

## Neuropatías tóxicas

ALFONSO ESCOBAR \*

En los últimos tres años, el autor ha tenido oportunidad de efectuar el estudio anatómico de algunos casos de neuropatías relacionadas con la inhalación episódica, durante períodos más o menos prolongados, de solventes comerciales o industriales como los que se utilizan para adelgazar las pinturas, o bien de cementos semilíquidos utilizados en la industria zapatera. Esto no es sorprendente, ya que constantemente aparecen en el ámbito científico nacional o internacional publicaciones en que se hace mención a estos casos. No cabe duda que con el avance industrial y la actual contaminación ambiental, la variedad de compuestos neurotóxicos ha ido aumentando. Los avances terapéuticos en medicina también han conducido al desarrollo de nuevos medicamentos que, a corto o largo plazo, han sido reconocidos como neurotóxicos, a pesar de sus efectos terapéuticos que ejercen.

Curiosamente, la mayoría de estos compuestos neurotóxicos producen un cuadro clínico muy similar en la mayoría de los pacientes, con variables en lo que se refiere al tiempo de evolución, tanto en el inicio como en la resolución del cuadro neurológico. Asimismo, desde el punto de vista anatómico, las lesiones en los nervios periféricos afectados son muy similares, fundamentalmente en su gravedad y evolución temporo-espacial.

Existen múltiples estudios clínicos, histopatológicos y experimentales que han proporcionado co-

nocimientos fundamentales para la comprensión del mecanismo de producción de esas neuropatías.

### *Cambios morfológicos en las neuropatías tóxicas*

En 1964, Cavanagh<sup>1</sup> convino en denominar *degeneración distal retrógrada* a un fenómeno de lesión neuronal en que, tanto en el sistema nervioso periférico (SNP) como en el sistema nervioso central (SNC), los axones sufrían una lenta degeneración retrógrada progresiva. El fenómeno había sido esbozado antes por Greenfield<sup>2</sup> para describir el patrón espacio-temporal de la patología de los axones centrales y periféricos en algunas enfermedades degenerativas, tales como la ataxia de Friedreich. Se supuso entonces que este fenómeno, conocido en la lengua inglesa como *dying-back*, se debía a mal funcionamiento del soma neuronal, que traía como consecuencia disminución gradual en la producción del material necesario para la integridad del axón; por ende, las porciones distales del axón mostrarían el fenómeno degenerativo en etapas muy tempranas. Desde las porciones distales, la degeneración axónica continuaría ascendiendo *pari passu* hasta llegar al pericarion. Asimismo, se consideró que los axones más gruesos y los más largos serían los primeros afectados. A medida que se acumularon más estudios, se observó que la degeneración que se ve en algunas neuropatías tóxicas, como la producida por la acrilamida y por el triortocresilfosfato, se podía explicar sin invocar un trastorno funcional en el pericarion de la neurona.<sup>3,4</sup> Más recientemente, en un estudio similar, se demostró que las fibras más largas y las más gruesas, no son más vulnerables que las fibras más cortas y más delgadas de regiones equivalentes y, además, que la de-

\* Académico titular. Departamento de Neurobiología. Instituto de Investigaciones Biomédicas. Universidad Nacional Autónoma de México y Departamento de Patología. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Secretaría de Salubridad y Asistencia.

generación axónica distal comienza con distribución multifocal próxima a la terminal del axón, con la formación de engrosamientos "gigantes" que aparecen distribuidos irregularmente a lo largo de la porción ascendente de los axones afectados.<sup>5,6</sup>

Esas zonas de tumefacción axónica fueron descritas por Asbury y sus colegas<sup>7</sup> y han sido confirmadas posteriormente. La secuencia de los eventos que da lugar a las tumefacciones axónicas se inicia con condensación focal de neurotúbulos, mitocondrias y retículo endoplásmico, concomitantes con la aparición masiva de neurofilamentos. La tumefacción axónica aparece primero en la zona proximal a los nudos de Ranvier, mientras que el internudo distal se enjuta, lo que parece desplazar la vaina mielínica, que posteriormente tiende infructuosamente a ser reemplazada por las células de Schwann. En estas zonas tumefactas ocurre finalmente la fragmentación axónica.

Estos hallazgos constituyen un punto de vista conflictivo con el concepto original de la degeneración distal retrógrada. Sin embargo, la mayoría de los autores están de acuerdo en que la secuencia de eventos descrita por Schaumburg<sup>8</sup> no invalida el concepto y que, de hecho, los hallazgos morfológicos son similares, sobre todo el aumento masivo del número de neurofilamentos. Este último fenómeno es común en las neuropatías tóxicas, e indudablemente, al causar *axostasis* puede producir fenómenos morfológicos, como la formación de tumefacciones axónicas paranodales. No se puede descartar tampoco que las sustancias tóxicas actúen directa y focalmente sobre el axón.<sup>5</sup> Posteriormente, Spencer y Schaumburg<sup>8</sup> demostraron que un fenómeno similar se observa en la porción rostral de los axones centrales de los haces largos ascendentes y en la porción caudal de los haces descendentes de la médula espinal, en los casos de neuropatías periféricas, y han introducido el término de *axonopatía distal central y periférica*.

Hasta ahora el mecanismo o mecanismos intrínsecos que determinan la degeneración axónica y los fenómenos de desmielinización y remielinización concomitantes no han sido elucidados en forma total. En un intento de contribuir al conocimiento de la patogenia de la lesión axónica, Schoental y Cavanagh<sup>9</sup> han presentado una hipótesis muy atractiva, que implica mecanismos inhibitorios o inactivadores de las coenzimas que participan, en forma crítica e importante, en la catálisis enzimática de las reacciones bioquímicas en el cerebro. El modelo en el que se basa esa hipótesis es el de las carencias vitamínicas, específicamente del complejo B, que producen lesiones axónicas, neuropatías periféricas, entre sus manifestaciones clínicas.

La mayoría de los agentes neurotóxicos sufren transformaciones metabólicas, produciéndose compuestos que indudablemente interfieren con el mantenimiento de la estructura del axón. Por ejemplo, los compuestos organofosforados se incor-

poran a proteínas con propiedades de esterasas que a su vez hidrolizan al fenil-fenilacetato y al fenilvalerato. Aunque los pasos siguientes de la acción de tal "esterasa neurotóxica" no se conocen, el resultado final es la degeneración de la fibra nerviosa. En el caso de la acrilamida, esta se transforma en los tejidos en epóxido que puede reaccionar en el tejido nervioso con radicales sulfhidrilos, incluyendo la coenzima A e inactivarlos. El *n*-hexano, la metil *n*-butil cetona y su catabolito, la 2,5 hexanodiona, se transforman eventualmente en aldehídos y en cetonas, que interfieren con la molécula de tiamina, los radicales sulfhidrilos y posiblemente la coenzima A. La isoniazida ejerce efecto inhibitorio sobre el metabolismo del fosfato de piridoxal, cofactor indispensable para el mantenimiento de las fibras nerviosas. El arsénico interfiere con el fosfato de tiamina y el ácido lipoico, que forma parte del complejo macromolecular alfacetoácido. Cuando los compuestos neurotóxicos se incorporan al sistema rápido de transporte axónico que depende del retículo endoplásmico liso,<sup>10</sup> reaccionan o inactivan uno o varios cofactores necesarios para el progreso adecuado del metabolismo del axón. El efecto se manifiesta en las zonas más activas de la estructura del axón y esto puede explicar por qué las lesiones se presentan en la porción distal o multifocales en las áreas internodales.

Estos mismos cambios se observan con el microscopio de luz, aunque los detalles no sean tan finos como con el microscopio electrónico. Los axones aparecen engrosados, fragmentados, hay desmielinización y remielinización simultáneamente, y las células de Schwann muestran fenómenos degenerativos y proliferativos. En los casos muy graves se observa proliferación de tejido conectivo y edema del endoneurio e intramielínico, que comprime a los axones y contribuye a su destrucción, como ocurre en la neuropatía por hexaclorofeno.

El histograma de los nervios afectados muestra pérdida de la característica bimodal y predominan las fibras delgadas por disminución de las fibras gruesas. Sin embargo, este hallazgo debe tomarse con cautela, ya que la ejecución del histograma implica dificultades técnicas, que pueden introducir errores, sobre todo cuando se observan fibras gruesas en remielinización, cuyos diámetros son menores en ese momento. Además, ya se ha establecido que las fibras gruesas y las delgadas se afectan.

### Substancias que producen neuropatía

La lista es extensa (véanse cuadros 1 y 2); sólo se hará mención de aquellos más conocidos, que tienen interés médico por la frecuencia con que se presentan en individuos expuestos a un ambiente de contaminación ambiental por exposición voluntaria o bien en los que se ven obligados a ingerirlas por prescripción. Una revisión comple-

ta del tema ha sido hecha por Freemon.<sup>11</sup>

### Manifestaciones clínicas

La sintomatología es muy similar en la mayoría de los individuos afectados. Casi siempre se trata de una neuropatía mixta, sensorial y motora. En algunos casos, los síntomas motores aparecen primero y en otros casos, los sensitivos; lo común es que se asocien. La latencia de aparición es variable, de unas semanas hasta un año y depende de la intensidad y frecuencia de administración del

fábricas de zapatos que laboran en ambientes con escasa ventilación. También se ve en sujetos adictos a inhalar gomas y cementos que los contienen.<sup>12</sup>

Las lesiones de las fibras nerviosas corresponden a las que he descrito en la primera parte: axonopatía distal, multifocal, progresiva. Si se suprime la exposición al agente tóxico, se observa recuperación incompleta en períodos largos, hasta de un año, con algunas secuelas.

De este tipo de neuropatía, se han estudiado seis casos en el Instituto Nacional de Neurología, todos ellos sujetos adictos a la inhalación de ce-

Cuadro 1. Toxinas industriales o naturales que producen neuropatías.

|                                 |                       |
|---------------------------------|-----------------------|
| Alcohol                         | Hexaclorofeno         |
| Acrilamida                      | Insecticidas          |
| Monóxido de carbono             | Triortocresil fosfato |
| Tetracloruro de carbono         | Herbicidas            |
| Hidrocarburos clorados          | Plomo                 |
| n-hexano en solventes o cemento | Arsénico              |
| Talio                           | Mercurio              |
| <i>Karwinskia humboldtiana</i>  | Metil-bromuro         |
| Gasolina                        | Metil-n-butilcetona   |

Cuadro 2. Agentes terapéuticos que producen neuropatías tóxicas.

|                   |                 |
|-------------------|-----------------|
| Cloranfenicol     | Hidralazina     |
| Cloroquina        | Isoniazida      |
| Clioquinol        | Ketamina        |
| Dapsone           | Levodopa        |
| Difenilhidantoina | Metacualona     |
| Disulfiram        | Nitrofurantoina |
| Etclorvinol       | Talidomida      |
| Glutetimida       | Sales de oro    |
| Estilbamidina     | Adriamicina     |
|                   | Vincristina     |

agente tóxico. Los pacientes se quejan de sensaciones de quemadura en las porciones distales de los miembros y en la cara. Muchos de estos síntomas manifiestan afección de fibras autónomas. Los estudios de velocidad de conducción en los nervios son equívocos y no corresponden al daño anatómico de los nervios periféricos. Los reflejos están disminuidos o ausentes y la actividad motriz afectada hasta la parálisis. El diagnóstico de neuropatía se basa en los hallazgos clínicos y se confirma por medio de biopsia, casi siempre del nervio sural o del peroneo superficial.

#### Neuropatía por n-hexano

Este agente es un hidrocarbón alifático derivado de la fraccionación de los productos del petróleo crudo y es un disolvente orgánico muy potente. Se le utiliza ampliamente en la manufactura de los termómetros de baja temperatura, en la fabricación de cementos y gomas para la industria peletera y zapatera, en las pinturas y en las tintorerías. Los casos humanos de intoxicación se han visto en trabajadores del acabado de muebles y de

mento y goma o bien de adelgazadores para pintura. Las biopsias de nervio sural se estudiaron teñidas con los métodos rutinarios de hematoxilina y eosina y para mielina y axones, con fijación e impregnación directa en tetraóxido de osmio en solución acuosa al 0.5 por ciento durante 48 horas. Los estudios histológicos se han hecho sólo con el microscopio de luz. Se observó engrosamiento de los axones, del tipo de la axonopatía gigante de Asbury,<sup>7</sup> puesta en evidencia con los métodos comunes de tinción (fig. 1), desmielinización y remielinización, así como fragmentación de las fibras nerviosas y abundante edema del endoneurio (fig. 2 y 3). En los cortes transversales se ve disminución global de fibras gruesas y delgadas, con "deshilachamiento" de las vainas mielínicas y proliferación de estos hacia el interior de las fibras nerviosas. En algunas es posible ver edema intramielínico que rechaza parte de la fibra hacia un lado de la vaina (fig. 4, 5 y 6).

Las manifestaciones clínicas de estos casos se presentarán en detalle en una comunicación aparte. Baste señalar que correspondieron a lo ya seña-

lado por otros autores.

### Neuropatía por metil-*n*-butil cetona (MBC)

Al igual que el *n*-hexano, la MBC se inhala por vapores que se desprenden de los compuestos que la contienen, solamente usados como adelgazadores de tintas y limpiadores. Se utiliza ampliamente

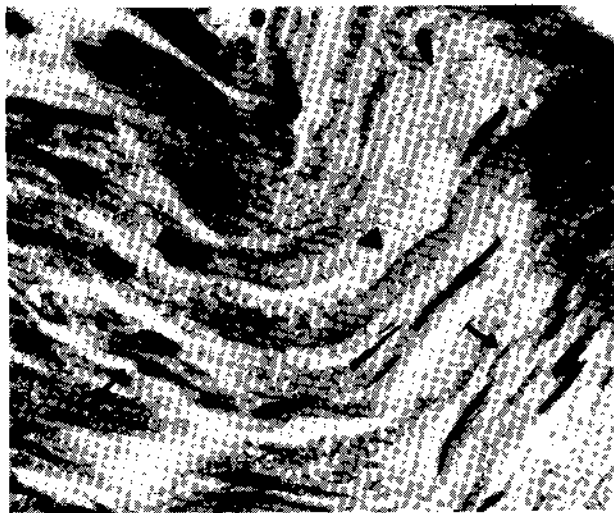


Fig. 1. Neuropatía por inhalación de thinner. Engrosamiento masivo de un axón (axonopatía "gigante" (▲), tal y como se observa esta alteración con la tinción de hematoxilina y eosina. El axón engrosado aparece con tinte moderadamente basófilo. Otras fibras nerviosas muestran signos degenerativos graves (▲).

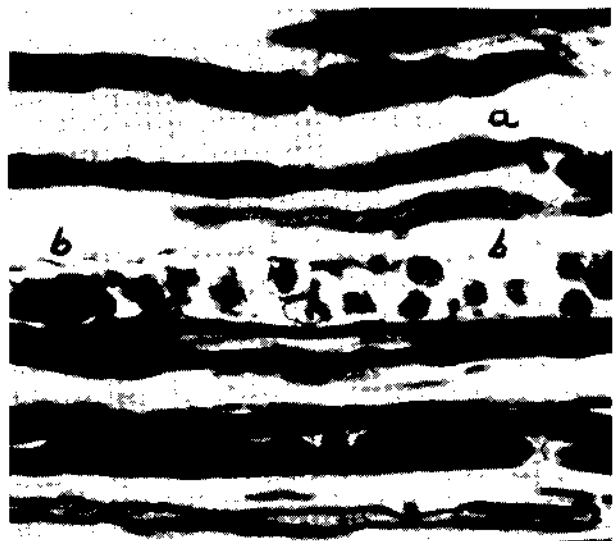


Fig. 3. Neuropatía por inhalación de thinner. a. edema del endoneurio. b. mielina en desintegración. Impregnación con tetróxido de osmio.

en las fábricas que producen tejidos recubiertos de plásticos. El primer caso humano se identificó en una fábrica de Ohio en 1973,<sup>13</sup> y la cifra de individuos afectados fue de 79.

Esta neurotoxina afecta el transporte axónico rápido y aumenta su efecto por la asociación con otro solvente similar, la metil-etilcetona.

Tanto el *n*-hexano como la MBC se transforman en un metabolito también neurotóxico, la



Fig. 2. Neuropatía por inhalación de thinner. Biopsia de nervio peroneo. a. engrosamiento y remielinización anormal. b. desmielinización y fragmentación mielínica. c. irregularidad de la vaina de mielina, con edema y vacuolización intramielínicos. Impregnación con tetróxido de osmio.



Fig. 4. Neuropatía por inhalación de thinner. a. aspecto "arrosariado" de una fibra nerviosa por edema intramielínico. Impregnación con tetróxido de osmio.

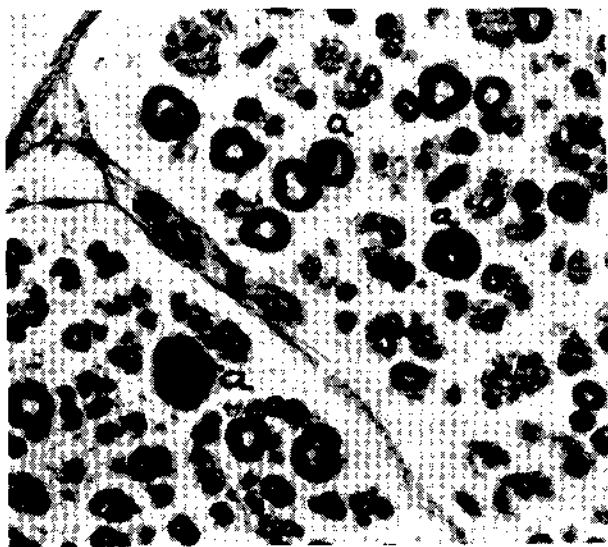


Fig. 5. Neuropatía por inhalación de thinner. Nótese la reducción del número de fibras nerviosas, tanto las delgadas como las gruesas, así como el edema del endoneurio. La fibra en *a* muestra "aglutinación" de la vaina mielínica, posiblemente por remielinización anormal. Corte transversal de nervio peroneo. Impregnación con tetróxido de osmio.

2, 5-hexanediona. Estudios en algunos insecticidas clorocarbonados como el mirex<sup>14</sup> han demostrado que sus productos de degradación contienen altas cantidades de kepone, un compuesto orgánico que contiene MBC.

#### Neuropatía por acrilamida

La acrilamida es un monómero que se utiliza ampliamente en la industria de productos de plásticos. Los primeros informes aparecieron en 1967,<sup>15</sup> cuando se identificaron seis casos humanos. Desde entonces, por medio de estudios experimentales se ha comprobado que esta neurotoxina produce degeneración axónica distal retrógrada, así como la formación multifocal de engrosamientos "gigantes" paranoides.<sup>3,4,16</sup>

#### Neuropatía por sales de talio

De los metales pesados, quizás el talio constituye uno de los que sólo ocasionalmente causan fenómenos tóxicos. El talio se expende comercialmente en mezclas raticidas y ha sido ingerido deliberadamente con fines suicidas o bien administrado subrepticamente con fines criminales. La ingestión de una dosis alta, como ocurre con fines suicidas, provoca neuropatía en corto plazo, no más de 15 días; la recuperación espontánea se efectúa lentamente. Los estudios histológicos mues-

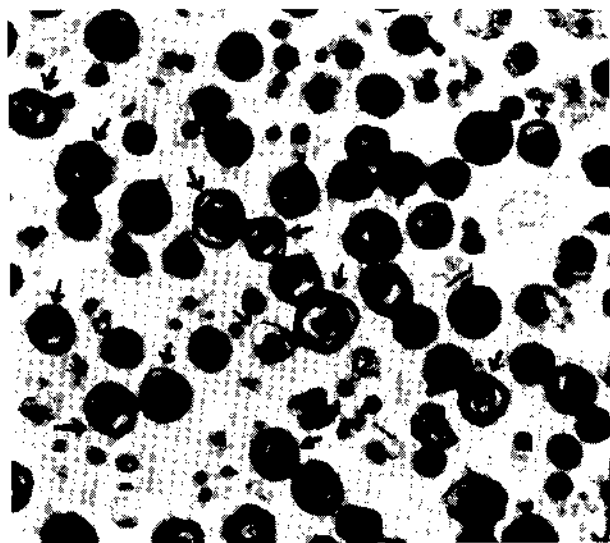


Fig. 6. Neuropatía por inhalación de thinner. "Deslaminación" de las vainas mielínicas por edema intramielínico ( ). Corte transversal de nervio peroneo. Impregnación por tetróxido de osmio.

tran lesiones del tipo de la muerte axónica distal.<sup>17</sup>

#### Neuropatía por inhalación de óxido nítrico (N<sub>2</sub>O)

Se presenta en individuos adictos que buscan sedación con este gas anestésico. Curiosamente, se ha descrito en dentistas,<sup>18</sup> uno de ellos con la costumbre de tomar siestas durante la que inhalaba el N<sub>2</sub>O. También se ve entre escolares y en técnicos de instituciones hospitalarias, que tienen fácil acceso a los gases anestésicos. La neuropatía que origina es tardía y tiende a mejorar en cuanto se suspende la inhalación del gas.

#### Neuropatía por ingestión consuetudinaria de alcohol etílico

Durante mucho tiempo se ha sostenido que los trastornos neurológicos, centrales y periféricos, que aparecen en el alcohólico crónico, se deben al déficit de tiamina concomitante.<sup>19</sup> Existe, sin embargo, controversia a este respecto, sobre todo si se tiene en cuenta que el material humano no está sujeto a un control estricto de la ingestión alimentaria y alcohólica. En cambio, estudios experimentales recientes<sup>20</sup> han permitido comprobar que en la rata, la administración constante de soluciones de alcohol al 10-15 por ciento (v/v) y al 15-20 por ciento (v/v) durante seis meses, asociada a ali-

mentación adecuada, es suficiente para producir neuropatía periférica distal, que afecta a las células de Schwann, predominantemente las de los axones gruesos. Progresivamente aparecen alteraciones axónicas muy semejantes a las de la degeneración walleriana. Los histogramas de los nervios mostraron reducción de 20 por ciento en el número total de fibras.

Indudablemente que para el caso del hombre, la neuropatía que debe esperarse es todavía mayor, ya que en los casos humanos se asocian carencias vitamínicas, que son causas suficientes para producir neuropatías.

#### *Neuropatía por isoniacida*

Se ha mencionado antes que este agente terapéutico para la tuberculosis produce déficit de fosfato de piridoxal. Este déficit es el directamente responsable de la neuropatía sensoriomotriz que se presenta a intervalos variables durante la administración del medicamento. La vitamina B<sub>6</sub> parece detener el progreso de la neuropatía, pero en los casos descritos siempre ha habido secuelas.<sup>21</sup>

#### *Neuropatía por difenilhidantoína (DFH)*

En varias ocasiones se han descrito casos de neuropatía periférica provocada por la ingestión continua y prolongada de DFH en pacientes epilépticos, así como en casos de intoxicación aguda. Recientemente se ha comunicado un caso con neuropatía reversible, después de sólo un año de tomar DFH. La neuropatía se ha presentado aun cuando los niveles séricos de DFH se encontraban dentro de límites terapéuticos. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de esta complicación en todos los pacientes sujetos a tratamiento anticonvulsivo con DFH, recordando que es un fenómeno reversible. Se ha invocado que posiblemente la DFH produzca déficit de folatos y de vitamina B<sub>12</sub>, que afectarían por igual a fibras motrices, sensitivas y a las células de Schwann correspondientes.<sup>22</sup>

#### *Neuropatía por talidomida*

Aparte de los problemas que causa en el desarrollo de las extremidades del embrión humano, se sabe que este tranquilizador produce, en las personas que lo ingieren, neuropatía a largo plazo. Los síntomas sensitivos predominan sobre los motores; estos últimos son ligeros. Curiosamente, la afección aparece en músculos proximales más que en los distales. La recuperación es lenta e incompleta. Los 22 pacientes estudiados por Fullerton<sup>23</sup> han sido seguidos por cuatro a seis años y la mitad permanece igual. Las fibras de diámetro mayor fueron las más afectadas en los nervios examinados. El histograma del nervio sural per-

dió su característica bimodal, con predominio de fibras muy delgadas.

#### *Neuropatía por oxiquinoleína*

Primero descrita en el Japón, rápidamente se asoció con la ingestión prolongada de clioquinol, derivado halogenado de la oxiquinoleína. El cuadro clínico no es solamente de neuropatía periférica sino también parenquimatosa, ya que produce síntomas mielíticos. Se le denominó pues con las siglas SMON, que se refieren a una neuropatía mielótica subaguda. Hasta la fecha continúa en duda si realmente esta neuropatía central y periférica es debida a la oxiquinoleína o puede haber agentes virales asociados. La desmielinización afecta los haces largos de la médula espinal, los ganglios raquídeos y nervios periféricos, aparte del nervio óptico, que frecuentemente sufre atrofia.<sup>24</sup>

#### *Neuropatía por fenol*

Los únicos casos son aquellos en los que deliberadamente se ha introducido fenol en el espacio subaracnoideo espinal, para el tratamiento del dolor incoercible. El fenol tiene especial selectividad por las fibras delgadas; de allí que se emplee con ese propósito. Su uso no se ha popularizado, ya que se corre el riesgo de producir adherencias aracnoideas.<sup>25</sup>

#### *Neuropatía por otros agentes terapéuticos*

Sólo se mencionará el efecto neurotóxico de la adriamicina (doxorubicina) que actualmente es uno de los agentes quimioterapéuticos más efectivos. Este medicamento interfiere con la síntesis de RNA y DNA, y produce una gangliorradiculoneuropatía. Posiblemente, la adriamicina se localiza en los ganglios raquídeos, debido a que estos poseen una barrera hemática deficiente. El antibiótico conocido como actinomicina tiene efecto similar.<sup>26</sup>

#### *Neuropatía por compuestos organofosforados*

Estos compuestos químicos son inhibidores de la colinesterasa. El cuadro agudo se manifiesta corto tiempo después de la intoxicación y es atribuible a hiperactividad de la acetilcolina en los sitios de transmisión colinérgica. En cambio, el cuadro tardío aparece varias semanas después, como una neuropatía mixta, sensorial y motriz.

El compuesto más conocido en la actualidad es el diisopropilfluorofosfato, que se emplea como insecticida. Ejerce su efecto sobre la placa neural, que se necrosa y de allí se extiende al axón en for-

ma progresiva.

Los compuestos organofosforados se hicieron del conocimiento público en 1930, cuando cerca de 50 000 personas resultaron afectadas al ingerir una bebida alcohólica de jengibre de Jamaica, contaminada con tri-ortocresilfosfato (TOCF). Las personas intoxicadas desarrollaron parálisis flácida, que se interpretó como neuropatía periférica y que se conoció como la parálisis de *jake*, nombre popular dado al extracto alcohólico de jengibre. Después han habido brotes en menor escala en Bombay, en Marruecos y en Vietnam, todos relacionados con la venta ilícita de aceite de comer contaminado.

El TOCF es un compuesto organofosforado muy semejante a los insecticidas modernos, pero con actividad anticolinérgica mínima. En la actualidad se sabe, por un estudio en once de los sobrevivientes de la intoxicación masiva en los Estados Unidos de Norteamérica,<sup>27</sup> que el TOCF produce en realidad una lesión central. Sin embargo, quedan pendientes los estudios anatómicos de esos casos.

#### *Neuropatía por neurotoxinas vegetales*

En nuestro país existe una planta con frutos semejantes al capulín, la *Karwinskia humboldtiana*, conocida como tullidora. El endocarpo del fruto de esa planta contiene un agente, hasta ahora no identificado, que ejerce efectos neurotóxicos sobre los axones periféricos; la neuropatía es desmielinizante multifocal y cae dentro de la categoría de las axonopatías distales. El estudio experimental en la rata permitió comprobar que la neuropatía es grave y de recuperación lenta; los resultados fueron presentados por el autor en la Academia Nacional de Medicina en 1965, y publicados en la GACETA MÉDICA DE MÉXICO.<sup>28</sup> Más recientemente ha aparecido otro informe de un caso humano, también en nuestro país.<sup>29</sup>

#### **Corolario**

El tema de las neuropatías tóxicas comprende una extensión considerablemente mayor de la que esta comunicación pretende. A medida que se descubran nuevos compuestos para uso industrial, existirá la posibilidad de que algunos de ellos posean propiedades neurotóxicas. Es factible que con el mejor conocimiento de los mecanismos que determinan la lesión de las fibras nerviosas, se logre contrarrestar ese efecto. Por ahora, en la mayoría de los casos, sólo se puede intentar mejorar a los pacientes con algunos agentes quelatizantes o a esperar que se recuperen espontáneamente, a sabiendas de que en muchos de ellos quedan secuelas. Se debe mencionar que en la literatura científica hay informes que señalan que el uso del azul de Prusia tiene efectos dramáticos en los casos into-

xicados con sales de talio. Once casos tratados así se recuperaron rápidamente.<sup>30</sup> En el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Dionisio Nieto ha utilizado este tipo de tratamiento en tres casos de neuropatía por *n*-hexano y en uno por talio; también obtuvo resultados excelentes, con recuperación rápida.

#### REFERENCIAS

1. Cavanagh, J. B.: *The significance of the "dying-back" process in experimental and human neurological disease*. Int. Rev. Exp. Path. 3:219, 1964.
2. Greenfield, J. G.: *Spino-cerebellar degenerations*. Oxford, Blackwell, 1964. (Cit. por Cavanagh, 1).
3. Prineas, J.: *The pathogenesis of dying-back polyneuropathies. I. An ultrastructural study of experimental tri-ortho-cresyl phosphate intoxication in the cat*. J. Neuropath. Exper. Neurol. 28:571, 1969.
4. Prineas, J.: *The pathogenesis of dying-back polyneuropathies. II. An ultrastructural study of experimental acrylamide intoxication in the cat*. J. Neuropath. Exper. Neurol. 28:598, 1969.
5. Schaumburg, H. H.; Wisniewski, H. H. y Spencer, P. S.: *Ultrastructural studies of the dying-back process. I. Peripheral nerve terminal degenerations in systemic acrylamide intoxication*. J. Neuropath. Exper. Neurol. 33:260, 1974.
6. Spencer, P. S. y Schaumburg, H. H.: *Ultrastructural study of the dying-back process. III. The evolution of experimental peripheral giant axonal degeneration*. J. Neuropath. Exper. Neurol. 36:276, 1977.
7. Asbury, A. K.; Gale, H. K.; Cox, S. C.; Baringer, J. R. y Berg, B. O.: *Giant axonal neuropathy. A unique case with segmental neurofilamentous masses*. Acta Neuropath. (Berlín) 20:237, 1972.
8. Spencer, P. S. y Schaumburg, H. H.: *Ultrastructural studies of the dying-back process. IV. Differential vulnerability of PNS and ANS fibers in experimental central peripheral distal axonopathies*. J. Neuropath. Exper. Neurol. 36:300, 1977.
9. Schoeul, R. y Cavanagh, J. B.: *Mechanisms involved in the "dying-back" process. An hypothesis implicating coenzymes*. J. Neuropath. Appl. Neurobiol. 3:145, 1977.
10. Droz, B.; Rambourg, A. y Koenig, H. L.: *The smooth endoplasmic reticulum structure and role in the renewal of axonal membrane and synaptic vesicles by fast axonal transport*. Brain Res. 93:1, 1975.
11. Freeman, F. R.: *Causes of polyneuropathy*. Acta Neurol. Scand. 51, Supl. 59, 1975.
12. Oh, S. J. y Kim, J. M.: *Giant axonal swelling in "huffers" neuropathy*. Arch. Neurol. 33:583, 1976.
13. Allen, N.; Mendel, J. R.; Billmaier, D. J.; Fontaine, R. E. y O'Neill, J.: *Toxic polyneuropathy due to methyl-n-butyl ketone*. Arch. Neurol. 32:209, 1975.
14. Carlson, D. A.; Konyha, D.; Wheeler, W. D.; Marshall, G. P. y Zylskis, R. G.: *Mirex in the environment: its degradation to kepone and related compounds*. Science 194:939, 1976.
15. Garland, T. O. y Patterson, H. W. II.: *Six cases of acrylamide poisoning*. Brit. Med. J. 21:134, 1967.
16. Kopkins, A.: *Toxic neuropathy due to industrial agents*. En: *Peripheral neuropathy*. Dick, P. J.; Thomas, P. K. y Lambert, E. H. (Eds.), Filadelfia, W. B. Saunders, Co. 1975, p. 1207.
17. Cavanagh, J. B.; Fuller, N. H.; Johnson, H. R. N. y Rudge, P.: *The effects of thallium salts, with particular reference to the nervous system changes*. Quart. J. Med. 43:293, 1974.
18. Sahenk, Z.; Mendell, J. R.; Couri, D. y Nachtman, J.: *Polyneuropathy from inhalation of NO cartridges*

- through a whipped cream dispenser. *Neurology (Minn.)* 28:485, 1978.
19. Walsh, J. C. y McCleod, J. G.: *Alcoholic neuropathy. An electrophysiological and histological study.* *J. Neurol. Sci.* 10:457, 1979.
  20. Juntunen, J.; Tcräväinen, H.; Eriksson, K.; Panula, P. y Larsen, A.: *Experimental alcoholic neuropathy in the rat: histological and electrophysiological study of the myoneural junctions and the peripheral nerves.* *Acta Neuropath.* (Berlin) 41:131, 1978.
  21. Ochoa, J.: *Isoniazid neuropathy in man: quantitative electron microscope study.* *Brain* 93:831, 1970.
  22. Dobkin, B. H.: *Reversible subacute peripheral neuropathy induced by phenytoin.* *Arch. Neurol.* 34:189, 1977.
  23. Fullerton, P. y O'Sullivan, D. J. O.: *Thalidomide neuropathy: a clinical electrophysiological, and histological follow-up study.* *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 31:543, 1968.
  24. Sobue, I.; Mukoyama, M.; Takayanagi, T.; Nishigaki, S.; Matsuoka, Y. y Ando, K.: *Myeloneuropathy with abdominal disorders in Japan. Neuropathological findings in seven autopsied cases.* *Neurology (Minn.)* 22:1034, 1972.
  25. Nathan, P. W.: *Effects of phenol solutions on the nerve roots of the cat: an electrophysiological and histological study.* *J. Neurol. Sci.* 2:7, 1965.
  26. Cho, E. S.: *Toxic effects of adriamycin on the ganglia of the peripheral nervous system: a neuropathological study.* *J. Neuropath. Exper. Neurol.* 36:907, 1977.
  27. Morgan, J. P. y Penovich, P.: *Jamaica ginger paralysis. Forty-seven-year follow-up.* *Arch. Neurol.* 35:530, 1978.
  28. Escobar, A. y Nieto, D.: *Aspectos neuropatológicos de la intoxicación con Karwinskia humboldtiana. Estudio experimental.* *GAC. Méd. Méx.* 95:163, 1965.
  29. Calderón-González, R. y Rizzi-Hernández, H.: *Buckthorn polyneuropathy.* *New Engl. J. Med.* 277:69, 1967.
  30. Stevens, W.: *Eleven cases of thallium intoxication treated with Prussian blue.* *Int. J. Clin. Pharmacol.* 10:1, 1974.