

# AVANCES EN LA INVESTIGACIÓN BÁSICA DE LOS EFECTOS IN VIVO DE LOS DISOLVENTES DE ABUSO

Nayeli Páez-Martínez\*, Carolina López-Rubalcava\*, Silvia L. Cruz\*

## SUMMARY

This paper reviews the *in vivo* effects of organic solvents under conditions relevant to solvent abuse, i.e., when exposure to high concentrations for brief periods of time occurs. Whenever available, comparisons between the efficacy and potency of different compounds are presented. To give a general overview of the compounds involved in this review, a table comparing the physico-chemical properties of some of the most important solvents is included. Most of the behavioral effects of solvents have been assessed using static and dynamic exposure chambers to deliver them via inhalation, but the use of the i.p. route is not rare. Dynamic chambers are preferred for chronic studies, because the continuous flow of solvents and air prevents CO<sub>2</sub> accumulation. Studies using these techniques have provided evidence that several abused solvents share stimulus-discriminative effects with Central Nervous System (CNS) depressants such as benzodiazepines, barbiturates, and ethanol. Conversely, they do not substitute for morphine (an opioid agonist) or chlorpromazine (a dopamine antagonist). The reinforcing properties of solvents have also been tested in animals. Rhesus monkeys administer themselves thinner, diethyl ether or toluene, while mice and rats show conditioned place preference associated to toluene administration. These effects are consistent with reports indicating that toluene increases dopamine release in the mesolimbic system. Toluene and TCE, like other CNS depressants, produce a biphasic effect on locomotor activity; i.e., an increase at relatively low concentrations and an increase at higher concentrations. For this effect, toluene is at least eight times more potent than TCE. Based on the similarity in the behavioral effects of solvents and CNS depressants, solvents have been tested for anticonvulsant properties. Toluene and xylene acutely protect against pentylenetetrazol-induced convulsions while toluene does the same against NMDA-induced seizures. These findings provide further support, *in vivo*, to the *in vitro* NMDA-receptor antagonism and positive GABA<sub>A</sub>-receptor modulation previously described for solvents. The anxiolytic-like effects of toluene were initially described in the Geller-Seifter procedure and the plus-maze test. Recently, these findings have been extended to other compounds using different experimental paradigms. In a comparative study, several commonly abused solvents showed anxiolytic-like effects in the conditioned defensive burying behavior paradigm. The order of potency to produce these effects was toluene > benzene >

1,1,1-trichloroethane (TCE) > diethyl-ether, with toluene being at least 10 times more potent than diethyl ether. Flurothyl, a proconvulsant solvent with high lipophilicity and volatility, had no effect on this test. In an other study, the effects of toluene and TCE were tested on nociception. Toluene produced an increase in mechano-nociception while TCE lacked an effect. In contrast, both solvents increased thermonociception in the hot plate test, with toluene being four times more potent than TCE. In a comparative study of the effects of several solvents pertaining to the group of hydrocarbons in the hot plate test, cyclohexane and ethylbenzene increased thermonociception, while hexane, benzene, and propylbenzene did not. These findings reveal that the effects on nociception cannot be generalized even for closely chemically-related compounds. The cellular mechanisms involved in these effects have not been described and are the subject of ongoing investigation. There are relatively few reports concerning the effects of chronic exposure to solvents. Tolerance to the acutely-induced ataxia has been described. Also, there is evidence that sensitization occurs to the increase in locomotor activity produced by toluene. A mild state of physical dependence to TCE and toluene has been observed in animals chronically exposed to them, evidenced by handling-induced convulsions. Prenatal exposure to solvents has been associated with low weight at birth, perinatal death and cranial/facial abnormalities. All together, these findings provide a more comprehensive knowledge of the *in vivo* effects of commonly abused solvents and point out the need to conduct more chronic studies to understand the neuronal basis of abstinence, tolerance and sensitization to their effects.

**Key words:** Inhalants, solvents, behavioral effects, teratogenesis, review.

## RESUMEN

El presente trabajo es una revisión de los efectos *in vivo* de la exposición a disolventes orgánicos industriales durante tiempos relativamente cortos y en concentraciones altas en animales de laboratorio, ya que éstas son las condiciones relevantes para simular lo que ocurre cuando se abusa deliberadamente de estas sustancias. En la medida de lo posible, se presentan datos comparativos de los efectos de algunos de los disolventes más importantes y se relacionan con los mecanismos de acción descritos para estas

\*Departamento de Farmacobiología, Cinvestav, IPN.

Correspondencia a: Silvia L. Cruz. Calzada de los Tenorios 235, Col. Granjas Coapa, 14330, México, DF. Tel: 5483-2853; Fax 5483-2863, email: cruz\_farma@yahoo.com

Recibido: 30 de julio de 2003. Aceptado: 20 de agosto de 2003.

sustancias *in vitro*. Para empezar, se presenta un cuadro comparativo de las propiedades físico-químicas de algunos de los disolventes más importantes. Se revisan después algunos experimentos iniciales que muestran que los disolventes comparten efectos con otros fármacos depresores del Sistema Nervioso Central, como las benzodiacepinas, los barbitúricos, el alcohol etílico y algunos anestésicos. Más adelante, se revisan las evidencias experimentales que muestran que los disolventes, al igual que otras drogas de abuso, inducen una autoadministración compulsiva y una preferencia espacial asociada a su consumo. También se resumen los hallazgos referentes al aumento de la actividad locomotora que se observa como resultado de la exposición al tolueno y al 1,1,1-tricloroetano (TCE), así como los efectos anticonvulsivantes descritos para el tolueno y el xileno. Un hallazgo congruente en diversos estudios es que muchos disolventes tienen efectos ansiolíticos. En un estudio comparativo se observó que hay diferencias importantes de potencia para este efecto: tolueno > benceno > TCE > éter dietílico. En lo referente a los efectos de los disolventes sobre la nocicepción, no todos los compuestos tienen efectos similares, ya que mientras que el tolueno, el TCE, el ciclohexano y el etilbenceno aumentan la termonocicepción, otros disolventes no producen ningún efecto. Los efectos ansiolíticos y anticonvulsivantes son congruentes con los mecanismos de acción descritos *in vitro* para los disolventes como antagonistas de los receptores NMDA y moduladores positivos del receptor GABA<sub>A</sub>. Los efectos de reforzamiento de la conducta concuerdan con lo descrito respecto a que los disolventes liberan dopamina en el circuito mesolimbico. No se conocen las bases de los efectos pronociceptivos de algunos disolventes. En lo que se refiere a la exposición crónica a disolventes, se ha observado que se desarrolla una tolerancia al efecto hipnótico de altas concentraciones de disolventes, pero también una sensibilización al aumento de la actividad locomotora. Después de suspender una exposición continua a TCE o tolueno, es posible observar abstinencia manifestada por la presentación de convulsiones al sujetar a ratones por la cola. Diversos estudios han demostrado que la exposición perinatal a disolventes se traduce en malformaciones y bajo peso de las crías al nacer. En la bibliografía casi no existen estudios que hayan analizado los efectos crónicos de exposiciones breves e intermitentes en concentraciones altas de disolventes, que serían las que simularían lo que sucede en los casos de abuso. Por lo anterior es necesario continuar con la investigación en este sentido.

**Palabras clave:** Inhalables, disolventes, efectos conductuales, teratogénesis, revisión.

**CUADRO 1**  
**Propiedades fisicoquímicas de algunos disolventes**

Disolvente	Fórmula	PM (g/mol)	$\delta$ (g/ml)	P.F. (°C)	P.E. (°C)	$\log P_{o/w}$	PV (mm Hg)	TLV* (ppm)
Hexano	<chem>CH3-CH2-CH2-CH2-CH2-CH3</chem>	86.2	0.66	-95.0	69.0	3.9	120.0	50
Ciclohexano	<chem>c1ccccc1</chem>	84.2	0.8	7.0	81.0	3.4	95.3	300
Benceno	<chem>c1ccccc1</chem>	78.11	0.878	5.5	80.1	2.13	76.0	10
Tolueno	<chem>c1ccccc1</chem>	92.14	0.866	-95.0	110.6	2.69	36.7	50
o-xileno	<chem>c1ccc(cc1)C</chem>	106.16	0.880	-25.0	144.0	3.12	5.2	100
m-xileno	<chem>c1ccc(cc1)C</chem>	106.16	0.868	-47.4	139.3	3.2	6.0	100
p-xileno	<chem>c1ccc(cc1)C</chem>	106.16	0.861	14.0	138.0	3.15	6.8	100
Etilbenceno	<chem>c1ccc(cc1)CC</chem>	106.16	0.866	-95.0	136.3	3.2	6.8	100
Propilbenceno	<chem>c1ccc(cc1)CCC</chem>	120.19	0.862	-99.2	56.8	1.34	2.0	ND
1,1,1-TCE	<chem>ClC(Cl)(Cl)C</chem>	133.41	1.338	-32.5	74.1	2.49	100.0	350
Éter dietílico	<chem>CH3-CH2-O-CH2-CH3</chem>	74.12	0.713	-116.3	34.6	0.89	440.0	400
Fluorotil	<chem>CF3-CH2-O-CH2-CF3</chem>	182.06	1.41	ND	63.9	ND	ND	ND

PM = peso molecular;  $\delta$  = densidad (g/ml); P.F. = punto de fusión; P.E. = Punto de ebullición;  $\log P_{o/w}$  = coeficiente de partición líquido/agua; PV = presión de vapor; \*TLV = límites de exposición ocupacional "threshold limiting values"; ND = no disponible. Para mayor información consultar la página <http://www.cdc.gov/niosh>

## INTRODUCCIÓN

### Antecedentes

Los disolventes orgánicos industriales pertenecen al grupo de los inhalables, es decir, de las sustancias volátiles a temperatura ambiente, que se inhalan para inducir un estado alterado de conciencia. El hombre puede entrar en contacto con estos compuestos en condiciones laborales, por inhalación voluntaria y por intoxicación accidental. Los niveles de exposición pueden ir desde unas cuantas partes por millón (ppm) hasta varias decenas de miles de ppm durante una intoxicación voluntaria o accidental (36). El tiempo de exposición puede variar desde algunos minutos hasta varias horas al día. En el cuadro 1 se resumen algunas de las propiedades físico-químicas de los principales disolventes.

El abuso de inhalables constituye un problema de relevancia mundial (31). De acuerdo con estudios recientes, en Estados Unidos la prevalencia de uso, de al menos una vez en la vida entre los estudiantes a nivel de enseñanza media superior, es de alrededor de 15% (41). Esta cifra es de aproximadamente 5% en el Distrito Federal (53) y de 1% en México de acuerdo con la última Encuesta Nacional de Adicciones (18), pero es mucho mayor, de 22%, en la población de los niños que trabajan y/o viven en la calle (37). En Centroamérica y el Caribe, la prevalencia varía desde 2.4% en Panamá hasta 11.3% en República Dominicana (45). Existe una bibliografía relativamente amplia acerca de los efectos agudos y crónicos de los disolventes en condiciones relevantes para la exposición ocupacional (3, 6, 50). Muchos de estos trabajos se hicieron en países industrializados con el fin de determinar los límites máximos permisibles de exposición para los trabajadores. En contraste, pocos laboratorios de investigación en el mundo han estudiado sistemáticamente los efectos de la inhalación aguda de concentraciones altas de disolventes por períodos cor-

tos, con el objeto de simular lo que ocurre durante la exposición con fines de abuso.

Algunos de los primeros estudios conductuales de este tipo los realizaron investigadores mexicanos, quienes evaluaron los efectos del *thinner*, o adelgazador de pinturas, y el tolueno sobre varios fenómenos. Por ejemplo, el grupo de la doctora Barroso-Moguel estudió las malformaciones de niños expuestos prenatalmente al *thinner* (5), el grupo de Vidrio y Lorenzana documentó las diferencias del tolueno y el benceno en su capacidad de producir efectos cardiovasculares (52), mientras que el grupo de Fernández-Guardiola desarrolló un método intra-tráqueal para la administración de vapores de disolventes (12).

Otro grupo pionero en este campo fue el de Balster, en Estados Unidos, el cual ha estudiado durante más de dos décadas los efectos conductuales de los disolventes en condiciones que simulan las de abuso. En varias partes del mundo, ha resurgido recientemente el interés en los disolventes y se han caracterizado algunos de sus mecanismos de acción *in vitro*. Así, se ha determinado que estas sustancias tienen un complejo mecanismo de acción similar al del etanol, pero actúan con mayor potencia que éste (para una revisión, véase 43). En este entorno se han evaluado algunos efectos conductuales de los disolventes para, por un lado, relacionarlos con los mecanismos moleculares de acción descritos *in vitro* y, por otro, hacer un análisis comparativo de los distintos compuestos que forman este numeroso grupo de sustancias. En el presente trabajo se revisan algunos de estos estudios.

#### *Consideraciones metodológicas*

Para analizar los efectos conductuales de los disolventes se utiliza preferentemente la vía de la inhalación. Para ello se usan cámaras de exposición estáticas (23, 52, 58) o dinámicas selladas herméticamente (38, 57). Las primeras son contenedores de vidrio de diferentes volúmenes en donde se introduce un animal o un grupo de animales y se inyecta un volumen determinado del disolvente, el cual se evapora y homogeniza mediante calentamiento o ventilación (22, 23, 58). Las cámaras estáticas se utilizan para evaluar concentraciones altas de disolventes durante períodos cortos de exposición, ya que la respiración de los animales produce una acumulación de CO<sub>2</sub> que debe mantenerse en niveles bajos para no interferir con el experimento. Las cámaras dinámicas, por su parte, mantienen un flujo constante de los vapores del disolvente durante la exposición. Son cámaras de vidrio con una entrada de aire y disolvente y una salida para la mezcla de ambos y el CO<sub>2</sub> resultante de la respiración. Con este sistema pueden hacerse exposiciones prolongadas, por lo que

en general se utilizan para estudios crónicos (38, 57). En otras ocasiones se administran los compuestos por vía i.p. utilizando algún aceite como vehículo para formar una suspensión estable (48, 49). Con este tipo de aproximaciones se han encontrado los resultados que se resumen a continuación.

## EFFECTOS CONDUCTUALES AGUDOS

### *Evaluación de propiedades estímulo-discriminativas*

En estos experimentos se entrena a los animales a lo largo de varias sesiones para que discriminen entre los efectos de la administración de un fármaco y la de un vehículo. Después de recibir el fármaco de referencia (por ejemplo, una benzodiacepina), el animal aprende a presionar una palanca para obtener comida, mientras que después de la administración del vehículo la obtiene sólo cuando presiona la otra palanca. Tras varias sesiones de entrenamiento, los animales aprenden a distinguir entre el estímulo que les produce el fármaco y el que perciben con el vehículo. En ese momento se prueba la sustancia en estudio con el fin de determinar si los animales perciben sus efectos como similares o diferentes a los del fármaco de entrenamiento. Si el de prueba produce un estímulo similar al de entrenamiento, se dice que lo sustituye y se asume que sus efectos son similares (27).

Los disolventes de abuso sustituyen al pentobarbital, al etanol y al oxazepam, por lo que se supone que todos estos compuestos, clasificados como depresores del Sistema Nervioso Central (SNC), tienen efectos subjetivos similares (46). Estos datos concuerdan con el hecho de que todas estas sustancias modulan al receptor GABA<sub>A</sub>, aumentando la neurotransmisión inhibitoria en el Sistema Nervioso (43). En otros estudios se ha demostrado que los disolventes no sustituyen a la morfina (agonista opioide) o a la clorpromazina (antagonista dopaminérgico) (29, 46), pero sí a la fenciclidina o PCP (10). Esto último sugiere que los efectos estímulo-discriminativos de los disolventes de abuso se asemejan a los producidos por los antagonistas NMDA, lo cual concuerda con los estudios *in vitro* que muestran que los disolventes actúan como antagonistas no competitivos de los receptores glutamatérgicos del subtipo NMDA (13, 14).

### *Propiedades de reforzamiento*

Cuando un sujeto realiza una conducta que tiene como resultado un efecto placentero o “recompensa”, la conducta se refuerza; es decir, aumenta la probabilidad de que se repita (40). Esto mismo sucede con el

consumo de las drogas de abuso. Existen varios modelos experimentales para analizar el efecto reforzador de los fármacos: a) la autoadministración; b) la preferencia espacial condicionada; y c) la autoestimulación intracerebral.

Mencionaremos brevemente cómo se han utilizado estos modelos para estudiar las propiedades reforzantes de los inhalables. En el modelo de la autoadministración, se coloca al animal con un catéter intranasal dentro de una cámara con dos palancas y ahí se le enseña a asociar la administración de vapores de disolventes con la acción de presionar una palanca en particular. Por medio de este modelo se ha descrito que los monos *Rhesus* pueden autoadministrar vapores de *thinner* o éter, y que han llegado incluso a exceder las 100 inhalaciones por día (59). Lo mismo sucede con el tolueno (54), lo cual sugiere que estos compuestos actúan como reforzadores positivos de la conducta.

El modelo de preferencia espacial condicionada consiste en utilizar una cámara con dos compartimentos claramente distinguibles entre sí (cada uno con diferentes estímulos visuales y táctiles) donde se condiciona al animal para que asocie un compartimiento con la administración de la droga de abuso y el otro con la administración del vehículo. En este modelo, el indicador usual de que se ha conseguido establecer la conducta de reforzamiento es el aumento del tiempo que el animal pasa en el compartimiento previamente parado con la droga (51). Con este diseño experimental se ha encontrado que los vapores de pegamento (que contiene tolueno), en concentraciones de aproximadamente 10 000 ppm, producen una preferencia espacial (60). Recientemente se mostró también que el tolueno, en concentraciones de 700 a 5 000 ppm, produce efectos de reforzamiento, evaluados como preferencia espacial en ratones (21) y ratas (24).

El modelo de estimulación intracraneal consiste en implantar un electrodo en un área cerebral relacionada con el llamado "circuito de recompensa" (sistema mesolímbico-dopaminérgico). Los animales implantados se entrena para asociar la acción de apretar una palanca con la obtención de un estímulo eléctrico intracraneal. Esta estímulo activa el circuito de recompensa, lo que se asocia con un efecto placentero. Cuando a un animal se le administra una droga de abuso y se le expone a este modelo, se observa una disminución en el umbral del autoestímulo intracraneal, porque la droga sustituye al efecto encontrado con el estímulo eléctrico. En este paradigma existe una buena correlación entre la habilidad del fármaco para disminuir el umbral de autoestímulo y su potencial de abuso en el ser humano (30). El grupo de Yavich reportó que en este modelo no se encontraron efectos reforzadores para los vapores de pegamento (tolueno

25%) o tolueno puro (60, 61). Recientemente, sin embargo, se encontró que el tolueno y la bencina (una mezcla de hexanos y heptanos) sí producen efectos reforzantes (7). En resumen, si bien puede variar la sensibilidad de los modelos experimentales, los disolventes comparten efectos de reforzamiento con otras drogas de abuso. Esto concuerda con lo reportado previamente en el sentido de que el tolueno estimula la liberación de dopamina en el sistema mesolímbico dopaminérgico (48).

#### **Efectos sobre la actividad locomotora espontánea**

Los estudios de conducta locomotora se realizan en general en cajas de "campo abierto". El registro de la ambulación y exploración puede ser visual o a través de celdas infrarrojas o circuitos que permiten contabilizar la actividad de los animales en un periodo determinado (27). Se sabe que en concentraciones bajas el tolueno y el 1,1,1-tricloroetano (TCE) aumentan la conducta ambulatoria, mientras que en concentraciones altas la disminuyen. Este patrón bifásico sobre la conducta ambulatoria se ha descrito también para otros depresores del SNC, como el etanol, las benzodiacepinas y los barbitúricos (19). En un estudio comparativo de diferentes disolventes se encontró que el tolueno es aproximadamente ocho veces más potente que el TCE para incrementar la actividad locomotora (9).

#### **Efectos anticonvulsivantes**

Con base en la similitud del perfil farmacológico de los efectos de los disolventes orgánicos y el alcohol, desde 1984 se estudió la posible actividad anticonvulsivante de algunos disolventes. Para ello se utilizó como agente proconvulsivante el pentilentetrazol (PTZ), un antagonista de los receptores GABA<sub>A</sub>, que produce convulsiones clónico-tónicas a los pocos segundos de su administración. En estos estudios se observó que la administración i.p. de tolueno y xileno a ratones, así como la exposición de éstos a la inhalación de sus vapores, incrementa la latencia de presentación de convulsiones, y protege contra los efectos letales del PTZ (57). A raíz del descubrimiento de que varios disolventes actúan *in vitro* como antagonistas no competitivos del receptor NMDA (13, 14), se consideró interesante estudiar si además serían capaces de proteger contra las convulsiones inducidas por este agonista glutamatérgico. Así se encontró que la inhalación de tolueno (1 000 a 6 000 ppm) durante 30 min protege contra las convulsiones y la muerte a ratones inyectados con NMDA (16), lo cual puede considerarse como una evidencia de que los efectos antagonistas NMDA descritos *in vitro* son relevantes *in vivo*. Es

importante mencionar que algunos disolventes pueden tener efectos proconvulsivantes, pero esto sólo se ha observado después de exposiciones repetidas o en concentraciones mucho mayores que las utilizadas en los estudios mencionados anteriormente (12, 49).

#### **Efectos ansiolíticos**

Existen reportes que muestran que los disolventes de abuso producen efectos ansiolíticos en diferentes modelos conductuales. En el modelo de Geller-Seifter —que consiste en inhibir una conducta previamente aprendida (como apretar una palanca para obtener una recompensa) mediante la aplicación de un estímulo aversivo (por ejemplo un choque eléctrico)—, los ansiolíticos benzodiacepínicos restauran la conducta e incrementan el número de choques que recibe el animal. Lo mismo sucede con el tolueno (22, 57). Otro modelo muy utilizado para evaluar la ansiedad es el laberinto elevado en forma de cruz, el cual tiene dos brazos protegidos con paredes laterales y otros dos no protegidos o abiertos. Dado que los roedores tienen una aversión natural a los espacios abiertos, prefieren permanecer en los brazos cerrados. En este modelo, el tolueno y el TCE aumentan tanto el tiempo que los ratones permanecen en los brazos abiertos como el número de entradas a estos brazos (8), lo cual se interpreta como un efecto ansiolítico.

Recientemente, nuestro grupo hizo un estudio comparativo del posible efecto ansiolítico del tolueno, benceno, TCE, éter dietilico y fluorotil en el modelo de “conducta defensiva de enterramiento”. Este modelo se basa en la tendencia innata de los roedores de enterrar estímulos que les son aversivos. En una caja se coloca una protuberancia electrificada que, al tocarla, produce un choque eléctrico. Entonces se evalúa el tiempo que el animal pasa enterrando el estímulo aversivo y el número de choques que recibe durante una prueba de 10 min; ambas respuestas son indicativas del nivel de ansiedad (32). En este modelo, todos los compuestos, excepto el fluorotil, tienen efectos ansiolíticos de acuerdo con el siguiente orden de potencia: tolueno > benceno > TCE > éter dietilico (figura 1). Adicionalmente, el tolueno aumenta el número de choques que recibe el animal. El fluorotil se usa como compuesto de referencia ya que es un disolvente con propiedades fisicoquímicas muy similares a las de otros compuestos (alta lipofilicidad y volatilidad) que, sin embargo, tiene también efectos *in vivo* opuestos a los de los demás pues, en lugar de ser un depresor del SNC es un proconvulsivante (1). Estos resultados concuerdan con los hallazgos *in vitro* que demuestran que el tolueno y el TCE potencian las corrientes iónicas a través del receptor GABA<sub>A</sub>, mientras que el

fluorotil actúa como un antagonista de este receptor (14). El hecho de que sólo el tolueno aumente el número de choques eléctricos que reciben los animales parece estar relacionado no sólo con un efecto ansiolítico, sino con un deterioro en la capacidad para reconocer el estímulo eléctrico como aversivo, probablemente por un deterioro de la memoria (42).

#### **Efectos sobre nocicepción**

En otro estudio comparativo, nuestro grupo evaluó el efecto de diversos disolventes del grupo de los hidrocarburos sobre la nocicepción; para ello empleamos dos modelos: el pinzamiento de la cola y la plancha caliente.

En el primer caso se coloca una pinza en el último tercio de la cola del ratón y se registra el tiempo en que éste reacciona tratando de liberarse de la presión, ya sea mordiendo la pinza o con un latigazo de la cola. En este modelo de mecano-nocicepción, el tolueno tuvo un efecto pronociceptivo, mientras que el TCE fue inactivo. El modelo de la plancha caliente consiste en colocar a un ratón en una superficie que se calienta a  $53 \pm 0.5$  °C y luego se registra la latencia de presentación de una respuesta característica; en este caso, lamérse las patas. Un incremento en la latencia de la respuesta se considera como un efecto antinociceptivo, mientras que una disminución es considerada como un efecto pronociceptivo (15).

Los resultados indicaron que el tolueno, el TCE, el ciclohexano y el etilbenceno poseen efectos pronociceptivos, y no así el hexano, el benceno ni el propilbenceno (figura 2). Por tanto, en este caso las diferencias entre disolventes no se dieron sólo en potencia sino también en eficacia. Llama la atención que dos sustancias con una estructura química similar (con un anillo de 6 carbonos), como el ciclohexano y el benceno, tengan efectos claramente diferentes, lo cual indica que hay que ser cautos al hacer extrapolaciones de efectos aun entre sustancias químicamente relacionadas. Actualmente se encuentran en curso experimentos para determinar los sistemas de neurotransmisión que intervienen en estos efectos.

### **EFFECTOS CRÓNICOS**

#### **Tolerancia, dependencia y sensibilización**

La administración repetida de drogas de abuso a animales de laboratorio puede producir tolerancia y dependencia física. Se define como tolerancia la disminución del efecto de un fármaco en administraciones repetidas o la necesidad de usar dosis cada vez mayo-

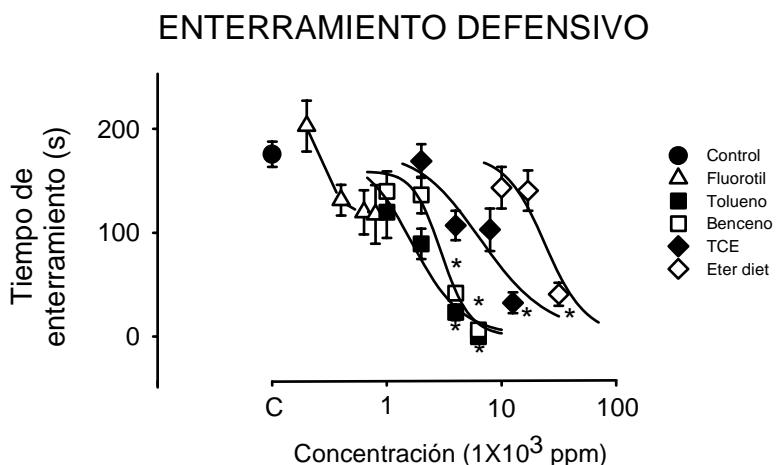


Fig. 1. Efecto ansiolítico de diferentes disolventes evaluado en la prueba defensiva de enterramiento condicionado. Se evalúa el tiempo acumulado de enterramiento del estímulo aversivo, en este caso, un electrodo electrificado que produce un choque, al contacto, de 0.3 mA. Cada punto representa la media  $\pm$  el error estándar de 10 animales. \* $p>0.05$ ; prueba de Dunn. (Modificado de 42.)

res para obtener el efecto inicial. Se conoce como sensibilización o tolerancia inversa el fenómeno que se produce cuando la administración repetida de la misma dosis del fármaco no disminuye el efecto, sino que lo intensifica (25). La dependencia física se describe como un estado adaptativo que se produce cuando se deja de administrar la droga y que se caracteriza por la presentación de un síndrome de abstinencia específico. En la bibliografía aparecen sólo algunos reportes de los efectos producidos por la administración repetida de disolventes de abuso a animales de laboratorio. Tras emplear un modelo conductual de campo abierto, Himnan (26) reportó el desarrollo de tolerancia en dos conductas específicas: la ataxia y el número de *rearings* (conductas exploratorias dirigidas al aire). La exposición aguda de tolueno (2 500-15 000 ppm/15 min) disminuyó el número de *rearings* y aumentó la ataxia. Sin embargo, en animales expuestos repetidamente a tolueno no se observaron estos efectos. Otros investigadores compararon el efecto hipnótico del tolueno tras una exposición aguda y una exposición crónica. Así reportaron que la exposición crónica a tolueno aumentó la latencia de presentación del efecto hipnótico en comparación con la latencia observada tras la exposición aguda (35). También se han realizado estudios que analizan el efecto de la exposición crónica de diferentes disolventes en modelos de conducta operante. En general, se ha reportado que el tolueno, el TCE y el tricloroetileno disminuyen agudamente el desempeño de los animales en esta prueba. Sin embargo, cuando se administran con una frecuencia crónica, el desempeño de los animales mejora significativamente (11, 39, 47).

Existen diversos estudios en que se reporta una sensibilización a los efectos producidos por el tolueno.

Por ejemplo, Arito y cols. administraron tolueno por vía i.p. aguda y con una frecuencia crónica, y observaron diferentes conductas como la actividad locomotora y la ingesta de líquidos. En todos los casos se observó que la administración crónica del tolueno producía efectos mayores que la administración aguda (2).

Sólo se dispone de un par de reportes sobre la dependencia física producida por la administración repetida de disolventes como el TCE y el tolueno. En el primer trabajo se expuso a ratones de 500 a 4 000 ppm de TCE de manera continua durante cuatro días. La supresión de la administración del disolvente produjo convulsiones inducidas al sujetar a los ratones por la cola.

La reexposición de los animales a TCE durante el periodo de abstinencia redujo la frecuencia y la gravedad de las convulsiones.

Es importante señalar que la exposición a tolueno, así como la administración de etanol, pentobarbital y midazolam, suprimió también las convulsiones producidas por la abstinencia a TCE (20). Posteriormente, en un trabajo similar, Wiley y cols. (55) reportaron que la administración repetida a tolueno (250 ppm/4 días) produce también este síndrome de abstinencia. Se requieren muchos más estudios en que se evalúen los efectos de exposiciones breves pero repetidas a concentraciones altas de disolventes, como sucede en los casos de abuso.

#### *Efectos de la exposición perinatal*

Los estudios con humanos y animales de laboratorio muestran que la exposición a disolventes produce efectos teratogénicos. En muchos casos se reporta que el patrón de malformaciones es similar al producido en

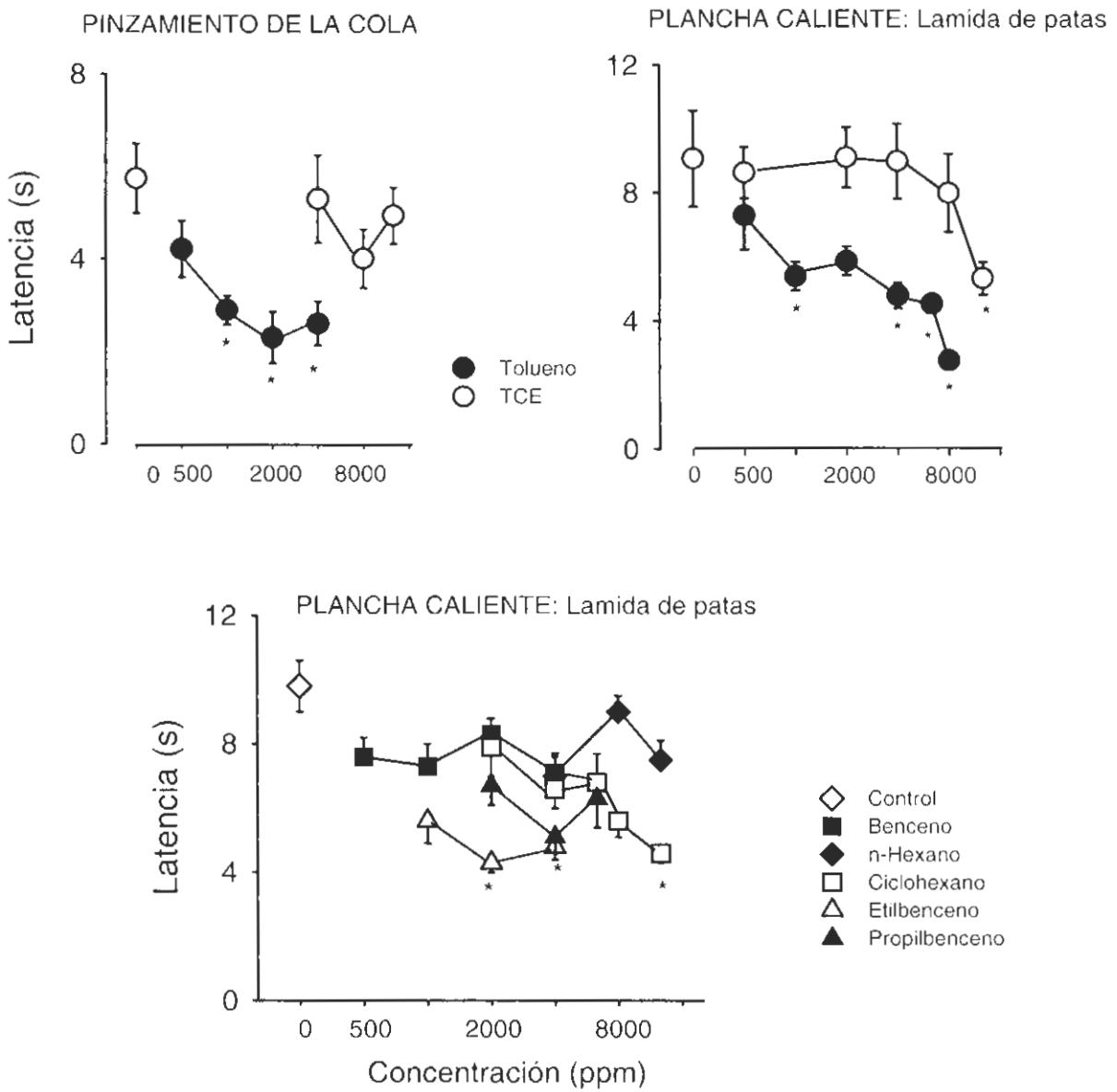


Fig. 2. Efectos deltolueno y del 1,1,1-tricloroetano (TCE) en la mecanico-nocicepción evaluada en el modelo de pinzamiento de la cola, así como de diversos disolventes hidrocarburos sobre la termo-nocicepción evaluados en el modelo de la plancha caliente. Cada punto representa la media ± el error estándar de 10 animales. \* $p<0.05$ ; prueba de Dunn.

el síndrome alcohólico fetal (44, 56). En estudios con mujeres, los principales efectos producidos por la exposición materna a disolventes son: muerte perinatal, retardo en el crecimiento fetal, nacimiento prematuro, bajo peso al nacer y anomalías craneo-faciales. Asimismo, siguiendo la evaluación pediátrica, se ha encontrado: retardo en el crecimiento y el desarrollo, y déficits residuales en la cognición, el lenguaje y las habilidades motoras (4, 5, 17, 44, 56). En estudios con animales, se ha observado disminución de peso al nacer, anomalías esqueléticas ocasionales, retardo en el desarrollo neuroconductual y alteración en las estructuras cerebrales fundamentales para el desarrollo de habilidades locomotoras y de nado (17, 28, 33, 34).

## CONCLUSIONES

En general, los estudios experimentales con modelos *in vivo* muestran que los disolventes tienen un perfil de efectos similar al de los depresores del SNC. Asimismo, en los estudios comparativos encontramos que, a pesar de la similitud estructural que guardan algunos disolventes (por ejemplo, el tolueno y el benceno, que tienen un anillo aromático y sólo difieren entre sí por un grupo metilo, o el éter dietílico y el fluorotol, que tienen un esqueleto de carbonos similar), presentan diferentes efectos conductuales. Lo anterior sugiere que existen diversos sistemas de neurotransmisión involucrados en sus acciones, así como requisitos es-

estructurales específicos para interactuar con sus sitios de unión.

Otro punto interesante es que, mientras que los estudios *in vitro* de que disponemos a la fecha indican que los disolventes de abuso presentan potencias similares en su actividad sobre diferentes blancos moleculares (como los receptores NMDA, GABA<sub>A</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, etc.), los resultados conductuales indican que existen importantes diferencias en la potencia (en ocasiones de un orden de magnitud) en la presentación de sus efectos conductuales.

En conclusión, aunque son notables los avances recientes en el área de la farmacología conductual de los disolventes, todavía existen pocos estudios comparativos que permitan establecer las relaciones entre la estructura y la actividad. También hay pocos estudios a largo plazo en que se estudien los efectos de la exposición intermitente (no continua) a disolventes para simular las condiciones que se presentan en el abuso crónico de estas sustancias, a fin de comprender los mecanismos celulares de la tolerancia, la dependencia y la sensibilización a sus efectos.

### Agradecimientos

Las autoras agradecen el apoyo de Conacyt (donativo 30571M a SLC y beca 138625 a NPM) para la realización de este trabajo, así como a Abraham Contreras Bustos e Isai Méndez Ocaña por su apoyo técnico.

### REFERENCIAS

- ADLER MW: Pharmacology of fluroethyl: Laboratory and clinical applications. En: Essman W, Valzelli L (eds.). *Current Developments in Psychopharmacology*. Spectrum Publications, Nueva York, 1975.
- ARITO H, TSURUTA H, NAKAGAKI K, TANAKA S: Partial insomnia, hyperactivity and hyperdipsia induced by repeated administration of toluene in rats: their relation to brain monoamine metabolism. *Toxicology*, 37:99-110, 1985.
- ARLIEN-SOBORG P: *Solvent Neurotoxicity*. CRC Press, Boca Raton, 1992.
- ARNOLD GL, KIRBY RS, LANGERDOERFER S, WILKINS-HAUG L: Toluene embryopathy: clinical delineation and developmental follow-up. *Pediatrics*, 93:216-20, 1994.
- BARROSO-MOGUEL R, VILLEDA-HERNANDEZ J, MENDEZ-ARMENTA M: Teratologic cranio-encephalic effects of chronic thinner inhalation in progenitors, in rats and humans. *Gac Med Mex*, 127:493-500, 1991.
- BENIGNUS VA: Neurobehavioral effects of toluene: a review. *Neurobehav Toxicol Teratol*, 3:407-415, 1981.
- BESPAЛОV A, SUKHOTINA I, MEDVEDEV I, MALYSHKIN A, BELOZERTSEVA I, BALSTER RL, ZVARTAU E: Facilitation of electrical brain self-stimulation behavior by abused solvents. *Pharmacol Biochem Behav*, 75:199-208, 2003.
- BOWEN SE, WILEY JL, BALSTER RL: The effects of abused inhalants on mouse behavior in an elevated plus-maze. *Eur J Pharmacol*, 312:131-136, 1996.
- BOWEN SE, BALSTER RL: A direct comparison of inhalant effects on locomotor activity and schedule-controlled behavior in mice. *Exp Clin Psychopharmacol*, 6:235-247, 1998.
- BOWEN SE, WILEY JL, JONES HE, BALSTER RL: Phencyclidine- and diazepam-like discriminative stimulus effects of inhalants in mice. *Exp Clin Psychopharmacol*, 7:28-37, 1999.
- BUSHNELL PJ, OSHIRO WM: Behavioral components of tolerance to repeated inhalation of trichloroethylene (TCE) in rat. *Neurotoxicol Teratol*, 22:221-229, 2000.
- CONTRERAS CM, GONZALEZ-ESTRADA T, ZARABOZO D, FERNANDEZ-GUARDIOLA A: Petit mal and grand mal seizures produced by toluene or benzene intoxication in the cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 46:290-301, 1979.
- CRUZ SL, MIRSHAHI T, THOMAS B, BALSTER RL, WOODWARD JJ: Effects of the abused solvent toluene on recombinant N-methyl-D-aspartate and non-N-methyl-D-aspartate receptors expressed in Xenopus oocytes. *J Pharmacol Exp Ther*, 286:334-40, 1998.
- CRUZ SL, BALSTER RL, WOODWARD JJ: Effects of volatile solvents on recombinant N-methyl-D-aspartate receptors expressed in Xenopus oocytes. *Br J Pharmacol*, 131:1303-8, 2000.
- CRUZ SL, PAEZ-MARTINEZ N, PELLICER F, SALAZAR LA, LOPEZ-RUBALCAVA C: Toluene increases acute thermonociception in mice. *Behav Brain Res*, 120:213-20, 2001.
- CRUZ SL, GAUTHIEREAU MY, CAMACHO-MUÑOZ C, LOPEZ-RUBALCAVA C, BALSTER RL: Effects of inhaled toluene and 1,1,1-trichloroethane on seizures and death produced by N-methyl-D-aspartic acid in mice. *Behav Brain Res*, 140:195-202, 2003.
- DONALD JM, HOOPER K, HOPENHAYN-RICH C: Reproductive and developmental toxicity of toluene: a review. *Environ Health Perspect*, 94:237-44, 1991.
- ENCUESTA NACIONAL DE ADICCIONES (ENA, 2002). CONADIC/SSA, IMP, INEGI. Informe Ejecutivo, México, 2003.
- EVANS EB, BALSTER RL: CNS Depressant effects of volatile organic solvents. *Neurosci Biobehav Rev*, 15:233-241, 1991.
- EVANS EB, BALSTER RL: Inhaled 1,1,1-trichloroethane-produced physical dependence in mice: effects of drugs and vapors on withdrawal. *J Pharmacol Exp Ther*, 264:726-33, 1993.
- FUNADA M, SATO M, MAKINO Y, WADA K: Evaluation of rewarding effect of toluene by the conditioned place preference procedure in mice. *Brain Res Brain Res Protoc*, 10:47-54, 2002.
- GELLER I, HARTMANN R J, MENDEZ V, GAUS EM: Toluene inhalation and anxiolytic activity: Possible synergism with diazepam. *Pharmacol Biochem Behav*, 19:899-903, 1983.
- GERASIMOV MR, SCHIFFER WK, MARSTELLAR D, FERRIERI R, ALEXOFF D, DEWEY SL: Toluene inhalation produces regionally specific changes in extracellular dopamine. *Drug Alcohol Depend*, 65:243-251, 2002.
- GERASIMOV MR, TAIBALI J, COLLIER L, ALEXOFF D, FERRIERI R, DEWEY S, BALSTER RL: Toluene inhalation produces a conditioned place preference in rats. *Drug Alcohol Depend* (en prensa).
- GOUDI AJ, EMMETT-OGLESBY MW: *Psychoactive Drugs: Tolerance and Sensitization*. Humana Press, Nueva Jersey, 1989.
- HIMNAN DJ: Tolerance and reverse tolerance to toluene inhalation: effects on open-field behavior. *Pharmacol Biochem Behav*, 21:625-31, 1984.
- IVERSEN SD, IVERSEN L: *Behavioral Pharmacology*. 2<sup>a</sup>. ed. Oxford University Press, Nueva York, 1981.

28. JONES HE, BALSTER RL: Inhalant abuse in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 25:153-67, 1998.
29. KNISELY JS, REES DC, BALSTER RL: Discriminative stimulus properties of toluene in the rat. *Neurotoxicol Teratol*, 12:129-33, 1990.
30. KOOB GF: Animal models of drug addiction. En: Bloom FE, Kupfer DJ (eds). *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Raven Press Ltd, Nueva York, 1995.
31. KOZEL N, SLOVODA Z, DE LA ROSA M: *Epidemiology of Inhalant Abuse: An International Perspective*. NIDA Research Monograph Series No. 148. Rockville, 1995.
32. LOPEZ-RUBALCAVA C, HEN R, CRUZ SL: Anxiolytic-like actions of toluene in the burying behavior and plus-maze tests: differences in sensitivity between 5-HT(1B) knockout and wild-type mice. *Behav Brain Res*, 115:85-94, 2000.
33. LORENZANA-JIMENEZ M, SALAS M: Neonatal effects of toluene on the locomotor behavioral development of the rat. *Neurobehav Toxicol Teratol*, 5:295-9, 1983.
34. LORENZANA-JIMENEZ M, SALAS M: Effects of neonatal toluene exposure on the development of evoked and spontaneous cortical activity in the rat. *Neurobehav Toxicol Teratol*, 7:215-20, 1985.
35. LORENZANA-JIMENEZ M, SALAS M: Behavioral effects of chronic toluene exposure in the developing rat. *Neurotoxicol Teratol*, 12:353-7, 1990.
36. MARJOT R, MCLEOD AA: Chronic non-neurological toxicity from volatile substance abuse. *Hum Toxicol*, 8:301-6, 1989.
37. MEDINA-MORA ME, BERENZON S: Epidemiology of Inhalant Abuse in Mexico. En: Kozel N, Slovoda Z, De La Rosa M (eds). *Epidemiology of Inhalant Abuse: An International Perspective*. NIDA Research Monograph Series No. 148. Rockville, 1995.
38. MOSER VC, BALSTER RL: Effects of toluene, halothane and ethanol vapor on fixed-ratio performance in mice. *Pharmacol Biochem Behav*, 22:797-802, 1985.
39. MOSER VC, SCIMECA JA, BALSTER RL: Minimal tolerance to the effects of 1,1,1-trichloroethane on fixed-ratio responding in mice. *Neurotoxicol*, 6:35-42, 1985.
40. NESTLER EJ, HYMAN SE, MALENKA RC: *Molecular Neuropharmacology. A Foundation for Clinical Neuroscience*. McGraw-Hill, USA, 2001.
41. NIDA (National Institute on Drug Abuse): 2002 Monitoring the Future Survey, <http://www.drugabuse.gov>
42. PAEZ-MARTINEZ N, CRUZ SL, LOPEZ-RUBALCAVA C: Comparative study of the effects of toluene, benzene, 1,1,1-trichloroethane, diethyl ether and flurothyl on anxiety and nociception in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* (en prensa).
43. PAEZ-MARTINEZ N, LOPEZ-RUBALCAVA C, CRUZ SL: Avances recientes en la investigación de los mecanismos de acción de disolventes de abuso. *Salud Mental*, 26(5):2003.
44. PEARSON MA, HOYME HE, SEAVER LH, RIMSZA ME: Toluene embryopathy: delineation of the phenotype and comparison with fetal alcohol syndrome. *Pediatrics*, 93:211-5, 1994.
45. PIAZZA M, DORMITZER CM, BEJARANO J, SANCHEZ M, LESCANO G, ANTHONY JC: Clinical and social features of recent inhalant users among adolescents in the PACARDO region of the Americas. *Drug Alcohol Depend* (en prensa).
46. REES DC, KNISELY JS, BREEN TJ, BALSTER RL: Toluene, halothane, 1,1,1-trichloroethane and oxazepam produce ethanol-like discriminative stimulus effects in mice. *J Pharmacol Exp Ther*, 243:931-7, 1987.
47. REES DC, WOOD RW, LATIES VG: Evidence of tolerance following repeated exposure to toluene in the rat. *Pharmacol Biochem Behav*, 32:283-91, 1989.
48. RIEGEL AC, FRENCH ED: Acute toluene induces biphasic changes in rat spontaneous locomotor activity which are blocked by remoxipride. *Pharmacol Biochem Behav*, 62:399-402, 1999.
49. SILVA-FILHO AR, NOGUEIRA ML, SHIOTSUKI N: Anticonvulsant and convulsant effects of organic solvents. *Pharmacol Biochem Behav*, 41:79-82, 1991.
50. SNYDER R: Ethel brownning's toxicity and metabolism of industrial solvents, Vol. 1. *Hydrocarbons*, Segunda edición. Elsevier, Amsterdam, 1987.
51. STOLEMAN I: Drug of abuse: behavioural principles, methods and terms. *Trends Pharmacol Sci*, 13:170-176, 1992.
52. VIDRIO H, MAGOS GA, LORENZANA-JIMENEZ M: Electrocardiographic effects of toluene in the anesthetized rat. *Act Int Pharmacodyn*, 279:121-129, 1986.
53. VILLATORO J, MEDINA-MORA ME, FLEIZ C, BERMUDEZ P, CASTRO P, JUAREZ F: ¿Ha cambiado el consumo de drogas en los estudiantes? Resultados de la encuesta de estudiantes. *Salud Mental*, 25:43-54, 2001.
54. WEISS B, WOOD RW, MACYS DA: Behavioral toxicology of carbon disulfide and toluene. *Environ Health Perspect*, 30:39-45, 1979.
55. WILEY JL, BALE AS, BALSTER RL: Evaluation of toluene dependence and cross-sensitization to diazepam. *Life Sci*, 72:3023-33, 2003.
56. WILKINS-HAUG L: Teratogen update: toluene. *Teratology*, 55:145-51, 1997.
57. WOOD RW, COLEMAN JB, SCHULER R, COX C: Anticonvulsant and antipunishment effects of toluene. *J Pharmacol Exp Ther*, 230:407-12, 1984.
58. WOOLVERTON WL, BALSTER RL: Behavioral and lethal effects of combinations of oral ethanol and inhaled 1,1,1-trichloroethane in mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 59:1-7, 1981.
59. YANAGITA T, TAKAHASHI S, ISHIDA K, FUNAMOTO H: Voluntary inhalation of volatile anesthetics and organic solvents by monkeys. *Jpn J Clin Pharmacol*, 1:13-16, 1970.
60. YAVICH L, PATKINA N, ZVARTAU E: Experimental estimation of addictive potential of a mixture of organic solvents. *Eur Neuropsychopharmacol*, 4:111-8, 1994.
61. YAVICH L, ZVARTAU E: A comparison of the effects of individual organic solvents and their mixture on brain stimulation reward. *Pharmacol Biochem Behav*, 48:661-4, 1994.