	%
Si trabaja	14	48.3	5	29.4
No trabaja	15	51.7	12	70.6

$p > .5$

TABLA XVI Ausencia del padre.

	PACIENTES		CONTROLES		C.I.J.L.	
	No.	%	No.	%	No.	%
Vivo	19	54.3	15	88.2	16	53.34
Falleció o desconoce	16	45.7	2	11.8	14	46.66
				$p = .0027$		$p > .9$

TABLA XVII Escolaridad del padre.

	PACIENTES		CONTROLES	
	No.	%	No.	%
Alfabeto	32	91.4	17	100.0
Analfabeto	3	8.6		

 $p = .65$

TABLA XVIII Trabajo del padre.

	PACIENTES		CONTROLES	
	No.	%	No.	%
Si trabaja	15	78.95	15	100.0
No trabaja	4	21.05		

$p = .2$

TABLA XIX : Número de hermanos.

	PACIENTES		CONTROLES	
	No.	%	No.	%
Menos de 5 hermanos	15	42.8	12	70.6
Más de 6 hermanos	20	57.2	5	29.4

$p < .05$

TABLA XX Características de la vivienda.

	FACIENTES		CONTROLES		C.I.J.L.	
	No.	%	No.	%	No.	%
Urbana	30	85.7	15	88.2	3	10.0
Suburbana	5	14.3	2	11.8	27	90.0
			$p = .76$		$p < .006$	
-----						
Propia	10	28.6	5	29.4	9	30.0
Rentada	17	48.6	12	70.6	19	63.33
Prestada	8	22.8			2	6.66
			$p = .95$		$p > .95$	
-----						
Con servicios:						
Agua	28	80.0	17	100.0	20	66.66
Luz	27	77.14	17	100.0	21	70.0
Drenaje	22	62.8	15	88.2	16	53.33
Pavimentación	17	48.6	15	88.2	9	30.0
			$p = .25$		$p > .45$	

TABLA XXI Características de la alimentación

	FACIENTES		CONTROLES		C.I.J.L.	
	No.	%	No.	%	No.	%
Aceptable	2	5.7	17	100.0	6	20.0
Regular e insuficiente	33	94.3			24	80.0
			$p = .001$		$p < .05$	

TABLA XXII

INHALADORES DE SOLVENTES ORGANICOS  
CARACTERÍSTICAS CLINICAS

	Número	Por ciento
CAMBIOS MENTALES	10	28.5
CONDUCTA ALTERADA	19	54
ALTERACIONES DEL LENGUAJE	7	20
MEMORIA ALTERADA	22	63
SINTOMAS CEREBELOSOS	3	8.5
MARCHA DISBASICA	3	8.5
SENSIBILIDAD DISMINUIDA	5	14
REFLEJOS ANORMALES	5	14
COMPROMISO DE PARES CRANEALES	10	28.5
ALTERACIONES EN EL EEO	15	42

TABLA XXIII Aberraciones inespecíficas en pacientes y controles

	Pacientes	Controles
Fracturas	33	2
Gaps	35	1
Isogaps	22	
Delesiones	1	
Inversiones	1	
Anillo	1	
Satélites	3	
Yq+	2	
Yq-	2	
lq+	1	
Fragmentos	1	
Pulverizaciones	1	1
Endorreduplicación	2	1
Tetraploidías	1	
Cromos. Marcador	2	
	<hr/> 108	<hr/> 5

TABLA XXIV Distribución de las aberraciones cromosómicas en los grupos

	No.	%
Grupo C	30	27.77
Grupo A	22	20.37
Grupo B	15	13.88
Grupo D	10	9.26
Grupo G	8	7.40
Grupo E	5	4.63
Grupo F	4	3.72
Cromosoma X	2	1.85
Cromosoma Y	6	3.72
Aberraciones no identificables en un grupo específico	8	7.40
	<hr/> 108	<hr/> 100.0

TABLA XXV. Grupos cromosómicos/ aberraciones cromosómicas inespecíficas.

GRUPO CROMOSOMICO	TAMAÑO RELATIVO	NO.DE ABERRACIONES	
A	.238	22	ns
B	.122	15	ns
C más el X	.362	32	ns
D	.101	10	ns
E	.087	5	ns
F	.045	4	ns
G más el Y	.041	8	p < .01
Y	.009	Polimorfismo 4	p < .005

TABLA XXVI. Intercambio de cromátidos hermanas en inhaladores y controles.

INHALADORES		CONTROLES	
Mediana	Rango	Mediana	Rango
13	0-26	6	0-12
25	11-39	6	5-7
51.5	16-87	13.9	5-21
22.5	16-29	17.6	7-29
18	9-27	17.2	4-32
24.5	11-38	6.2	4-10
20.5	16-25	5.6	2-18
6	3-9	4.5	0-9
12.5	9-16	3.7	3-5
13.5	9-18	3.3	2-5
18	10-26	4.2	2-5
23.5	10-27		
14.5	8-21		
16.5	11-22	$\bar{X} = 8.4$	
10.5	7-14	$S = 5.29$	
8	4-12		
17.5	11-24		
14	6-22		
17.5	6-35		
19	8-29		
33.5	17-40		
25.0	21-36		

$$\bar{X} = 19.29$$

$$S = 9.36$$

Prueba de U de Mann Whitney  $P < .02$



Fig. 1.- Aberraciones cromosómicas inespecíficas. Fracturas.



Fig. 2.- Metafase que muestra el intercambio de cromátidas hermanas.

## V DISCUSION

Creemos necesario destacar en primer término varias de las características más importantes que en su conjunto dan lugar a la iniciación, y persistencia de la farnacodependencia, causando como consecuencia de ello alteraciones orgánicas importantes por lo que el sujeto adicto será poco apto para ejercer su función en la sociedad. La dependencia exclusiva a inhalantes se desarrolla a muy temprana edad, en el grupo estudiado la edad promedio fué de 16 años, debiéndose esto a sus características de personalidad y mayor vulnerabilidad en esta etapa de la vida; el sexo masculino fué mucho más afectado que el femenino; características que coinciden con estudios anteriormente realizados.

No se encontró significancia estadística en la escolaridad entre pacientes y controles; pero todos los pacientes tuvieron un bajo rendimiento escolar que terminó en la deserción, optando muchos de ellos, por realizar actividades poco estables.

En el inicio de la dependencia un factor muy importante fué el acceso a disolventes en su trabajo, el 50% de pacientes tuvieron fácil acceso a sustancias volátiles, con lo que podríamos inferir que el joven no ha adquirido la capacidad de reconocer lo que puede perjudicarlo a corto o largo plazo, por falta de información acerca de los efectos indeseables que estos productos ocasionan. El tipo de inhalante más utilizado en este grupo fué el

tiner y el cemento, por su bajo costo y fácil accesibilidad; al momento no existe prohibición al libre expendio de estos productos a menores, lo que favorece aún más su consumo. El inicio de la dependencia al consumo de disolventes en el 74% de sujetos fué por invitación, e inhalaban acompañados el 57% de ellos; la influencia del grupo es un factor importante en la iniciación y persistencia en el consumo de intoxicantes, decremantando de este modo el sentido de autocrítica del joven.

La edad temprana de inicio, la inhalación frecuente, diarias o 3 a 5 veces por semana observada en el 94% de sujetos, y el tiempo de inhalación, a corto plazo producirán un daño orgánico mayor.

Al ausentarse el joven del hogar, la familia desvincula su responsabilidad sobre él, dando lugar a que la inhalación se efectúe en la vía pública y a que posteriormente desarrolle conductas antisociales, lo cual se tradujo en el presente estudio a la alta frecuencia de reincidencias en el Consejo Tutelar para Menores.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo problema y el grupo control, en cuanto a la estructura familiar; en el grupo de pacientes se encontró a un gran número de familias incompletas, en las que el padre los abandonó o falleció generalmente en actos violentos; la carencia de figura paterna implica una notable dificultad para que el adolescente --

aprenda un rol funcional social adecuado. Esto significa que la madre tenga que ocuparse de satisfacer las necesidades materiales del hogar, descuidando así las afectivas, dificultando de esta manera aún más la adecuada socialización del individuo; como se trata de familias numerosas, la madre tiene que multiplicar sus esfuerzos en la atención de varios hijos, misma que resulta entonces deficiente. Otro factor que interviene en la incidencia de la drogadicción es la baja escolaridad de los padres de los pacientes patentizándose con un mayor número de madres analfabetas en este grupo. Definitivamente la baja escolaridad de los progenitores afecta en forma directa la educación y perspectiva del sujeto.

En ambos grupos la situación económica del hogar fué baja, pero las actitudes fueron diferentes; en el grupo control, para los padres lo primero es la educación de sus hijos; mientras que en el grupo de pacientes los padres dan mayor importancia a que el hijo desarrolle una actividad remunerada, considerándose así secundaria su educación. El grado de hacinamiento fué mayor en los pacientes siendo las condiciones higiénicas de la vivienda mínimas en este grupo.

Las características alimenticias regulares o insuficientes se tradujeron en un bajo desarrollo de su constitución corporal. Las principales alteraciones clínicas ocasionadas por la inhala-

ción crónica de solventes orgánicos, fueron observadas a nivel - de sistema nervioso central y periférico como cambios mentales - en el 28.5%, conducta alterada en el 54%, alteraciones del lenguaje en el 20%, disminución de la memoria en el 63%, síntomas cerebelosos en el 8.5%, marcha disbásica en el 8.5%, sensibilidad periférica disminuida en el 14%, reflejos anormales en el - 14%, y compromiso de pares craneales oftálmico y auditivo en el 28.5% de pacientes; el significado de estos efectos patológicos adquiere mayor importancia cuando se considera que la etapa en - la cual el abuso de la administración de disolventes es durante la niñez y juventud, etapas en las que el desarrollo de sistema nervioso central aún no ha concluido; por lo tanto el cerebro -- del joven expuesto a estos productos neurotóxicos es más sensi-- ble al daño; estas alteraciones se corroboraron a través del estudio electroencefalográfico, mismo que en el 42% de casos presentó alteración; este sería un indicador del daño irreversible del sistema nervioso central en estos pacientes. No se encontraron signos clínicos en otros órganos, por lo que podríamos inferir - que el daño primario se encuentra en sistema nervioso central y que en etapas más avanzadas de cronicidad se deterioran el resto de órganos. Los resultados del estudio citogenético mostró frecuencia incrementada de aberraciones cromosómicas inestables, lo que coincide con otros estudios realizados en trabajadores ex--- puestos a este tipo de tóxicos. (19). Las aberraciones que se -

encontraron con mayor frecuencia fueron fracturas, gaps, e iso-gaps, consecuencias estas de una alteración en la estructura del ADN, ya sea por ruptura de una cadena de ADN o por alteración -- del enlace ADN-proteína, despiralización local de la cromatina o disminución de la capacidad de tinción de la misma. Con el fin de averiguar qué grupo cromosómico de acuerdo a su tamaño presentaba mayor número de aberraciones inespecíficas, se efectuó la prueba de  $X^2$ , encontrándose que el grupo G, en el cual se incluyó el cromosoma Y, tenía una distribución proporcional de aberraciones inespecíficas, mayor a la esperada, la cual fué estadísticamente significativa ( $p < .01$ ), datos que se encuentran sintetizados en la Tabla XXVI. Otras aberraciones cromosómicas inespecíficas fueron deleciones, inversiones, un anillo, pulverizaciones, endorreduplicaciones, tetraploidías y cromosomas marcadores que también son la expresión de la genotoxicidad de estas sustancias, ya que las diferencias fueron altamente significativas al compararse con las encontradas en el grupo control. En cuatro casos se encontraron polimorfismos de brazos largos del cromosoma Y: Yq+, Yq-; esto se debe a que la heterocromatina constitutiva Yq es extremadamente variable en cuanto a tamaño; Court Brown y cols., (31) han encontrado que el 2 al 3% de los hombres presentan marcada variación en la longitud del cromosoma Y; Salamanca y cols. (32) en un estudio realizado en recién nacidos consecutivos encontraron que el 6.8% presentaban polimorfismos-

Yq+, mientras que el 1.8% mostraron polimorfismo Yq-. Estos polimorfismos no ocasionan alteración fenotípica en los sujetos que la presentan, y los pacientes estudiados con el polimorfismo tampoco presentaron alteración fenotípica alguna; sin embargo -- hay que señalar que el polimorfismo Yq+ se ha descrito con mayor frecuencia en algunos sujetos con infertilidad (31), y que el polimorfismo Yq- se ha encontrado en ciertos pacientes con disgenesia gonadal mixta (31) y por lo menos un sujeto con anorquia (31). En el presente estudio se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas  $p < .02$  entre los grupos problema y control. En el grupo de pacientes el  $\bar{x}$  de intercambios fué de 19.29 y en el grupo control de 8.4; por lo que podemos concluir que los volátiles orgánicos, en el presente estudio, el cemento y el tiner, ocasionan incremento de rupturas cromosómicas, aumentando notablemente el ICH, como resultado de la alteración en los mecanismos de reparación del ADN, ya sea por acción directa de estos agentes durante la síntesis del ADN o por inhibición de mecanismos enzimáticos o alteración de la respuesta celular a la acción de estos agentes.

Como habíamos mencionado anteriormente, la farmacodependencia es un problema de salud pública, por las graves consecuencias clínicas y sociales que ocasiona; particularmente los solventes orgánicos en el joven y en el niño producen graves alteraciones a nivel del sistema nervioso central, mismas que inciden

en la deficiente interrelación del sujeto con su medio socio-cultural; además la inhalación crónica de estos productos químicos producen como se muestra en el presente trabajo, alteraciones -- del material hereditario a nivel cromosómico; por lo tanto, es necesario realizar campañas preventivas y educativas dirigidas a niños y jóvenes con la finalidad de controlar la farmacodependencia y lograr de este modo individuos productivos para la sociedad y el país particularmente en aquellos que se encuentran en proceso de desarrollo.

## VI CONCLUSIONES:

1. Las características socio-económicas de los pacientes - estudiados, como la desintegración familiar, familias numerosas, falta de afectividad, carencias económicas, deficiente educación son los complementos más sobresalientes para que la incidencia - de este problema sea cada vez mayor es necesario poner atención en estos puntos para interrumpir de alguna manera el acelerado - crecimiento de la farmacodependencia en general, sobre todo en - niños y jóvenes.

2. Las sustancias volátiles a corto plazo ocasionan efectos irreversibles en el organismo; en el grupo de pacientes estudiados el daño mayor fué ocasionado en SNC, llamando la atención entonces, la alteración primaria en este sistema tan importante en las funciones de relación del sujeto con el medio; que en etapas posteriores el resto de órganos sufren deterioro funcional - e histopatológico.

3. Los volátiles orgánicos tempranamente producen alteración en los mecanismos de reparación del ADN, mismo que se traduce en el elevado incremento de aberraciones cromosómicas inespecíficas como fracturas, gaps e isogaps e incremento del ICH; alteraciones que se presentaron en sujetos quienes aún no desarrollaron una expresión clínica en ninguno de los órganos y sistemas por lo tanto el estudio citogenético es el medio de monitoreo --

más importante para detectar el inicio de trastornos orgánicos - reversibles e irreversibles tanto en pacientes farmacodependientes, como en trabajadores expuestos a este tipo de agentes químicos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Chavalli A.: Es incurable el inhalador? En: Inhalación voluntaria de disolventes industriales. Contreras, P.C.M. (Edit.) Editorial Trillas. México, D.F. 1977, pp. 314-325.
2. Cohen S.: Por qué los disolventes? En: Inhalación voluntaria de disolventes industriales. Contreras, P.C.M. (Edit.) Editorial Trillas. México, D.F. 1977, pp. 401-405.
3. Costero I., Barroso R.: Alteraciones encontradas en gatos intoxicados experimentalmente con inhalaciones de disolventes industriales. En: Inhalación voluntaria de disolventes industriales. Contreras, P.C.M. (Edit.) Editorial Trillas. México D.F., 1977, pp. 163-185.
4. Messengale O., Glaser H., Lelievre R., Dodds J., Klock M.: -- Physical and psicologic factors in Glue Sniffing. N. Engl. J. Med. 269: 1340-1344, 1963.
5. Bowman R.: Factores conductuales de la inhalación de disolventes de abuso. En: Inhalación voluntaria de disolventes industriales. Contreras, P.C.M. (Edit.) Editorial Trillas, México D.F., 1977, pp. 139-151.
6. Berriel R., Berriel M., Jáuregui R., Contreras B.: Características generales de pacientes usuarios de sustancias volátiles admitidos en el Centro de Integración Juvenil "León". En: Inhalación voluntaria de disolventes industriales. Contreras, P.C.M. (Edit.) Editorial Trillas, México, D.F. 1977, pp. 424-441.
7. Glaser H., Messengale O.: Glue-Sniffing in Children. J. A. M. A. 181: 300-303, 1962.
8. Grabaki D.: Toluene Sniffing producing cerebellar degeneration Am. J. Psychiat. 118: 461, 1962.

9. De la Garza F., Mendiola I., García E., Rábago S.: Estudio Bio-médico de treinta pacientes inhaladores. En: Inhalación voluntaria d disolventes industriales. Contreras, P.C.M. (Edit.) - Editorial Trillas. México, D.F., 1977. pp. 235-247.
10. Press E., Done A.: Physiologic effects and Community Control - measures for intoxication from the intentional inhalation of organic solvents. I. Pediatrics 39: 451-461, 1967.
11. Prees E., Done A.: Physiologic effects and community control of organic solvents. II, Pediatrics 39: 611-622, 1977.
12. Prockop L.: Daño del Sistema Nervioso , secundario a inhalación de disolventes industriales. En: Inhalación voluntaria de disolventes industriales. Contreras, P.C.M. (Edit.) Editorial Tri--llas, México, D.F., 1977. pp. 186-199.
13. O'Brien E., Yeoman W., Hobby J.: Hepatorrenal damage from tolune in a "Glue Sniffer". Brit. Med. J. 2: 29-30, 1971.
14. Bruckner J., Peterson R.: Evaluation of Toluene and Acetone in-halant abuse. Toxicol. Appl. Pharmacol. 61: 27-28, 1981.
15. Forni A., Pacifico E., Linonta A.: Chromosome studies in workers exposed to benzene or toluene or both. Arch, Environ. Health. - 22: 373-378, 1971.
16. Casarett L.J.: Toxicology: The respiratory tract. Ann Rev. Phar-macol. 11: 425-446, 1971
17. Browning E.: Toxicity and metabolism of industrial solvents. E L S 1965.
18. Forni A., Cappellini A., Pacifico E., Vigliani E.: Chromosome chan-ges and their evolution in subjects with past exposure to benze-ne. Arch. Environ. Healt. 23: 385-391, 1971.

19. Funes-Cravioto, F., Kolmodin, B., Lindsten J., Nordenskjöld M. Swensson A., Zapata C., Lambert B., Olin R.: Chromosome aberrations and sister-chromatid exchanges in workers in chemical laboratories and rototyping factory and in children of women - laboratory workers. *Lancet* 11: 322-325, 1977.
20. Mäki-Paakkanen J., Husgafvel-Pursiainen K., Kalliomäki P., Tuominen J., Sorsa M.: Toluene-exposed workers and chromosome aberrations. *J. Toxicol. Environ. Health.* 6: 775-781, 1980.
21. Stenchever M., Kunysz T., Allen M.: Chromosome breakage in --- users of marijuana. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 118: 106-113, 1974
22. Brogger A.: The chromatid gap a useful parameter in genotoxicology. *Cytogenet Cell G<sub>e</sub>net.* 33: 14-19, 1982.
23. Dimitrov B.: Nature of chromosome gaps induced by alkylating --- agents and rays as revealed by caffeine treatment. *Maturation Research.* 80: 289-295, 1981.
24. Latt A.S., Schreck R.R., Lovedoy S.K., Shuler F.C.: In vitro - and in vivo analysis of sister chromatid exchange. *Pharmacological Rev.* 30. 4: 501-535, 1979.
25. Galloway M.S., Wolff S.: The relation between chemically induced sister-chromatid exchanges and chromatid breakage. *Mutation Research* 61: 297-307, 1979.
26. Moorhead, P.S., Nowell, P.C. Mellman, W.J., Battips D.M., Hagerford D.A.: Chromosome preparation of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp. Cell Res.* 20: 613-616, 1960.
27. Sumner, A.T., Evans H.J., Buckland, R.A.: New Technique for - distinguishing between human chromosomes. *Nature* 232: 31-32, 1971.
28. Salanueva, F., Armendares S.: C. Bands in human metaphase --- chromosomes treated by barium hydroxide. *Ann. Génét.* 17: 135-137, 1974.

29. Perry P. Wolff S.; New Giemsa method for the differential -- staining of sister chromatids. Nature 251; 156-158, 1974.
30. Savage J.R.K. ; Classification and relationships of induced chromosomal structural changes. J. Med. Genet. 13; 103-112, -1976.
31. Chicago Conference. Standardization in Human Cytogenetics.- Birth Defects. II, 2, 1966.
32. Buhler E.M.; A synopsis of the Human y Chromosome. Hum Genet 55; 145-175, 1980.
33. Salamanca F., Palma V., Canón S.; Frequency of chromosome polymorphism in consecutive new borns in Mexico City. XIV International congress of Genetics, Moscú, 1979.