

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

ESCUELA DE GRADUADOS



**“CAMBIOS ESTRUCTURALES EN NEURONAS DE NUCLEO
CAUDADO, CORTEZA CEREBRAL E HIPOCAMPO DE RATA,
INDUCIDOS POR MORFINA.- ESTUDIO CON MICROSCOPIA DE LUZ
Y MICROSCOPIA ELECTRONICA DE TRANSMISION”**

TRABAJO QUE CON CARACTER DE

T E S I S

PRESENTA EL C.

M.V.Z. JOAQUIN GARCIA ESTRADA

PARA OPTAR AL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

(BIOLOGIA CELULAR)

GUADALAJARA, JALISCO, AGOSTO DE 1984

TITULO

CAMBIOS ESTRUCTURALES EN NEURONAS DE NÚCLEO CAUDADO, CORTEZA CEREBRAL E HIPOCAMPO DE RATA, INDUCIDOS POR MORFINA.- ESTUDIO CON MICROSCOPIA DE LUZ Y MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE TRANSMISIÓN.

A mi madre, por haberme heredado su
espíritu de búsqueda interminable .

Para mi esposa Laura, fiel compañera de
lucha por hacer realidad los sueños .

A cada una de las personas que por su confianza han
utilizado parte del tiempo de su vida para ayudarme
a alcanzar mi formación como aprendiz de la ciencia .

EL PRESENTE TRABAJO FUÉ REALIZADO EN LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE OCCIDENTE (U.I.B.O.) DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL (I.M.S.S.), DIVISIÓN DE NEUROBIOLOGÍA, BAJO LA JEFATURA DEL DR. ALFREDO FERIA VELASCO Y CON LA DIRECCIÓN DE LA M. EN C. GUADALUPE TAPPÍA ARIZMENDI, ENCARGADA DEL LABORATORIO DE ESTRUCTURA CÉLULAR.

GUADALAJARA, JALISCO, MÉXICO

I N D I C E

	PÁG.
INTRODUCCION	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
HIPOTESIS	22
OBJETIVOS	23
MATERIAL Y METODOS	24
RESULTADOS	28
DISCUSION	47
CONCLUSIONES	55
RESUMEN	56
DESCRIPCION DE ABREVIATURAS	58
BIBLIOGRAFIA	59
SECCION FOTOGRAFICA DE RESULTADOS	71

INTRODUCCION

EL OPIO CONSTITUYE EL EXUDADO LECHOSO DE LA PLANTA ADORMIDERA PAPAVÉR SOMNIFERUM QUE SE OBTIENE POR INCISIÓN DE SUS CÁPSULAS SIN MADURAR. ÉSTA PLANTA ES ORIGINARIA DE ASIA MENOR, AUNQUE ES CULTIVABLE EN DIVERSOS PAÍSES, TALES COMO - CHINA, INDIA, PERSIA, EGIPTO Y OTROS. EL JUGO LECHOSO SECO FORMA UNA MASA GOMOSA DE COLOR PARDUZCO. DESPUÉS DE UN SECA DO ADICIONAL SE PULVERIZA PARA PREPARAR EL MATERIAL DEL CUAL SE EXTRAE EL OPIO (55).

EL EXUDADO DE PAPAVÉR SOMNIFERUM CONTIENE ALREDE-- DOR DE 24 ALCALOIDES DIFERENTES, DE LOS CUALES SOLAMENTE LA MORFINA Y CODEINA TIENEN AMPLIO USO CLÍNICO. ADEMÁS, CONTIENE OTRAS SUBSTANCIAS QUE NO MANIFIESTAN ACCIÓN FARMACOLÓGICA, TALES COMO LOS ÁCIDOS ORGÁNICOS, PSEUDOMORFINA (0.3%), THE BAINA, RESINAS, GOMAS Y AZÚCARES, QUE REPRESENTAN UN 75% DEL PESO DEL OPIO SECO EN POLVO (83). LA MORFINA ES EL ALCA-- LOIDE MÁS IMPORTANTE QUE CONTIENE LA GOMA DEL OPIO; ASÍMISMO, CONSTITUYE UNO DE LOS PRINCIPALES COMPONENTES.

EL OPIO SE HA UTILIZADO EN MEDICINA PARA SUPRIMIR EL DOLOR DESDE HACE SIGLOS. DE HECHO, SU RECOMENDACIÓN ES - TAN ANTIGUA QUE CONSTA EN EL PAPIRO DE EBERS (1,500 AÑOS A. C.), POR OTRA PARTE, LOS MÉDICOS GRIEGOS, ÁRABES Y ROMANOS TAMBIÉN LO UTILIZABAN, POR LO CUAL PUEDE PENSARSE QUE EL --

OPIO HA SIDO EMPLEADO DESDE EL INICIO DE LA HISTORIA DE LA ME
DICINA.

LA MORFINA FUÉ AISLADA Y DESCRITA POR SERTURNER EN 1803, QUIEN SUGIRIÓ EL NOMBRE DE ESTE COMPUESTO EN HONOR A - MORFEO, DIOS GRIEGO DEL SUEÑO (44). LA MORFINA PERTENECE A LA SERIE DE ANALGÉSICOS DERIVADOS DEL FENANTRENO (49). SU EFECTO PRIMARIO SE REFLEJA EN EL ALIVIO DEL DOLOR MODERADO Y LA ATENUACIÓN DEL DOLOR AGUDO (EFECTO ANTINOCICEPTIVO), SIN - AFECTAR LA ACTIVIDAD MOTORA NI LA CONCIENCIA, POR LO QUE SE - LE HA UTILIZADO AMPLIAMENTE COMO ANALGÉSICO, SOBRE TODO CUAN- DO EL DOLOR PROCEDE DE LAS VÍSCERAS Ó SURGE COMO CONSECUENCIA DE TRAUMATISMOS (20).

ACTUALMENTE SE CONOCEN MUCHOS COMPUESTOS SINTÉTICOS Y NATURALES CON ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA SEMEJANTE A LA MORFINA. DEBIDO A QUE LA MORFINA SE EXTRAE DEL OPIO Y POR EL EFEC- TO ANALGÉSICO DE ESOS COMPUESTOS CON LA MORFINA, RECIBEN EL - NOMBRE GENÉRICO DE OPIÁCEOS. TODOS TIENEN LA PROPIEDAD COMÚN DE PRODUCIR DEPENDENCIA FÍSICA Y ALGUNAS VECES PSICOLÓGICA - (ADICCIÓN), DE TAL FORMA QUE ESTE EFECTO SECUNDARIO REPRESENTA UNA GRAN LIMITACIÓN PARA SU UTILIZACIÓN EN LA PRÁCTICA MÉ- DICA (4).

ACCIONES FARMACOLOGICAS DE LA MORFINA

EN EL HOMBRE, ADEMÁS DE OCASIONAR ANALGESIA, INDUCE

SOMNOLENCIA, CAMBIOS EN EL ESTADO DE ÁNIMO Y DEPRESIÓN RESPIRATORIA. EN OTRAS ESPECIES SE PRODUCEN DIFERENTES EFECTOS -- QUE DEPENDEN DE FACTORES, TALES COMO DÓISIS ADMINISTRADA, DURACIÓN DEL PERÍODO DE ADMINISTRACIÓN, VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y VARIACIONES INDIVIDUALES INTER E INTRAESPECIES (20).

EN OVEJAS, CERDOS, CABRAS, BOVINOS Y EQUINOS, SE -- PRODUCE EXCITACIÓN POR LA ADMINISTRACIÓN DE MORFINA. EN EL -- HOMBRE, PERRO Y MONO, SE OBSERVA UNA CONDUCTA DEPRESIVA. LA INYECCIÓN DE 10 μ g DE MORFINA EN EL HIPOTÁLAMO POSTERIOR Y EN EL TERCER VENTRÍCULO DE RATAS PRODUCE ANALGESIA DÓISIS-DEPEN-- DIENTE, MIENTRAS QUE SU APLICACIÓN EN EL NÚCLEO CAUDADO, NÚ-- CLEO SEPTAL MEDIAL Y SUBSTANCIA GRIS PERIACUEDUCTAL PRODUCE -- HIPERALGESIA (41, 42). POR OTRA PARTE, LA ADMINISTRACIÓN -- DE GRANDES DÓISIS DE MORFINA PROVOCA UN ESTADO DE CATALEPSIA -- (51).

LA MORFINA EJERCE SU ACCIÓN DE UNA FORMA NO SELECTI-- VA PARA EL SISTEMA NERVIOSO, YA QUE TAMBIÉN AFECTA AL SISTEMA CARDIOVASCULAR EN RATAS, PRODUCE UN AUMENTO DE LA PRESIÓN AR-- TERIAL EN ANIMALES DEPENDIENTES DURANTE LA FASE DE ABSTINEN-- CIA, Y EN PERROS, LA APLICACIÓN ENDOVENOSA PRODUCE UN DESCEN-- SO DE LA PRESIÓN ARTERIAL (12, 77).

EL SEGUNDO LUGAR DE IMPORTANCIA PARA LA ACTIVIDAD -- DE LOS OPIÁCEOS ES EL MÚSCULO LISO DEL TUBO DIGESTIVO, QUE AL PARECER POSEE RECEPTORES MORFÍNICOS, FARMACOLÓGICAMENTE SEME-- JANTES A LOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. A ESTE RESPECTO,

SE CONOCE QUE LA APLICACIÓN DE PEQUEÑAS DÓISIS DE MORFINA, EN EL ORDEN DE LOS 20 A 100 ng , INHIBEN LA LIBERACIÓN DE ACETILCOLINA INDUCIDA POR ESTÍMULOS ELÉCTRICOS EN EL ÍLEON DEL COBAYO, Y POR LO TANTO LAS CONTRACCIONES DE SU MUSCULATURA LISA - (68).

AL ADMINISTRARSE LA MORFINA EN FORMA SISTÉMICA, SE DEPOSITA EN DIVERSOS TEJIDOS, COMO HÍGADO, RIÑONES Y PULMONES (53).

METABOLISMO DE LA MORFINA

LA VÍA DE APLICACIÓN QUE SE ELIGE PARA EL FÁRMACO - TIENE UN EFECTO IMPORTANTE EN LA CANTIDAD DE MORFINA LIBRE Y CONJUGADA QUE SE ENCUENTRA EN EL SUERO, DENTRO DE LAS PRIMERAS HORAS DESPUÉS DE SU APLICACIÓN, ASÍ COMO TAMBIÉN EN LA VELOCIDAD DE DISTRIBUCIÓN INICIAL DEL FÁRMACO A LOS TEJIDOS DEL CUERPO Y LA EXCRECIÓN DEL MISMO (11).

SE HAN HECHO ESTUDIOS PARA COMPARAR DIFERENTES VÍAS DE INCORPORACIÓN DE MORFINA A LOS SUJETOS, Y SE HA ENCONTRADO QUE LA VÍA INTRAVENOSA, SUBCUTÁNEA E INTRAMUSCULAR PERMITEN - OBTENER NIVELES DE MORFINA SEMEJANTES EN EL PLASMA A LAS 6 Y 9 HORAS DEPUÉS DE LA INYECCIÓN (11). EN EL CASO DE LA ADMINISTRACIÓN ORAL DE MORFINA, SE HA DETECTADO QUE LOS NIVELES SÉRICOS SON INFERIORES A LOS ENCONTRADOS DESPUÉS DE LA APLICACIÓN

CIÓN PARENTERAL EN LAS PRIMERAS 2 HORAS Y AUMENTAN, HASTA QUE SE ALCANZA UN EQUILIBRIO ENTRE LAS DIFERENTES VÍAS, DESPUÉS - DE 9, 12 Y 24 HORAS.

ASIMISMO, **DEPUÉS** DE 4 HORAS, LA EXCRECIÓN URINARIA TOTAL DEL FÁRMACO A TRAVÉS DEL RIÑÓN DEMOSTRÓ CANTIDADES SIMI LARES DE MORFINA LIBRE Y CONJUGADA CON GLUCURÓNIDO PARA LAS 4 RUTAS ANTES DESCRITAS.

UNA VEZ QUE LA MORFINA ESTÁ PRESENTE EN EL PLASMA, RÁPIDAMENTE SE DESPLAZA A LOS TEJIDOS. CUANDO LA ADMINISTRA CIÓN SE REALIZA POR VÍA ORAL SE PRODUCE UNA CONJUGACIÓN INI-- CIAL CON ÁCIDO GLUCURÓNICO EN EL EPITELIO INTESTINAL E HÍGADO Y SE ACELERA LA N-DESMETILACIÓN DE LA MORFINA, LO CUAL CONDI CIONA NIVELES SÉRICOS MÁS BAJOS DE MORFINA LIBRE EN LAS PRIME RAS HORAS (11).

EL RIÑÓN MANEJA TANTO LA MORFINA LIBRE COMO LA CON JUGADA. A TRAVÉS DE LOS RIÑONES, LA FILTRACIÓN GLOMERULAR -- PERMITE EL PASO LIBRE DE MORFINA, EN CAMBIO SE REABSORBE UN - PORCENTAJE A NIVEL DE TÚBULOS CONTORNEADOS PROXIMALES, FENÓME NO QUE RESULTA AFECTADO POR EL PH DE LA ORINA TUBULAR. ASÍ A UN PH ÁCIDO, LOS TÚBULOS RETIENEN MORFINA LIBRE, MIENTRAS QUE SE EJERCE UN EFECTO OPUESTO CUANDO LA MORFINA SE ENCUENTRA -- CONJUGADA CON GLUCURÓNIDOS (56).

EN ESTUDIOS CON PERROS, RATAS Y MONOS SE HA VISTO -

QUE LA MORFINA ABANDONA RÁPIDAMENTE EL TORRENTE CIRCULATORIO Y TIENDE A CONCENTRARSE EN ALGUNOS TEJIDOS COMO RIÑONES, PULMONES, HÍGADO, BAZO Y MÚSCULO. EN LOS ANIMALES ADULTOS, SE HA OBSERVADO QUE SOLAMENTE PEQUEÑAS CANTIDADES DE MORFINA CRUZAN LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA (97).

DESPUÉS DE ADMINISTRAR MORFINA POR VÍA SUBCUTÁNEA A RATAS, PERSISTE EN EL SUERO Y CEREBRO EN CONCENTRACIONES DEL ORDEN DE LOS NANOMOLES, AÚN 24 HORAS DESPUÉS DE SU APLICACIÓN. SU UNIÓN TISULAR IRREVERSIBLE REPRESENTA UN 20% DE LA DÓISIS APLICADA (50). ESTA PERSISTENCIA DE LOS OPIÁCEOS Y SUS METABOLITOS EN LOS TEJIDOS, TAL VEZ TENGA UN PAPEL IMPORTANTE EN LA PRODUCCIÓN DE TOLERANCIA, ADICCIÓN Y RETIRADA, CUANDO SE ADMINISTRA MORFINA EN FORMA CRÓNICA.

EN EL HOMBRE, DESPUÉS DE UNA APLICACIÓN PARENTERAL DE MORFINA, ÉSTA SE EXCRETA COMO GLUCURÓNIDOS EN GRANDES CANTIDADES, OTRA PARTE ES ELIMINADA COMO MORFINA LIBRE, Y EN MENOR CANTIDAD COMO UN DERIVADO DESMETILADO. ALREDEDOR DE UN 90% DE UNA DÓISIS DE MORFINA ES EXCRETADA DENTRO DE LAS PRIMERAS 24 HORAS DESPUÉS DE SU APLICACIÓN, LA VÍA PRINCIPAL ES A TRAVÉS DE LA ORINA Y EN SEGUNDO LUGAR POR MEDIO DE LAS HECES (65).

RECEPTORES A MORFINA

A PESAR DE LOS ESTUDIOS INTERDISCIPLINARIOS SOBRE -

MORFINA, HASTA EL MOMENTO ACTUAL AÚN SE DESCONOCEN SUS MECANISMOS DE ACCIÓN. LOS OPIÁCEOS EJERCEN SU ACCIÓN EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SN_C) POR INTERACCIÓN CON RECEPTORES NEURONALES QUE POSEEN SITIOS DE UNIÓN ESTEREOESPECÍFICOS PARA AGONISTAS Y ANTAGONISTAS NARCÓTICOS, COMO NALOXONA Y NALTREXONA, A NIVEL DE LA MEMBRANA NEURONAL. EL USO DE ANÁLOGOS DE MORFINA PERMITIÓ EL DESCUBRIMIENTO DE LIGANDOS ENDÓGENOS PARA ESTOS SITIOS RECEPTORES, SEMEJANTES A LOS OPIÁCEOS EN SUS EFECTOS FARMACOLÓGICOS (67, 69, 71, 87, 89).

ESTE DESCUBRIMIENTO PERMITIÓ SUGERIR QUE EL CEREBRO DEBE TENER SU PROPIO SISTEMA DE PRODUCCIÓN DE ANALGESIA, TAL COMO SUCEDE CON LAS ENCEFALINAS, SUBSTANCIAS ENDÓGENAS QUE MANIFIESTAN ACTIVIDAD DE OPIÁCEOS (40).

EL CONCEPTO DE RECEPTOR PARA MORFINA Y ANALGÉSICOS NARCÓTICOS RELACIONADOS CON ELLA, BIEN SEAN DE ORIGEN SINTÉTICO (METADONA) Ó NATURAL (ETILMORFINA) CUBRE LOS REQUISITOS DE: ESPECIFICIDAD, SATURABILIDAD A BAJAS CONCENTRACIONES DEL LIGANDO, REVERSIBILIDAD Y ELEVADA AFINIDAD (84, 88). ESTOS SITIOS DE UNIÓN SE HAN ENCONTRADO EN EL SN_C Y EN LA INERVACIÓN DE CIERTOS SISTEMAS DE MÚSCULO LISO, COMO EL PLEXO MIOENTÉRICO DEL ÍLEON DEL COBAYO, Y NO SE HAN OBSERVADO EN TEJIDO NO NERVIOSO (19, 70)

DISTRIBUCION DE LOS RECEPTORES A OPIACEOS

LA DISTRIBUCIÓN IRREGULAR DE ÉSTOS RECEPTORES EN CÉREBRO, SUBSTANCIA GRIS PERIACUEDUCTAL DEL TALLO CEREBRAL Y MÉDULA ESPINAL, PUEDE REVELAR UNA RELACIÓN ENTRE LA LOCALIZACIÓN DEL RECEPTOR Y EL PAPEL FUNCIONAL DE LA REGIÓN EN QUE SE ENCUENTRAN (1, 2, 22).

SE CONOCE QUE ALGUNAS ESPECIES COMPARTEN LA LOCALIZACIÓN DE ÉSTOS SITIOS RECEPTORES EN CIERTAS REGIONES DEL SNC. SU CONCENTRACIÓN MÁS ELEVADA SE LOCALIZA EN EL NÚCLEO CAUDADO DE CASI TODAS LAS ESPECIES, ES MODERADA EN MESENCÉFALO (SUBSTANCIA GRIS PERIACUEDUCTAL) Y MENOR EN CORTEZA CEREBRAL (37, 67, 85).

EN MUCHOS VERTEBRADOS, TAMBIÉN SE HAN IDENTIFICADO RECEPTORES A OPIÁCEOS EN EL ASTA DORSAL DE LA MÉDULA ESPINAL, NÚCLEO DORSAL MOTOR DEL NERVIO VAGO Y NÚCLEO DEL HAZ SOLITARIO, QUE RECIBEN PROYECCIONES DEL NÚCLEO MAGNOCELULAR DEL RAFFÉ DEL BULBO RAQUÍDEO (1).

EN EL TALLO CEREBRAL SE HA LOCALIZADO UNA DENSA POBLACIÓN DE RECEPTORES EN LAS ÁREAS RELACIONADAS CON LAS VÍAS ÓPTICAS ACCESORIAS, QUE INCLUYEN EL COLÍCULO SUPERIOR, EL NÚCLEO PRETECTAL Y EL CUERPO GENICULADO LATERAL (2).

GENERALMENTE SE ACEPTA QUE EL RECEPTOR A OPIÁCEOS ES UNA ENTIDAD UNIDA A MEMBRANA CON UN ALTO GRADO DE ESPECIFICIDAD ESTÉRICA Y ESTRUCTURAL PARA ESTOS COMPUESTOS, Y QUE, EN EL CEREBRO, ALREDEDOR DE UN 50% DE ESTOS RECEPTORES RESIDEN EN LA FRACCIÓN MITOCONDRIAL CRUDA (71). COMO RESULTADO DEL

CONOCIMIENTO DE LOS RECEPTORES A OPIÁCEOS Y DE LA PRESENCIA - DE OPIÓIDES ENDÓGENOS, SE HA POSTULADO QUE LA MORFINA PRODUCE SU EFECTO AL UNIRSE A RECEPTORES, DE MANERA SEMEJANTE AL QUE INDUCEN LAS ENCEFALINAS Y ENDORFINAS, QUE ORDINARIAMENTE ACTÚAN BAJO CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES, PARA DETERMINAR CAMBIOS FISIOLÓGICOS O PSICOLÓGICOS EN LOS INDIVIDUOS (80, 90).

MECANISMO DE ACCION DE LA MORFINA

EN RELACIÓN CON LA PRODUCCIÓN DEL DOLOR Y LA SUPRESIÓN DEL MISMO POR LA MORFINA, SE HA PROPUESTO QUE ÉSTA INHIBE LA TRANSMISIÓN DE MENSAJES NOCICEPTIVOS A NIVEL MEDULAR Ó NÚCLEO DEL TRÍGEMINO PARA ESTÍMULOS ORO-FACIALES, Y ESTA ACCIÓN PODRÍA SUCEDER DE LA SIGUIENTE FORMA:

1. ACCIÓN DEPRESIVA DIRECTA (20).
2. ACCIÓN DEPRESIVA INDIRECTA AL REFORZAR LOS CONTROLES INHIBITORIOS DESCENDENTES DEL TALLO CEREBRAL (20).

AUNQUE AMBAS HIPÓTESIS NO SON EXCLUYENTES ENTRE SÍ, LO ANTERIOR TIENE APOYO EN EL CONOCIMIENTO DE QUE A NIVEL DE MÉDULA ESPINAL, LA TRANSMISIÓN DE MENSAJES PERIFÉRICOS HACIA LOS CENTROS SUPERIORES DEL ENCÉFALO ESTÁ SOMETIDA A DIVERSOS-CONTROLES DE ORÍGEN LOCAL (SEGMENTALES) Ó DE ORÍGEN SUPRAESPIINAL, DE TAL FORMA QUE EL RESULTADO DE LA INTERACCIÓN ENTRE - LOS MENSAJES QUE SE RECIBEN Y LOS DIFERENTES TIPOS DE CONTROL,

ES INTEGRADO POR CIERTAS NEURONAS CUYOS AXONES SE PROYECTAN - HACIA LOS CENTROS SUPERIORES (5, 92,).

SE ACEPTA QUE EN EL TALLO CEREBRAL, PARTICULARMENTE EN LA SUBSTANCIA GRIS PERIACUEDUCTAL, LA MORFINA ACTÚA CON REDUCCIÓN DE LA TRANSMISIÓN DE ESTÍMULOS DOLOROSOS HACIA LA MÉDULA ESPINAL Y NÚCLEO TRIGEMINAL. LO ANTERIOR SE CONSIGUE MEDIANTE UN RELEVO EN EL NÚCLEO MAGNOCELULAR DEL RAFÉ. POR OTRA PARTE, TAMBIÉN LA SUBSTANCIA GRIS PERIACUEDUCTAL PUEDE BLOQUEAR RESPUESTAS DOLOROSAS A NIVEL TALÁMICO Y EN TALLO CEREBRAL, AL ACTIVAR A OTRAS VÍAS DESCENDENTES QUE NO SE ORIGINAN EN EL NÚCLEO RETICULAR MAGNOCELULAR BULBAR (24, 31, 64).

LOS DATOS COMUNICADOS EN LA LITERATURA HAN CONTRIBUIDO A AUMENTAR EL CONOCIMIENTO DE LAS REGIONES ANATÓMICAS QUE PARTICIPAN EN LA PRODUCCIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO DE LA MORFINA, AUNQUE NO SE PUEDE PRECISAR SU MECANISMO.

EFFECTOS DE LA MORFINA SOBRE NEUROTRANSMISORES

LA MORFINA EJERCE PRINCIPALMENTE SUS EFECTOS SOBRE EL SISTEMA DE MONOAMINAS; SEROTONINA, NORADRENALINA Y DOPAMINA, ADEMÁS AFECTA EN FORMA IMPORTANTE A LAS NEURONAS QUE CONTIENEN ACETILCOLINA. ENTRE LOS TRABAJOS DIRIGIDOS A ESTUDIAR ESTAS ACCIONES DE LA MORFINA, SE HAN OBTENIDO LOS SIGUIENTES RESULTADOS:

SEROTONINA

LA MORFINA PRODUCE UNA ACELERACIÓN EN EL RECAMBIO - DE SEROTONINA, SOBRE TODO A NIVEL DEL CEREBRO Y MÉDULA ESPI--
NAL, DONDE EXISTE UNA DISTRIBUCIÓN SEMEJANTE ENTRE RECEPTORES A OPIÁCEOS, ENCEFALINAS Y SISTEMA DE MONOAMINAS (62, 98, 30), LO QUE PERMITE SUPONER QUE EL SISTEMA DESCENDENTE SEROTONINÉR
GICO QUE SE ORIGINA EN EL NÚCLEO MAGNO DEL RAFÉ Y QUE DESCIEN
DE POR EL ASTA DORSAL DE LA MÉDULA ESPINAL, PARTICIPA EN LA -
PRODUCCIÓN DE ANALGESIA (25, 61), AUNQUE AL PARECER TAMBIÉN SE ACTIVAN EN FORMA PARALELA ALGUNAS VÍAS ASCENDENTES. AL --
DESTRUIR SELECTIVAMENTE LAS VÍAS DESCENDENTES SIN AFECTAR LAS ASCENDENTES, DISMINUYE LA ANALGESIA, LO CUAL COINCIDE CON LA DISMINUCIÓN EN EL CONTENIDO DE SEROTONINA EN LA REGIÓN DE NEUR
RONAS SEROTONINÉRGICAS DE LA MÉDULA ESPINAL (27).

LOS DISTINTOS EFECTOS QUE PRODUCE LA MORFINA EN VA-
RIAS ESPECIES ANIMALES EN RELACIÓN CON LA SÍNTESIS DE SEROTO-
NINA, PUEDEN SUPRIMIRSE CON EL USO DE ANTAGONISTAS ESPECÍFI--
COS PARA MORFINA, TALES COMO LA NALOXONA O NALTREXONA, FENÓMEN
O QUE SUGIERE UNA INTERFERENCIA ESTEREOESPECÍFICA CON LA MORR
FINA E INDIRECTAMENTE LA PARTICIPACIÓN DE LA SEROTONINA EN LA
PRODUCCIÓN DEL EFECTO ANTINOCIEPTIVO NARCÓTICO (3),

ACETILCOLINA

EN RELACIÓN A LA ACCIÓN DE LOS OPIÁCEOS SOBRE LOS -

NIVELES CEREBRALES DE ACETILCOLINA EN DISTINTAS ESPECIES Y REGIONES CEREBRALES ESTUDIADAS, SE HAN OBTENIDO DIFERENTES RESULTADOS. LAS EVIDENCIAS MÁS CONSTANTES DEMUESTRAN QUE LOS OPIÁCEOS DISMINUYEN LA LIBERACIÓN DE ACETILCOLINA A NIVEL PRESINÁPTICO, POSIBLEMENTE POR ACTUAR DE UN MODO SEMEJANTE AL DE ÉSTA SUBSTANCIA SOBRE RECEPTORES POSTSINÁPTICOS, POR LO QUE DETERMINA UNA REDUCCIÓN EN LA LIBERACIÓN PRESINÁPTICA DEL NEUROTRANSMISOR COMO UN MECANISMO DE RETROALIMENTACIÓN, Y POR LO TANTO, LA EXCITABILIDAD DE LAS NEURONAS QUE LIBERAN ACETILCOLINA ESTÁ REDUCIDA (20).

POR OTRO LADO, SE CONOCE QUE A DÓISIS ELEVADAS DE MORFINA SE PRODUCE INHIBICIÓN DE LA ENZIMA ACETILCOLINESTERASA (57). LA ACTIVIDAD ANTES DESCRITA DE LA MORFINA SOBRE LA LIBERACIÓN PRESINÁPTICA DE LA ACETILCOLINA HA PERMITIDO ESTUDIAR ESTE COMPUESTO NARCÓTICO EN EL ÍLEON DEL COBAYO. ÉSTE ES UN MODELO EXPERIMENTAL A TRAVÉS DEL CUAL ES POSIBLE ANALIZAR, TANTO LOS FENÓMENOS DE ANTAGONISMO NARCÓTICO, COMO LOS DE TOLERANCIA (17, 33).

NORADRENALINA

LOS OPIÁCEOS PRODUCEN INHIBICIÓN SOBRE NEURONAS NORADRENÉRGICAS, TANTO DEL PROMEDIO DE DESCARGAS EN LOS SOMAS, COMO EN LA LIBERACIÓN DE NORADRENALINA EN LAS TERMINALES NERVIOSAS DE ÉSTAS CÉLULAS.

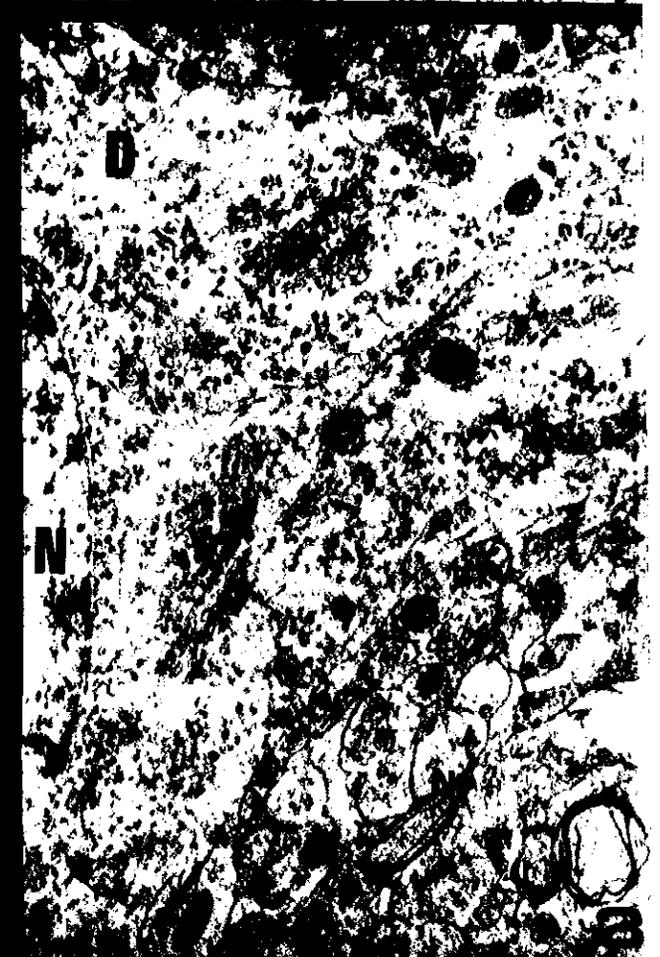
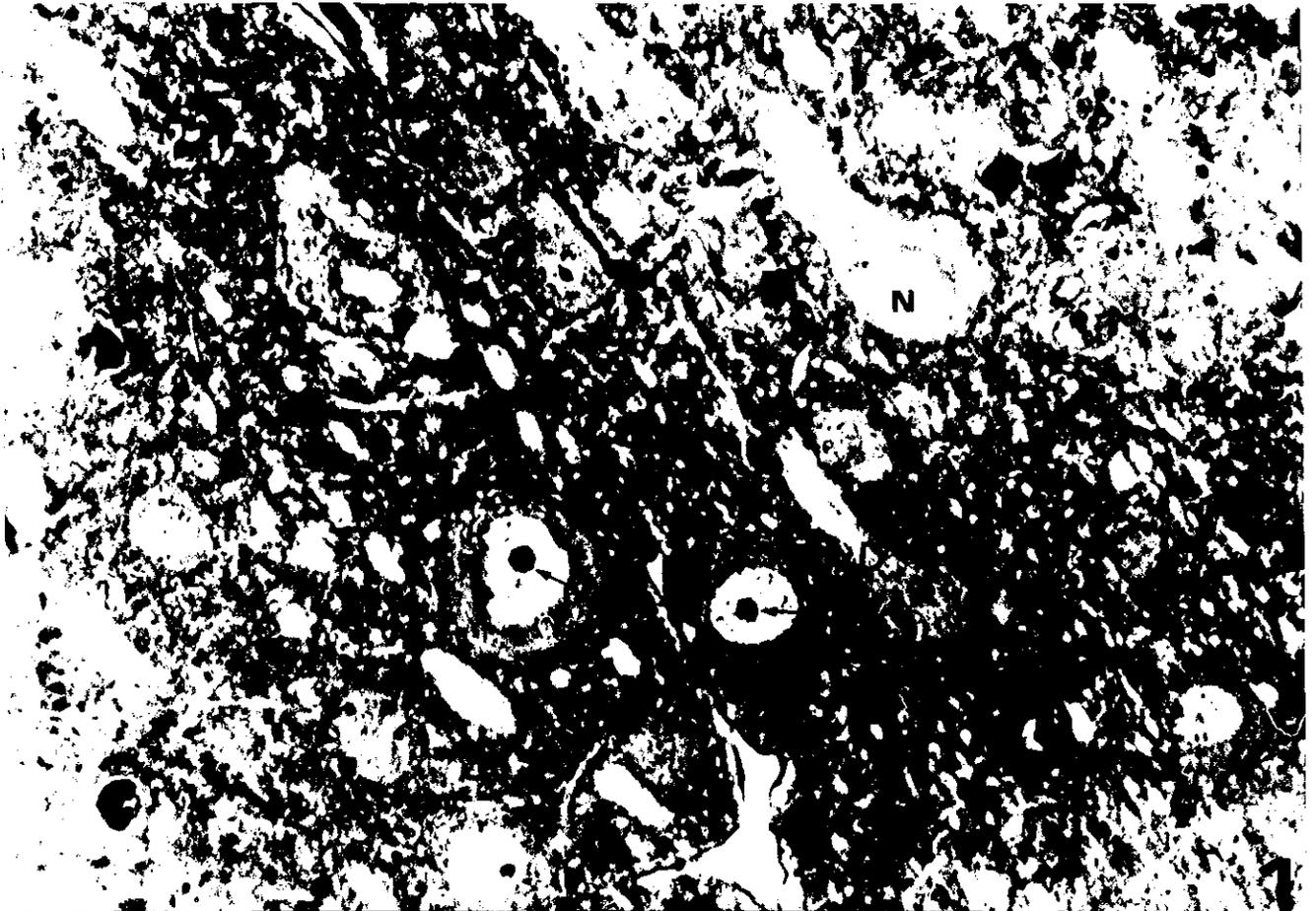
CUANDO SE PRODUCE DESTRUCCIÓN SELECTIVA DE ESTAS CÉLULAS AUMENTA LA ANALGESIA INDUCIDA POR MORFINA, DE MANERA ANÁLOGA A LO QUE SUCEDE CUANDO SE INHIBE LA SÍNTESIS DE NORADRENALINA, POR LO ANTERIOR SE SUPONE QUE LAS NEURONAS NORADRENÉRGICAS PUDIERAN EJERCER UN EFECTO ANTAGÓNICO SOBRE LAS CÉLULAS NERVIOSAS QUE LIBERAN SEROTONINA CUANDO OCURRE LA TRANSMISIÓN DE LA INFORMACIÓN NOCICEPTIVA (73).

DOPAMINA

LAS REGIONES DOPAMINÉRGICAS DEL MESENCÉFALO (SUBSTANCIA NIGRA Y ÁREA TEGMENTAL VENTRAL), ASÍ COMO SUS TERMINALES QUE SE PROYECTAN ROSTRALMENTE HASTA EL NÚCLEO CAUDADO, NÚCLEO ACUMBENS Y SISTEMA LÍMBICO, SON RICAS EN RECEPTORES A OPIÁCEOS Y ENCEFALINAS.

SE HA VISTO QUE CON MORFINA SE AUMENTA EL RECAMBIO PRESINÁPTICO DE DOPAMINA, AL PARECER COMO UN FENÓMENO COMPENSATORIO DEBIDO A QUE SE ENCUENTRAN OCUPADOS ÉSTOS RECEPTORES PRESINÁPTICOS. ÉSTE FENÓMENO ES SIMILAR AL QUE SE PRESENTA CUANDO LOS RECEPTORES A DOPAMINA SON BLOQUEADOS A NIVEL DE LAS POSTSINÁPSIS (7).

ÉSTE EFECTO DE LOS OPIÁCEOS SOBRE DOPAMINA PUEDE EXPLICAR EL FENÓMENO DE CATALEPSIA, INDUCIBLE CON NEUROLÉPTICOS QUE BLOQUEA LOS RECEPTORES A DOPAMINA. PESE A LO ANTERIOR NO



ES POSIBLE AFIRMAR QUE LA ACCIÓN DE MORFINA SOBRE LA DOPAMINA TENGA UNA RELACIÓN DIRECTA PARA EXPLICAR EL EFECTO ANALGÉSICO (51).

EFFECTOS DE LA MORFINA SOBRE EL METABOLISMO CELULAR

LOS CAMBIOS METABÓLICOS INDUCIDOS POR MORFINA SE HAN ESTUDIADO EN: SISTEMA NERVIOSO, INTESTINO, VAS DEFERENS E HÍGADO DE DIFERENTES ESPECIES ANIMALES.

SU EFECTO NARCÓTICO REVELA UNA ACCIÓN SOBRE SNC, Y QUIZÁ POR ÉSTA RAZÓN SE HAYA PUESTO MÁS ATENCIÓN AL MISMO, QUE A RIÑONES, PULMONES, HÍGADO, BAZO Y MÚSCULO, DONDE TAMBIÉN SE ENCUENTRA MORFINA DURANTE EL PROCESO DE DEPURACIÓN SANGUÍNEA - (11).

LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN RELACIÓN AL METABOLISMO ENERGÉTICO CEREBRAL EN RESPUESTA A LA MORFINA SON VARIABLES. - DICHA VARIACIÓN QUIZÁ OBEDEZCA A UNA PRESERVACIÓN INADECUADA - DE LOS SUBSTRATOS LÁBILES DE LA VÍA GLUCOLÍTICA ANAERÓBICA Y - LOS CORRESPONDIENTES AL CICLO DEL ÁCIDO CÍTRICO DURANTE EL PROCESO DE EXTRACCIÓN (16, 46).

EN RATAS SE HAN REPORTADO NIVELES SÉRICOS AUMENTADOS DE MALATO Y ALFA-CETOGLUTARATO, RELACIONADOS CON CONCENTRACIONES ELEVADAS DE MORFINA EN CEREBRO (79). EN ESTUDIOS REALIZADOS CON RATONES SE OBSERVÓ UNA DISMINUCIÓN DEL MALATO Y PIRUVATO CEREBRALES POR EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN AGUDA O CRÓNICA DE

MORFINA, EN EL ÚLTIMO CASO CUATRO HORAS DESPUÉS DE LA IMPLANTACIÓN DE MORFINA EN UN VEHÍCULO PARA SU LIBERACIÓN PROLONGADA SE PRESENTÓ LA ANTINOCICEPCIÓN, SIN DISMINUCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DEL MALATO. A LAS 72 HORAS YA SE ENCONTRÓ DISMINUIDO ÉSTE Y LA ANTINOCICEPCIÓN FUÉ MÍNIMA. LOS DATOS ANTERIORES SUGIEREN QUE ALGUNOS DE LOS CAMBIOS METABÓLICOS PROVOCADOS DURANTE LA ANALGESIA INDUCIDA POR MORFINA PUEDEN SER MEDIADOS A TRAVÉS DEL CICLO DE KREBS (46).

POR LO TANTO, ES POSIBLE SUGERIR QUE DICHS CAMBIOS METABÓLICOS INDUCIBLES POR MORFINA PUEDAN SER MÁS SIGNIFICATIVOS PARA DETERMINAR EL NIVEL DE ANALGESIA INDUCIDA POR ESTE COMPUESTO, QUE LA CANTIDAD PRESENTE DE MORFINA EN SANGRE (58 59).

LOS OPIÁCEOS PRODUCEN EFECTOS SOBRE LA ACTIVIDAD MITOCONDRIAL EN HÍGADO DE RATAS MEDIANTE INHIBICIÓN DE LA FOSFORILACIÓN OXIDATIVA, CIRCUNSTANCIA EN LA CUAL SE IMPIDE EL TRANSPORTE DEL NUCLEÓTIDO DE ADENINA A TRAVÉS DE LA MEMBRANA MITOCONDRIAL (45).

EN LAS REGIONES CEREBRALES DONDE AUMENTA EL CONTENIDO DE AMP CÍCLICO (ESTRIADO Y TÁLAMO DE RATA), LA ELEVACIÓN ES DÓSIS-DEPENDIENTE, EN CAMBIO, LA DURACIÓN DEL EFECTO SE RELACIONA CON LA DURACIÓN DE LA ANALGESIA (9). LA ADMINISTRACIÓN DE C AMP ANTAGONIZA LA ACCIÓN ANTINOCICEPTIVA DE LA MORFINA (76).

AL PARECER, LA ACTIVIDAD INHIBITORIA DE MORFINA SOBRE LA LIBERACIÓN DE NEUROTRANSMISORES, YA SEA A NIVEL CENTRAL Ó PERIFÉRICO, ASÍ COMO LA ACTIVACIÓN DE CÉLULAS PUEDE INVOLUCRAR LA LIBERACIÓN ADICIONAL DE ADENOSINA. ÉSTA SUPOSICIÓN SE APOYA EN EL HECHO DE QUE TANTO LA MORFINA COMO LA ADENOSINA INHIBEN LA LIBERACIÓN DE NEUROTRANSMISORES (28, 34) Y LOS EFECTOS DE AMBAS SUBSTANCIAS PUEDEN EVITARSE CASI SIEMPRE MEDIANTE EL USO DE ANTAGONISTAS DE LA ENZIMA FOSFODIESTERASA, COMO LA TEOFILINA (29, 72).

EN CEREBRO, LA MORFINA ALTERA LOS ESTADOS DE TRANSICIÓN LIPÍDICOS, CON POSIBLES CONSECUENCIAS EN LA ACTIVIDAD DE LAS ENZIMAS UNIDAS A LOS MISMOS.

SE HA PROPUESTO LA PARTICIPACIÓN DE ADENOSINA 3'5' MONOFOSFATO CÍCLICO (c AMP) EN LA MEDIACIÓN DE LAS ACCIONES DE LA MORFINA, YA QUE SE LE HA ENCONTRADO AUMENTADO EN ALGUNAS REGIONES CEREBRALES POR EFECTO DEL FÁRMACO NARCÓTICO, TALES COMO NÚCLEO ESTRIADO, TÁLAMO Y CORTEZA CEREBRAL Y DISMINUÍDO EN OTRAS, COMO SUBSTANCIA NIGRA Y SUBSTANCIA GRIS PERIVENTRICULAR QUE RODEA AL CUARTO VENTRÍCULO (9, 10).

LOS OPIÁCEOS PRODUCEN ALTERACIONES SOBRE LA DISTRIBUCIÓN DE LOS SIGUIENTES ELEMENTOS: NA, MG, P, S, CL, K Y CA. SE SABE QUE EL ESTADO CONDUCTUAL QUE SE PRODUCE POR LA ALTERACIÓN DE ESTOS AGENTES ESTÁ RELACIONADA CON EL EFECTO DE CADA UNO DE ELLOS (13).

SE HA PROPUESTO UN PAPEL IMPORTANTE PARA EL CALCIO EN LAS ACCIONES QUE PRODUCEN LOS ANALGÉSICOS NARCÓTICOS, SU ALTERACIÓN PROBABLEMENTE ESTÁ RELACIONADA CON LA PRODUCCIÓN DE ANALGESIA, TOLERANCIA Y DEPENDENCIA FÍSICA (32).

EN TRATAMIENTOS AGUDOS CON MORFINA SE HA ENCONTRADO UNA PÉRDIDA REGIONAL DE CALCIO CEREBRAL QUE PARECE DEPENDER, TANTO DE LA DÓISIS ADMINISTRADA, COMO DEL TIEMPO DE ACTIVIDAD DEL FÁRMACO. DICHA PÉRDIDA PREDOMINA EN LAS SINÁPSIS DE LOS ANIMALES SOMETIDOS A ESTUDIO (14, 15).

LA ADMINISTRACIÓN CRÓNICA DE MORFINA EJERCE UN EFECTO OPUESTO, ES DECIR, QUE EL CONTENIDO DE CALCIO INTRASINAPTOSOMAL AUMENTA, MIENTRAS QUE DISMINUYE RÁPIDAMENTE CUANDO SE INDUCE UNA ABSTINENCIA PRECIPITADA POR NALOXONA EN ANIMALES MORFINO-DEPENDIENTES (13).

LA ELEVACIÓN DEL CALCIO INTRASINAPTOSOMAL REPRESENTA UNO DE LOS MECANISMOS BÁSICOS DE ADAPTACIÓN DE LA MEMBRANA CÉLULAR DURANTE EL DESARROLLO DE LA TOLERANCIA Y DEPENDENCIA A LOS NARCÓTICOS YA QUE EL CALCIO JUEGA UN PAPEL CENTRAL EN VARIOS PROCESOS CELULARES TALES COMO:

- A. LIBERACIÓN DE NEUROTRANSMISORES DESPUÉS DE LA EXCITACIÓN NEURONAL (6).
- B. ACTIVACIÓN DE LA TIROSINA HIDROXILASA QUE SE HA ENCONTRADO AUMENTADA DURANTE EL DESARROLLO DE TOLERANCIA (38, - 75).

POR LO ANTERIORMENTE INDICADO, DE LOS OLIGOELEMENTOS MENCIONADOS, EL CALCIO PUEDE SER RESPONSABLE DE MUCHOS DE LOS EFECTOS FARMACOLÓGICOS DE LOS OPIÁCEOS.

PARALELAMENTE A LOS ESTUDIOS BIOQUÍMICO-FARMACOLÓGICOS, SE HAN EFECTUADO TRABAJOS DIRIGIDOS A CONOCER LAS ALTERACIONES QUE PRODUCE LA MORFINA SOBRE LOS TEJIDOS, PARA LO CUAL SE HAN UTILIZADO TÉCNICAS DE MICROSCOPIA DE LUZ Y DE MICROSCOPIA ELECTRÓNICA.

EN RELACIÓN A LOS CAMBIOS MORFOLÓGICOS INDUCIDOS POR MORFINA SE COMUNICA EN LA LITERATURA QUE LA INTOXICACIÓN CRÓNICA CON DÓISIS ANALGÉSICAS PROGRESIVAMENTE AUMENTADAS, INDUCE DEGENERACIÓN GRASA EN CÓRTEZA CEREBRAL Y ASTA DE AMMON DEL HIPOCAMPO. EN HUMANOS, LA INTOXICACIÓN SUBAGUDA CON MORFINA MUESTRA LOS MISMOS CAMBIOS TISULARES, SIN EMBARGO, AL PARECER INTERVIENEN TAMBIÉN FACTORES NUTRICIONALES (54).

CON TÉCNICAS DE MICROSCOPIA ELECTRÓNICA SE HA COMUNICADO QUE LOS ANIMALES QUE RECIBEN DESDE 30 A 144 mg/Kg DE MORFINA DURANTE 40 DÍAS MUESTRAN CAMBIOS IMPORTANTES EN TEJIDO CEREBRAL COMO SON:

- A) PÉRDIDA DE LA ELECTRONDENSIDAD DENDRÍTICA.
- B) DISMINUCIÓN EN EL NÚMERO DE NEURÓTUBULOS.
- C) MITOCONDRIAS DEFORMADAS POR EDEMA, CON PÉRDIDA DE SUS --
CRESTAS, Y
- D) PÉRDIDA EN EL ASPECTO FINAMENTE GRANULAR DE LA MATRIZ MITO

CONDRIAL.

EN ESTADOS MÁS SEVEROS APARECE DISTENSIÓN DENDRÍTICA, FRAGMENTOS RECICLADOS DE MEMBRANAS INTRADENDRÍTICAS Y CUERPOS RESIDUALES CON FIGURAS DE MIELINA (8).

LOS CAMBIOS OBSERVADOS EN LAS DENDRITAS PARECEN CORRER A UN TRASTORNO EN LA RECEPCIÓN DE ESTÍMULOS DE LAS CÉLULAS NERVIOSAS QUE LOS PRESENTAN.

SE HA ESTUDIADO EL EFECTO OCASIONADO POR LA DEPRIVACIÓN DE LA MORFINA SOBRE LAS CÉLULAS NERVIOSAS DE CORTEZA CEREBRAL, EN ANIMALES QUE FUERON INICIALMENTE SOMETIDOS A INTOXICACIÓN CRÓNICA POR MORFINA. DESPUÉS DE LA SUPRESIÓN SÚBITA DEL FÁRMACO SE OBSERVÓ UN AUMENTO DEL RETÍCULO ENDOPLÁSMICO LISO Y CAMBIOS NEURONALES SEVEROS, ACOMPAÑADOS DE DISMINUCIÓN EN LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS, POR LO CUAL SE SUPONE QUE LA MORFINA PRODUCE EFECTOS SOBRE EL METABOLISMO NEURONAL (48).

POR LO ANTERIORMENTE EXPUESTO Y DEBIDO A QUE NO EXISTEN SUFICIENTES TRABAJOS ESTRUCTURALES SOBRE CEREBRO DE ANIMALES Y DE HUMANOS ACERCA DE LAS ALTERACIONES INDUCIDAS POR OPIÁCEOS, QUE DESCRIBAN LOS EFECTOS PRODUCIDOS EN LAS DIFERENTES REGIONES SENSIBLES A MORFINA, DECIDIMOS DESARROLLAR EL PRESENTE TRABAJO PARA ESTUDIAR LOS EFECTOS QUE LA ADMINISTRACIÓN REPETIDA DE MORFINA EN DÓISIS CRECIENTES TIENE SOBRE EL CEREBRO DE RATAS ADULTAS TANTO A NIVEL DE MICROSCOPIA DE LUZ COMO MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE TRANSMISIÓN.

ESTO CON EL OBJETO DE ESCLARECER LA NATURALEZA DE -
LOS CAMBIOS MORFOLÓGICOS QUE SE PRESENTEN EN NÚCLEO CAUDADO,
CORTEZA CEREBRAL E HIPOCAMPO DE RATAS, YA QUE ESTAS ÁREAS HAN
REVELADO CAMBIOS IMPORTANTES CUANDO SE LES HA ESTUDIADO POR -
MÉTODOS ELECTROFISIOLÓGICOS Y BIOQUÍMICOS (35, 36, 39, 76).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

DEBIDO A QUE EN EL SNC DE RATAS EXISTEN SITIOS ESPECÍFICOS CON RECEPTORES A OPIÁCEOS, Y EN BASE A QUE DIFERENTES TRABAJOS BIOQUÍMICOS Y FISIOLÓGICOS SUGIEREN QUE LA MORFINA INDUCE VARIOS EFECTOS SOBRE EL METABOLISMO -- ENERGÉTICO DEL CEREBRO PARA PRODUCIR LA ACCIÓN ANALGÉSICA (ANTINOCICEPCIÓN), ES DESEABLE HACER ESTUDIOS DIRIGIDOS A CONOCER LOS CAMBIOS SOBRE LA CITOARQUITECTURA EN NEURONAS DE REGIONES QUE POSEEN SITIOS RECEPTORES A OPIÁCEOS, COMO NÚCLEO CAUDADO, CORTEZA CEREBRAL E HIPOCAMPO, YA QUE HASTA LA FECHA EXISTEN POCOS TRABAJOS MORFOLÓGICOS QUE DESCRIBAN LA RESPUESTA NEURONAL QUE SE PRODUCE POR LA ADMINISTRACIÓN DE MORFINA.

HIPOTESIS

SI LA MORFINA PRODUCE CAMBIOS CONDUCTUALES EN RATAS, ASÍ COMO ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LAS NEURONAS DE NÚCLEO CAUDADO, CORTEZA CEREBRAL E HIPOCAMPO DE ESTOS ANIMALES, LUEGO ENTONCES EXISTEN CAMBIOS ESTRUCTURALES EN ESTAS REGIONES, DEMOSTRABLES A NIVEL DE MICROSCOPIA ÓPTICA Y ELECTRÓNICA DE TRANSMISIÓN.

OBJETIVOS

- 1o. DETERMINAR SI EXISTEN ALTERACIONES EN LA CITOARQUITECTURA REGIONAL DE CORTEZA CEREBRAL, NÚCLEO CAUDADO E HIPOCAMPO DE RATA, INDUCIDAS POR LA ADMINISTRACIÓN DE MORFINA.

- 2o. DESCRIBIR LOS CAMBIOS ULTRAESTRUCTURALES DE LAS PRINCIPALES POBLACIONES NEURONALES DE NÚCLEO CAUDADO, CORTEZA CEREBRAL E HIPOCAMPO DE RATA, POR EFECTO DE MORFINA.

MATERIAL Y METODOS

SE UTILIZARON 12 RATAS DE LA CEPA WISTAR DE 45 DÍAS DE EDAD Y DE AMBOS SEXOS, TRES DE ÉSTAS FUERON LAS TESTIGO, A LAS CUALES SE LES INYECTÓ 0,5 ml DE SOLUCIÓN SALINA FISIOLÓGICA DURANTE 6 DÍAS POR VÍA INTRAPERITONEAL, PARA LUEGO SER SACRIFICADAS.

UN SEGUNDO GRUPO DE 3 RATAS FUERON INYECTADAS CON DÓSIS CRECIENTES DE CLORHIDRATO DE MORFINA ESTÉRIL, DISUELTO EN SOLUCIÓN SALINA FISIOLÓGICA A CONCENTRACIONES DE 5, 32, 58, 82 100 Y 135 mg.Kg⁻¹ A UN VOLÚMEN FINAL DE 40 µl CON CADA UNA DE LAS DÓSIS POR DÍA, DURANTE 6 DÍAS, Y AL 7º. SE SACRIFICARON POR DISLOCACIÓN CERVICAL.

LAS 6 RATAS RESTANTES FUERON TRATADAS DEL MISMO MODO QUE LAS ANTERIORES, SOLO QUE 3 DE ELLAS SE SACRIFICARON AL 4º. DÍA DESPUÉS DE LA ÚLTIMA DÓSIS DE MORFINA (135 mg.Kg⁻¹) Y LAS 3 RESTANTES HASTA EL DÍA 10 DESPUÉS DE LA ÚLTIMA DÓSIS ADMINISTRADA.

EN TODAS LAS RATAS, INMEDIATAMENTE DESPUÉS DE LA MUERTE POR DISLOCACIÓN CERVICAL, SE HIZO TORACOTOMÍA Y PERFUSIÓN POR VÍA INTRACARDÍACA CON SOLUCIÓN SALINA FISIOLÓGICA DURANTE 1 MIN. SEGUIDA DE UNA MEZCLA DE GLUTARALDEHIDO AL 2.5% EN AMORTIGUADOR DE FOSFATO DE SODIO, 0.1 A PH DE 7.4 DURANTE 5 MINUTOS A TEMPERATURA AMBIENTE (23),

AL FINAL DE LA PERFUSIÓN SE PRACTICÓ CRANEOTOMÍA PARA EXTRAER EL ENCÉFALO SIN CEREBELO Y MEDIANTE CORTES CORONALES SE EXPUSIERON LA CABEZA DEL NÚCLEO CAUDADO, EL HIPOCAMPO Y LA CORTEZA CEREBRAL A NIVEL DEL ÁREA SENSITIVO-MOTORA, PARA OBTENER FRAGMENTOS DE MENOS DE 1 mm POR LADO,

LOS FRAGMENTOS DE TEJIDO DE ESAS TRES REGIONES FUERON FIJADOS ADICIONALMENTE POR INMERSIÓN EN LA MISMA SOLUCIÓN FIJADORA DURANTE 3 HORAS A 4°C, SE LAVARON EN AMORTIGUADOR DE FOSFATO DE SODIO, 0.1 M A PH DE 7.2 Y SE POST-FIJARON EN O_3O_4 AL 1% POR 4 HORAS A 4°C (56).

AL FINALIZAR ÉSTA POST-FIJACIÓN, LOS FRAGMENTOS DE TEJIDO SE DESHIDRATARON EN SERIES CRECIENTES DE ETANOL PARA LUEGO SER INFILTRADOS EN MEZCLAS DE RESINA-ÓXIDO DE PROPILENO E INCLUIDOS EN EPON 812 (50).

DEL MATERIAL INCLUIDO SE HICIERON CORTES DE 500 nm - DE ESPESOR EN UN ULTRAMICROTOMO SORVALL MT-5000 QUE FUERON TENIDOS CON AZÚL DE TOLUIDINA Y ANALIZADOS EN UN FOTOMICROSCOPIO MARCA ZEISS.

DE LOS FRAGMENTOS DE TEJIDO EXAMINADOS SE OBTUVIERON CORTES FINOS DE 50-60 nm PARA SER RECOGIDOS SOBRE REJILLAS DE COBRE Y CONTRASTADOS CON ACETATO DE ÚRANILO (93) Y CITRATO DE PLOMO (74), ANTES DE SU OBSERVACIÓN EN UN MICROSCOPIO ELECTRÓNICO DE TRANSMISIÓN PHILLIPS EM-200. SE OBTUVIERON NEGATIVOS DE 35 mm PARA LA IMPRESIÓN DE MICROGRAFÍAS ELECTRÓNICA-

CAS SOBRE LAS CUALES SE HICIERON LAS DETERMINACIONES PARA VALORAR LOS CAMBIOS ULTRAESTRUCTURALES DE LAS DIFERENTES REGIONES ESTUDIADAS.

SOLUCION SALINA FISIOLÓGICA
0.5 ml. i.p./día/6 días

MORFINA
400 mg/kg i.p. (dosis total
en 6 días). Administración
diaria creciente de 5 a 135
mg/kg

SACRIFICIO A LOS DÍAS 1, 4 Y 10
DESPUES DE LA ÚLTIMA INYECCION

PERFUSION INTRACARDIACA:
A) SOLUCION SALINA FISIOLÓGICA 1 MINUTO
B) GLUTARALDEHIDO 2.5% EN AMORTIGUADOR
DE FOSFATOS 0.1 M, pH 7.4 5 MINUTOS

CRANEOTOMIA Y OBTENCION DE CORTEZA
CEREBRAL, NUCLEO CAUDADO E HIPOCAMPO

INMERSION EN GLUTARALDEHIDO AL 2.5%
EN AMORTIGUADOR DE FOSFATOS 0.1 M,
pH 7.4 DURANTE 3 HORAS

POSTFIJACION EN TETROXIDO DE OSMIO
AL 1% EN AMORTIGUADOR DE FOSFATOS
0.1 M, pH 7.4 DURANTE 2 HORAS

DESHIDRATAACION, INFILTRACION E
INCLUSION EN EPON 812

CORTES DE 500 nm. RECOGIDOS
EN PORTAOBJETOS

TINCION CON AZUL DE TOLUIDINA

OBSERVACION EN MICROSCOPIO DE
LUZ EN CAMPO CLARO

CORTES DE 50-60 nm RECOGIDOS
EN REJILLAS DE COBRE

CONTRASTE CON ACETATO DE
URANILO Y CITRATO DE PLOMO

OBSERVACION EN MICROSCOPIO
ELECTRONICO DE TRANSMISION

DISEÑO EXPERIMENTAL

RESULTADOS

MICROSCOPIA DE LUZ DE CORTEZA CEREBRAL, GRUPO TESTIGO

ANIMALES INYECTADOS CON SOLUCIÓN SALINA FISIOLÓGICA DURANTE 6 DÍAS.

A BAJAS AMPLIFICACIONES PUDO OBSERVARSE UN ASPECTO ESTRATIFICADO EN EL ARREGLO DE LAS NEURONAS, QUE APARECIERON CON UNA DISPOSICIÓN PARALELA DE SUS PROLONGACIONES AXÓNICAS Y DENDRÍTICAS DIRIGIDAS EN SENTIDO ASCENDENTE Y DESCENDENTE.

EN ALGUNAS IMÁGENES PUDIERON DISTINGUIRSE ESTAS PROLONGACIONES EN UNA LONGITUD CONSIDERABLE A TRAVÉS DEL NEUROPILO A PARTIR DEL SOMA NEURONAL.

LA MAYOR PARTE DE LAS NEURONAS MOSTRARON UN NÚCLEO PROMINENTE, DE ASPECTO CLARO QUE OCUPÓ PARTE IMPORTANTE DEL SOMA NEURONAL, EN ALGUNAS OCASIONES SE OBSERVARON HASTA DOS NUCLEOLOS DE FORMA ESFÉRICA Y BASOFÍLIA ELEVADA.

TAMBIÉN FUÉ POSIBLE OBSERVAR EL ASPECTO CARACTERÍSTICO DE LOS NÚCLEOS DE CÉLULAS GLIALES EN LA VECINDAD DE LAS NEURONAS DE LA CORTEZA CEREBRAL.

A MAYORES AMPLIFICACIONES SE PUDIERON OBSERVAR NEURONAS PIRAMIDALES CARACTERÍSTICAS DE LA CAPA GRANULAR INTERNA Y CAPA DE CÉLULAS PIRAMIDALES CORTICALES. EL PARÉNQUIMA CEREBRAL SE OBSERVÓ COMPACTO, CON AUSENCIA DE ESPACIOS INTERCELULARES.

RES. DENTRO DEL NÚCLEO SE OBSERVARON ACÚMULOS ESCASOS DE CROMATINA PERIFÉRICA (FIG. 1).

EN ALGUNAS NEURONAS FUÉ POSIBLE OBSERVAR LA APARIENCIA GRANULAR DEL CITOPLASMA QUE CORRESPONDÍA A LA SUBSTANCIA DE NISSL. ADEMÁS EN LAS PORCIONES BASALES DE LAS PROLONGACIONES DENDRÍTICAS SE PUDIERON APRECIAR ARREGLOS LINEALES DE MATERIAL DENDRÍTICO QUE PROBABLEMENTE CORRESPONDAN A NEUROTÚBULOS, QUE SIGUEN EL EJE PRINCIPAL DE LA DENDRITA.

ULTRAESTRUCTURA DE CORTEZA CEREBRAL. GRUPO TESTIGO

EN CORTES DE 40 A 60_{nm} DE ESPESOR SE PUDIERON APRECIAR NEURONAS CON SUS CARACTERÍSTICOS ORGANELOS COMO MITOCONDRIAS, APARATO DE GOLGI, RETÍCULO ENDOPLÁSMICO LISO Y GRANULAR, POLISOMAS EN GRAN CANTIDAD Y CUERPOS DENSOS ESFÉRICOS (LISOMAS), ASÍ COMO TAMBIÉN LA MEMBRANA PLASMÁTICA BIEN DELINEADA Y LA CISTERNA PERINUCLEAR. EN LOS NÚCLEOS SE APRECIÓ CROMATINA DISPERSA FINAMENTE GRANULAR.

EL NEUROPILO MOSTRÓ GRAN CANTIDAD DE TERMINALES NERVIOSAS Y AXONES MIELÍNICOS EN CORTE TRANSVERSAL U OBLÍCUO Y LAS DENDRITAS MOSTRARON MITOCONDRIAS DE ASPECTO NORMAL Y NO SE OBSERVARON ESPACIOS AMPLIOS EN LA REGIÓN INTERCELULAR (FIGS. 2 Y 3).

MICROSCOPIA DE LUZ DE CORTEZA CEREBRAL. PRIMER GRUPO EXPERI-
MENTAL

SACRIFICIO AL PRIMER DÍA DESPUÉS DE LA ÚLTIMA INYECCIÓN DE MORFINA.

SE OBSERVARON NEURONAS CON PROLONGACIONES DENDRÍTICAS EN UN TRAMO EXTENSO. LA AFINIDAD TINTORIAL DEL PERICARION FUÉ MÁS O MENOS HOMOGÉNEA Y ALGUNAS VECES SE OBSERVÓ DISOLUCIÓN DEL MATERIAL INTRACITOPLÁSMICO, ASÍ COMO TAMBIÉN ALGUNAS NEURONAS PRESENTARON UNA AFINIDAD TINTORIAL AUMENTADA POR LOS COLORANTES BÁSICOS. ESTE TIPO DE CÉLULAS FUÉ FRECUENTE Y SE ENCONTRARON DISTRIBUIDAS ENTRE LAS DIFERENTES CAPAS DE LA CORTEZA, AUNQUE TAMBIÉN SE OBSERVARON NEURONAS DE ASPECTO NORMAL (Fig. 4).

ALGUNAS VECES SE OBSERVARON NEURONAS CON NÚCLEOS PIGNÓTICOS CON RETRACCIÓN DEL MATERIAL CITOPLÁSMICO Y DEFORMIDAD NUCLEAR. OTRAS OCASIONES SE NOTARON ESPACIOS VACÍOS EN EL PERICARION, QUE POSIBLEMENTE FUERON FORMADOS POR LA CONCENTRACIÓN DE ORGANELOS Y ELEMENTOS DEL NEUROPLASMA.

LAS CÉLULAS ENDOTELIALES NO REVELARON CAMBIOS, AL IGUAL QUE EL RESTO DE LOS COMPONENTES DEL NEUROPILO.

ULTRAESTRUCTURA DE CORTEZA CEREBRAL. PRIMER GRUPO EXPERI-
TAL

EN ESTE GRUPO DE ANIMALES EXPERIMENTALES SE OBSERVAN CÉLULAS NERVIOSAS CON ELECTRONLUCIDEZ AUMENTADA QUE CONTRASTÓ CLARAMENTE CON LA APARIENCIA Densa DEL NEUROPILO CIRCUNDANTE, A PESAR DE QUE TAMBIÉN SE ENCONTRARON CAMBIOS DISCRETOS EN LA INTEGRIDAD DEL MISMO (FIG. 5).

EL CITOPLASMA MOSTRÓ CAMBIOS EN LA DISPOSICIÓN Y ARREGLO DE LOS ORGANELOS, SE OBSERVARON ESPACIOS VACÍOS, MITOCONDRIAS DISTENDIDAS CON CRESTAS DESPLAZADAS HACIA LA PERIFERIA O HACIA UNO DE LOS POLOS. SE DETECTÓ PÉRDIDA DEL MATERIAL DE LA MATRIZ MITOCONDRIAL, AUNQUE ALGUNAS CRESTAS AÚN MANTENÍAN SU ARREGLO NORMAL (FIG. 6). OTRAS MITOCONDRIAS PRESENTARON ASPECTO NORMAL, AL IGUAL QUE LAS CISTERNAS DEL SISTEMA VACUOLAR. SE PUDIERON APRECIAR NUMEROSOS RIBOSOMAS LIBRES, ALGUNOS CUERPOS DENSOS INTRACITOPLÁSMICOS Y LA PRESENCIA DE PEQUEÑAS VACUOLAS (FIG. 7). EL RESTO DE LOS ELEMENTOS NEURONALES NO REVELÓ CAMBIOS.

MICROSCOPIA DE LUZ DE CORTEZA CEREBRAL. SEGUNDO GRUPO EXPERIMENTAL

SACRIFICIO 4 DÍAS DESPUÉS DE LA ÚLTIMA INYECCIÓN DE MORFINA.

LA CITOARQUITECTURA DE LA CORTEZA CEREBRAL MOSTRÓ SU CARACTERÍSTICO ARREGLO ESTRATIFICADO CON ORIENTACIÓN PARALELA DE SUS PROLONGACIONES AXÓNICAS Y DENDRÍTICAS. SIN EMBARGO YA SE OBSERVARON MODIFICACIONES ESTRUCTURALES EN LAS NEURONAS, ASÍ COMO TAMBIÉN EN EL NEUROPILO.

ESTAS ALTERACIONES CONSISTIERON EN ESPACIOS VACÍOS INMEDIATOS A LA CARA INTERNA DE LA MEMBRANA PLASMÁTICA CON -- DESPLAZAMIENTO HACIA EL NÚCLEO, DEL MATERIAL QUE ESTABA CONTENIDO EN ELLOS.

ESTO PRODUJO UNA MENOR AFINIDAD TINRORIAL EN LA PERIFERIA DEL CITOPLASMA QUE DIÓ LA IMPRESIÓN DE HABER SUFRIDO EXTRACCIÓN DEL MATERIAL INTRACELULAR AL OBSERVAR ESTAS ÁREAS (Figs. 8 y 9).

EL HALLAZGO ANTERIOR NO FUÉ GENERALIZADO PARA TODAS LAS CAPAS, NI PARA TODA EL ÁREA DE CORTEZA CEREBRAL SENSITIVO MOTORA. EL NEUROPILO PRESENTÓ PÉRDIDA DE LA ASOCIACIÓN ÍNTIMA ENTRE SUS ELEMENTOS CON LA FORMACIÓN DE ESPACIOS LIBRES.

ULTRAESTRUCTURA DE CORTEZA CEREBRAL. SEGUNDO GRUPO EXPERIMENTAL

EN ALGUNAS CÉLULAS NERVIOSAS FUÉ POSIBLE OBSERVAR - NÚCLEOS CON DESPLAZAMIENTO DEL NUCLEOLO HACIA LA PERIFERIA, - ASÍ COMO TAMBIÉN DESARREGLO DE LA CROMATINA.

EN LA MAYORÍA DE LAS NEURONAS SE IDENTIFICÓ CLARA---MENTE EL AGRUPAMIENTO DE ORGANELOS EN LA PERIFERIA DEL NÚCLEO CON LA FORMACIÓN DE ESPACIOS AMPLIOS DESPROVISTOS DE ELEM---TOS EN LA REGIÓN CERCANA A LA MEMBRANA PLASMÁTICA (FIG. 10).

EL COMPLEJO DE GOLGI MOSTRÓ UNA MARCADA DISTENSIÓN DE SUS CISTERNAS CON TENDENCIA A LA VESICULACIÓN DE LAS MISMAS, EN TANTO QUE ALGUNAS CISTERNAS DEL RETÍCULO ENDOPLÁSMICO GRANULAR (REG) SE OBSERVARON DISTENDIDAS MIENTRAS QUE OTRAS MANTUVIERON SU ARREGLO PARALELO. TAMBIÉN PUDO APRECIARSE UNA DEGRANULACIÓN DE RIBOSOMAS EN AQUELLAS REGIONES DEL REG QUE SE ENCONTRABAN DISTENDIDAS. ADEMÁS NO FUÉ POSIBLE IDENTIFICAR LOS CARACTERÍSTICOS ARREGLOS DE RIBOSOMAS LIBRES EN ROSETAS (Fig. 11).

LAS MITOCONDRIAS DEL SOMA NEURONAL MOSTRARON HINCHAMIENTO Y DESPLAZAMIENTO DE SUS CRESTAS, POR LO QUE DISMINUYÓ SU ELECTRONDENSIDAD CARACTERÍSTICA CON DIFERENTES GRADOS DE ALTERACIÓN. ESCASAS MITOCONDRIAS SE OBSERVARON CON CONDENSACIÓN DEL MATERIAL DE LA MATRIZ.

DEL MISMO MODO, COMO SE OBSERVARON LAS CAVITACIONES Y LA PRESENCIA DE VACUOLAS DELIMITADAS POR MEMBRANA EN EL CITOPLASMA NEURONAL, EN EL NEUROPILO SE IDENTIFICARON CAMBIOS ULTRAESTRUCTURALES CARACTERIZADOS POR DESARREGLO DE LAS RELACIONES COLATERALES DE LAS TERMINALES NERVIOSAS PROVENIENTES DE OTRAS ÁREAS(Fig. 12).

MICROSCOPIA DE LUZ DE CORTEZA CEREBRAL, TERCER GRUPO EXPERIMENTAL

SACRIFICIO A LOS 10 DÍAS DESPUÉS DE LA ÚLTIMA INYECCIÓN DE MORFINA.

LAS CÉLULAS MANTUVIERON SU ARREGLO ESTRATIFICADO IN TERLAMINAR, Y EN ÉSTE GRUPO, LA TOTALIDAD DE LAS NEURONAS MOS TRÓ PÉRDIDA VARIABLE DEL MATERIAL CITOPLÁSMICO, ASÍ COMO RE-- TRACCIÓN DEL MISMO. ÉSTE HALLAZGO NO FUÉ GENERALIZADO PARA - TODAS LAS CAPAS CORTICALES ESTUDIADAS, SIN EMBARGO, LA ALTERA CIÓN DE LAS NEURONAS DE LA CAPA GRANULAR INTERNA (IV) Y LA CA PA DE CÉLULAS PIRAMIDALES (V) MOSTRARON LA LESIÓN MÁS APAREN-- TE (FIG. 13).

EL NEUROPILO MOSTRÓ UNA PÉRDIDA MÁS APARENTE EN EL GRADO DE COMPACTACIÓN, FUÉ POSIBLE OBSERVAR ESPACIOS DEFINI-- DOS QUE CORRESPONDÍAN AL SITIO QUE OCUPABAN FIBRAS DE PASO, - ASÍ COMO SEGMENTOS INTERCONECTANTES DE NEURONAS REGIONALES - QUE SE DESINTEGRARON.

LAS CÉLULAS GLIALES TAMBIÉN MOSTRARON ALTERACIONES CITOPLÁSMICAS SEMEJANTES A LAS QUE SE ENCONTRARON EN LAS NEU-- RONAS. ÁLGUNAS DE LAS CÉLULAS NERVIOSAS AFECTADAS MOSTRARON ADEMÁS UNA MARCADA BASOFÍLIA (FIG. 14).

ULTRAESTRUCTURA DE CORTEZA CEREBRAL. TERCER GRUPO EXPERIMEN-- TAL

EN LOS CORTES EXAMINADOS, ESCASAS NEURONAS MOSTRA-- RON UN GRADO DE ALTERACIÓN SIMILAR A LAS DEL SEGUNDO GRUPO EX-- PERIMENTAL, MIENTRAS QUE EN EL RESTO, LAS MODIFICACIONES IN--

TRACITOPLÁSMICAS CONSISTIERON EN UN GRAN NÚMERO DE VACUOLAS - CONFLUENTES Y ESPACIOS VACÍOS CON DISOLUCIÓN Y REMOCIÓN DE - LOS ELEMENTOS CELULARES. LA CONFLUENCIA DE VACUOLAS PRODUJO EL DESPLAZAMIENTO POLARIZADO DE ORGANELOS (FIG. 15).

LAS MITOCONDRIAS MOSTRARON ELECTRONLUCIDEZ CASI COMPLETA DE SU MATRIZ, CON UN AUMENTO MODERADO EN SU VOLÚMEN.

EL SISTEMA VACUOLAR TAMBIÉN MOSTRÓ DISTENSIÓN Y DESARREGLO DE SUS CISTERNAS DE MODO SIMILAR A LAS IMÁGENES INTRACITOPLÁSMICAS DE LOS GRUPOS EXPERIMENTALES ANTERIORMENTE DESCRITOS.

EL NEUROPILO REVELÓ CAMBIOS MANIFESTADOS POR GRADOS VARIABLES DE VACUOLACIÓN, Y LOS MISMOS CAMBIOS PRESENTES EN MITOCONDRIAS NEURONALES SE HICIERON PRESENTES EN LAS MITOCONDRIAS DE PROLONGACIONES NERVIOSAS PRESENTES EN LAS ÁREAS ESTUDIADAS (FIG. 16).

MICROSCOPIA DE LUZ DE NUCLEO CAUDADO. GRUPO TESTIGO

ANIMALES INYECTADOS CON SOLUCIÓN SALINA FISIOLÓGICA DURANTE 6 DÍAS.

A BAJAS AMPLIFICACIONES, SE PUDIERON OBSERVAR GRUPOS DE NEURONAS SIN UN ARREGLO DEFINIDO. EN ESTA REGIÓN, LOS SOMAS NEURONALES MOSTRARON POCA AFINIDAD POR LOS COLORANTES DE ANILINAS Y SUS NÚCLEOS FUERON DE APARIENCIA CLARA.

EN EL NEUROPILO SE IDENTIFICARON NÚCLEOS DE CÉLULAS GLIALES, SIN QUE SE PUDIERA DEFINIR SU CITOPLASMA CON CLARIDAD. EN ALGUNAS ÁREAS DE ÉSTA REGIÓN PUDIERON VISUALIZARSE HACES DE FIBRAS MIELINIZADAS EN DIFERENTES PLANOS DE CORTE (FIG. 17).

ULTRAESTRUCTURA DE NUCLEO CAUDADO. GRUPO TESTIGO

LOS NÚCLEOS DE LAS CÉLULAS DE ESTA REGIÓN MOSTRARON SU CARACTERÍSTICO ARREGLO DE CROMATINA LIMITADA POR LA ENVOLTURA NUCLEAR. EN EL CITOPLASMA PUDIERON DISTINGUIRSE LOS ELEMENTOS DEL SISTEMA VACUOLAR DE CARACTERÍSTICAS NORMALES, AL IGUAL QUE EL RESTO DE LOS ORGANELOS CELULARES.

EL NEUROPILO MOSTRÓ SU ARREGLO COMPACTO CON GRAN CANTIDAD DE TERMINALES NERVIOSAS, FIBRAS, PROLONGACIONES DE CÉLULAS GLIALES Y SITIOS DE COMUNICACIÓN INTERNEURONAL (SINÁPSIS) (FIGS. 18 Y 19).

MICROSCOPIA DE LUZ DE NUCLEO CAUDADO. PRIMER GRUPO EXPERIMENTAL

SACRIFICIO AL PRIMER DÍA DESPUÉS DE LA ÚLTIMA INYECCIÓN DE MORFINA.

LAS ALTERACIONES OBSERVADAS EN LAS NEURONAS FUERON CAMBIOS CITOPLASMÁTICOS CON VACUOLACIÓN EXTENSA Y ESPACIOS VACÍOS EN EL PERICARION QUE REVELARON RESTOS CITOPLÁSMICOS.

EN OTRAS CÉLULAS SE OBSERVÓ BASOFÍLIA AUMENTADA CON RETRACCIÓN DEL SOMA. EN EL NEUROPILO, LOS ELEMENTOS VASCULARES NO MOSTRARON CAMBIOS, TAMPOCO SE OBSERVARON ERITROCITOS EN LA LUZ CAPILAR, LO CUAL ES INDICATIVO DE UNA ADECUADA PERFUSIÓN INTRAVASCULAR (FIG. 20).

ULTRAESTRUCTURA DE NUCLEO CAUDADO. PRIMER GRUPO EXPERIMENTAL

EN ESTE GRUPO SE HIZO APARENTE UNA DILATACIÓN DE LA ENVOLTURA NUCLEAR EN TODAS LAS CÉLULAS OBSERVADAS DEL NÚCLEO CAUDADO, Y EN ALGUNAS DE ELLAS, ADEMÁS SE OBSERVARON VACUOLAS INTRANUCLEARES, ASÍ COMO TAMBIÉN EN EL CITOPLASMA (FIG. 22).

APARECIERON DIFERENTES GRADOS DE ALTERACIONES EN LOS ORGANELOS Y EN TODOS LOS CASOS FUERON AFECTADOS PRINCIPALMENTE LOS ELEMENTOS DEL SISTEMA VACUOLAR Y MITOCONDRIAS (FIG S. 21 Y 22). LA ULTRAESTRUCTURA DE LOS ELEMENTOS CISTERNALES A ALTAS AMPLIFICACIONES PUEDE VERSE EN LA FIG. 23.

ESTOS CAMBIOS TAMBIÉN SE HICIERON EVIDENTES EN EL NEUROPILO, ESPECIALMENTE EN LAS MITOCONDRIAS DE LAS DENDRITAS (FIG. 24) Y LAS INTRATERMINALES.

MICROSCOPIA DE LUZ DE NUCLEO CAUDADO. SEGUNDO GRUPO EXPERIMENTAL

SACRIFICIO 4 DÍAS DESPUÉS DE LA ÚLTIMA INYECCIÓN DE MORFINA.

LA APARIENCIA DE LA MAYORÍA DE LAS NEURONAS DE ESTA REGIÓN HIZO DISCERNIBLES CAMBIOS EN LA BASOFÍLIA CELULAR, YA QUE EL ESPACIO PERINUCLEAR MOSTRÓ TRANSLUCIDEZ Y AUMENTO DE VOLÚMEN.

LA SEGUNDA ALTERACIÓN MENOS FRECUENTE FUÉ LA APARICIÓN DE SOMAS CON LÍMITES IRREGULARES Y AUMENTO EN LA AFINIDAD A LOS COLORANTES BÁSICOS.

EL NEUROPILO EN TODA SU EXTENSIÓN MOSTRÓ PEQUEÑAS - CAVITACIONES CLARAMENTE DEFINIDAS Y ALGUNAS CÉLULAS DE APA--- RIENCIA CLARA SIN AFINIDAD TINTORIAL, MOSTRARON ALTERACIONES EVIDENTES (Figs. 25 y 26).

ULTRAESTRUCTURA DE NUCLEO CAUDADO, SEGUNDO GRUPO EXPERIMENTAL

EN ESTE GRUPO DE ANIMALES LAS LESIONES FUERON MÁS - INTENSAS QUE LAS OBSERVADAS EN EL GRUPO ANTERIOR Y CONSISTIE- RON BÁSICAMENTE EN:

1. VACUOLACIÓN Y FORMACIÓN DE ESPACIOS VACÍOS INTRANUCLEA-- RES, SUGESTIVO DE UN DAÑO SEVERO.
2. CAMBIOS EN EL CITOPLASMA:
 - A) COMPACTACIÓN Y RETRACCIÓN (FIG. 27).
 - B) EXTRACCIÓN DE MATERIAL (FIG. 28).

EN GENERAL LOS ORGANELOS SE VIERON MÁS INTENSAMENTE AFECTADOS, LAS MITOCONDRIAS PRESENTARON UN AUMENTO DE VOLÚMEN CON PÉRDIDA DE LA ELECTRONDENSIDAD DE LA MATRIZ Y PRESENCIA - DE MATERIAL SIN ARREGLO EN SU INTERIOR, DE MANERA SEMEJANTE A COMO SE OBSERVÓ EN EL TERCER GRUPO (FIG. 31).

MICROSCOPIA DE LUZ DE NUCLEO CAUDADO, TERCER GRUPO EXPERIMEN TAL

SACRIFICIO A LOS 10 DÍAS DESPUÉS DE LA ÚLTIMA INYECCIÓN DE MOR FINA.

EL NEUROPILO MOSTRÓ BÁSICAMENTE LAS MISMAS ALTERACIO NES DESCRITAS PARA LOS GRUPOS PRECEDENTES. EN ÉSTE GRUPO SE - PRODUJO UNA DEPOBLACIÓN DE UN NÚMERO IMPORTANTE DE NEURONAS -

QUE DEJARON ESPACIOS VACÍOS (FIG. 29). AUNQUE EN OCASIONES SE PUDIERON VER ÚNICAMENTE LOS NÚCLEOS QUE FORMABAN PARTE DE UNA SILUETA NEURONAL (FIG. 30).

ULTRAESTRUCTURA DE NUCLEO CAUDADO. TERCER GRUPO EXPERIMENTAL

CUANDO FUERON EXAMINADOS LOS CORTES PROVENIENTES DE ANIMALES SACRIFICADOS 10 DÍAS DESPUÉS DE LA ÚLTIMA APLICACIÓN INTRAPERITONEAL DE MORFINA, SE OBSERVÓ UN MAYOR NÚMERO DE FIGURAS NECRÓTICAS EN DIFERENTES ESTADIOS DE LÍISIS CÉLULAR.

EN ALGUNAS DE ELLAS SE NOTÓ UNA MAYOR DILATACIÓN DEL SISTEMA MEMBRANAL CITOPLÁSMICO, CARACTERIZADO POR: MITOCONDRIAS, APARATO DE GOLGI Y RETÍCULO ENDOPLÁSMICO AUMENTADOS DE VOLÚMEN (FIG. 31). ALGUNAS VECES, EL CITOSOL MOSTRÓ EXPULSIÓN DE SUS ELEMENTOS (FIG. 32), MIENTRAS QUE EN OTRAS CÉLULAS, EL FENÓMENO DE NECROSIS SE MANIFESTÓ POR CONDENSACIÓN Y COMPACTACIÓN MARCADA DE LA CÉLULA COMPLETA (FIG. 33).

MICROSCOPIA DE LUZ DE HIPOCAMPO. GRUPO TESTIGO

ANIMALES INYECTADOS CON SOLUCIÓN SALINA FISIOLÓGICA DURANTE 6 DÍAS.

EN ÉSTA REGIÓN SE OBSERVARON LAS DIFERENTES CAPAS DE CÉLULAS NERVIOSAS HIPOCAMPALES SIN ALTERACIONES MORFOLÓGICAS, CON SU LAMINACIÓN CARACTERÍSTICA, ASÍ COMO TAMBIÉN SUS PROLONGACIONES DENDRÍTICAS INICIALES EN ALGUNAS DE ELLAS (FIG. 34).

LA CAPA DE CÉLULAS GRANULARES DEL GIRO DENTADO DISPUESTAS ENTRE LOS ELEMENTOS DE LA CAPA MOLECULAR Y LA CAPA DE

CÉLULAS POLIMÓRFICAS PRESENTÓ DIFERENTES GRADOS DE AFINIDAD TINTORIAL.

LAS CÉLULAS POLIMÓRFICAS SE ENCONTRARON ARREGLADAS DE UN MODO IRREGULAR, RODEADAS DE UN NEUROPILO COMPACTO, CON GRADOS VARIABLES DE AFINIDAD TINTORIAL. SE APRECIARON TRAC--TOS DE FIBRAS MIELINIZADAS CORTADAS EN FORMA TRANSVERSAL OBLÍCUA Y LONGITUDINAL (FIG. 35).

POR TODO EL TEJIDO SE ENCONTRARON NUMEROSOS NÚCLEOS DE CÉLULAS NEUROGLIALES, DE CARACTERÍSTICAS NORMALES.

ULTRAESTRUCTURA DE HIPOCAMPO. GRUPO TESTIGO

LAS NEURONAS DE LAS DIFERENTES CAPAS PRESENTARON NÚCLEOS ESFÉRICOS DE ASPECTO NORMAL, DONDE FUÉ POSIBLE DISTINGUIR LOS POROS PERINUCLEARES.

EN LA REGIÓN DE CÉLULAS GRANULARES, EL NÚCLEO OCUPÓ LA MAYOR PARTE DEL SOMA NEURONAL, Y EN LA REGIÓN CITOPLÁSMICA SE ENCONTRARON LOS DIFERENTES ORGANELOS QUE MOSTRARON SUS CARACTERÍSTICAS ULTRAESTRUCTURALES NORMALES (FIGS. 36 Y 37).

EL CITOPLASMA NEURONAL REVELÓ UNA GRAN CANTIDAD DE MITOCONDRIAS CON ARREGLO ORGANIZADO DE SUS CRESTAS Y CARACTERÍSTICAS NORMALES, AL IGUAL QUE LAS QUE SE OBSERVARON EN LAS DIFERENTES TERMINALES NERVIOSAS.

TAMBIÉN SE ENCONTRARON ARREGLOS DE MIELINA QUE FUERON CORTADOS EN DIFERENTES PLANOS.

MICROSCOPIA DE LUZ DE HIPOCAMPO, PRIMER GRUPO EXPERIMENTAL
SACRIFICIO AL PRIMER DÍA DESPUÉS DE LA ÚLTIMA INYECCIÓN DE --
MORFINA.

LA CAPA DE CÉLULAS GRANULARES DEL HIPOCAMPO FUÉ LA QUE REVELÓ EL MAYOR GRADO DE LESIÓN EN LOS CORTES EXAMINADOS, EN ÉSTE GRUPO.

SE OBSERVARON ESPACIOS VACÍOS CON FRECUENCIA, QUE SEPARABAN A LAS NEURONAS ENTRE SÍ, ASÍ COMO TAMBIÉN SE ENCONTRARON CÉLULAS NECRÓTICAS DISTRIBUÍDAS IRREGULARMENTE EN TODA LA REGIÓN EXAMINADA (FIG. 38).

LAS NEURONAS CERCANAS A LA CAPA DE CÉLULAS GRANULARES MOSTRARON AFINIDAD TINTORIAL DISMINUÍDA EN EL CITOPLASMA, DONDE AL PARECER OCURRIÓ DISPERSIÓN DE ORGANELOS Y VACUOLACIÓN, POR LO QUE ESTAS NEURONAS TENÍAN UN ASPECTO TRANSLÚCIDO

DISPUESTOS EN FORMA IRREGULAR, SE OBSERVARON NUMEROSOS NÚCLEOS DE CÉLULAS GLIALES, CON CIERTOS CAMBIOS EN SU CITOPLASMA. ADEMÁS, EL NEUROPILO MOSTRÓ UNA DISGREGACIÓN DISCRETA DE SUS ELEMENTOS, POR LO QUE DISMINUYÓ SU GRADO DE COMPACTACIÓN NORMAL (FIG. 38).

A MAYORES AUMENTOS SE PUDO OBSERVAR EN EL CITOPLASMA DE NEURONAS LA APARICIÓN DE AMPLIAS VACUOLAS DISTRIBUÍDAS DE MANERA IRREGULAR.

EN ALGUNOS CASOS FUÉ POSIBLE DISTINGUIR LA LÍISIS -- NEURONAL FRANCA, YA QUE SOLAMENTE SE ENCONTRARON ESPACIOS VACÍOS QUE CONSERVABAN EL PÉRFIL DE UNA CÉLULA NERVIOSA Y CONTENÍAN RESTOS DISPERSOS CELULARES EN ESCASA CANTIDAD (FIG. 39).

ULTRAESTRUCTURA DE HIPOCAMPO. PRIMER GRUPO EXPERIMENTAL

SE OBSERVARON DIFERENTES CÉLULAS NERVIOSAS DONDE SE IDENTIFICARON ALGUNOS NÚCLEOS CON DISCRETA CONDENSACIÓN Y MARGINACIÓN DE LA CROMATINA, ASÍ COMO DILATACIÓN SEVERA DE LA CISTERNA PERINUCLEAR. EN OTRAS CÉLULAS DE ÉSTA MISMA REGIÓN, - LOS NÚCLEOS REVELARON CAMBIOS MENORES.

EN EL CITOPLASMA NEURONAL SE ENCONTRÓ UNA MARCADA - DILATACIÓN DE LOS ELEMENTOS DEL SISTEMA VACUOLAR Y DESARREGLO EXTENSO DE LA ORGANIZACIÓN DE LOS RIBOSOMAS LIBRES EN ROSETAS, LA EXTENSIÓN DE LOS LÍMITES CITOPLÁSMICOS AUMENTÓ, POR LO QUE SE PRODUJO UN EFECTO DE DISOLUCIÓN DEL MATERIAL PRESENTE EN - EL CITOSOL CON FORMACIÓN DE ESPACIOS LIBRES Y PEQUEÑAS VACUOLAS (FIG. 39).

LAS MITOCONDRIAS MOSTRARON DILATACIONES VESICULARES EN FORMA DE AMPOLLAS Y DISMINUCIÓN A LA DENSIDAD ELECTRÓNICA DE LA MATRIZ. TAMBIÉN FUÉ POSIBLE OBSERVAR FIGURAS NECRÓTICAS NEURONALES, CARACTERIZADAS POR RETRACCIÓN Y CONDENSACIÓN DEL CITOPLASMA, QUE TENÍAN UNA ELECTRONDENSIDAD MAYOR QUE EL RES-

TO DE LAS ESTRUCTURAS ANALIZADAS (FIG. 40).

EL ESPACIO INTERSTICIAL SE ENCONTRÓ AUMENTADO EN ALGUNAS REGIONES, EN EL QUE SE IDENTIFICARON FASCÍCULOS DE NEURÓTUBULOS Y OTROS ORGANELOS AISLADOS SIN UNA UBICACIÓN PRECISA.

ALGUNAS TERMINALES VECINAS A LA ZONA DE MAYOR LESIÓN PRESENTARON DIFERENTES GRADOS DE DENSIDAD A LOS ELECTRONES. LAS MITOCONDRIAS PRESENTES EN ÉSTAS TERMINALES MOSTRARON CAMBIOS SEMEJANTES A LOS QUE OCURRIERON EN LAS MITOCONDRIAS DEL SOMA NEURONAL, AUNQUE SE PUDIERON VER ALGUNAS FIGURAS MITOCONDRIALES DE ASPECTO NORMAL EN TERMINALES.

MICROSCOPIA DE LUZ DE HIPOCAMPO. SEGUNDO GRUPO EXPERIMENTAL
SACRIFICIO 4 DÍAS DESPUÉS DE LA ÚLTIMA INYECCIÓN DE MORFINA.

LAS CÉLULAS DEL GIRO DENTADO DEL HIPOCAMPO OBSERVADAS A BAJAS AMPLIFICACIONES PERMITIERON DISTINGUIR CAMBIOS MODERADOS EN SU CITOARQUITECTURA, ESPECIALMENTE EN LA REGIÓN QUE LIMITA CON LA CAPA DE CÉLULAS MULTIFORMES. ÉSTOS CAMBIOS FUERON:

- A) BASOFÍLIA MARCADA CON RETRACCIÓN DEL SOMA NEURONAL, EN EL LÍMITE DE AMBOS ESTRATOS NEURONALES.
- B) AUMENTO MODERADO EN LOS ESPACIOS INTERCELULARES, PRINCIPALMENTE DE LAS CÉLULAS GRANULARES DEL GIRO DENTADO.

ALGUNAS CÉLULAS POLIMÓRFICAS MOSTRARON VACUOLACIÓN CITOPLÁSMICA PERIFÉRICA DISCRETA. EN EL NEUROPILO SE OBSERVAN NUMEROSOS ESPACIOS PEQUEÑOS IRREGULARES SIN MATERIAL DISCERNIBLE EN ELLOS (Figs. 41 y 42).

ULTRAESTRUCTURA DE HIPOCAMPO. SEGUNDO GRUPO EXPERIMENTAL

CUANDO LOS CORTES FINOS DE 40 A 60 nm SE EXAMINARON CON EL MICROSCOPIO ELECTRÓNICO, SE NOTÓ QUE LA MAYORÍA DE LAS CÉLULAS ESTUDIADAS MOSTRARON CAMBIOS SEVEROS EN EL SISTEMA VACUOLAR, CON DILATACIÓN DISCRETA DE LA CISTERNA PERINUCLEAR.

EL CITOPLASMA NEURONAL DE MUCHAS DE ESTAS CÉLULAS SE CONVIRTIÓ EN UNA BANDA COMPACTA DE MATERIAL CONDENSADO ALREDEDOR DEL NÚCLEO CON PÉRDIDA DE LOS LÍMITES REPRESENTADOS POR LA MEMBRANA PLASMÁTICA, POR LO QUE EXISTÍA CONTINUIDAD PARA CON EL NEUROPILO CIRCUNDANTE, CON DESARREGLO COMPLETO DE LOS ELEMENTOS DE AMBAS REGIONES, APARICIÓN DE VACUOLAS EN TAMAÑOS VARIABLES Y RESTOS MEMBRANALES DISTRIBUIDOS IRREGULARMENTE (FIG. 43).

OTROS SOMAS MOSTRARON VACUOLAS INTRACITOPLÁSMICAS CON DILATACIÓN DEL COMPLEJO DE GOLGI Y MARGINACIÓN CON CONDENSACIÓN DE CROMATINA PERIFÉRICA (FIG. 44). ALGUNOS NÚCLEOS SE PUDIERON OBSERVAR CON PÉRDIDA DE LA CONTINUIDAD DE SU ENVOLTURA ACOMPAÑADA DE EXPULSIÓN DE CROMATINA.

MICROSCOPIA DE LUZ DE HIPOCAMPO. TERCER GRUPO EXPERIMENTAL
SACRIFICIO A LOS 10 DÍAS DESPUÉS DE LA ÚLTIMA INYECCIÓN DE
MORFINA.

LA CAPA DE CÉLULAS GRANULARES FUÉ LA MÁS AFECTADA, SE PERDIÓ LA RELACIÓN ESTRECHA INTERCELULAR POR LA DESTRUCCIÓN DE CÉLULAS COMPLETAS QUE DEJARON ESPACIOS VACÍOS CONFLUENTES ENTRE SÍ (FIG. 45).

EN EL CITOPLASMA SE OBSERVARON CAMBIOS SEVEROS EN TODAS LAS NEURONAS, AUNQUE EN LA CAPA DE CÉLULAS MULTIFORMES, SUBYACENTE A LA ANTERIORMENTE DESCRITA, LA ALTERACIÓN FUÉ MENOS SEVERA.

LA LESIÓN POR LA DÓISIS DE MORFINA TOTAL ADMINISTRADA TAMBIÉN FUÉ VISIBLE EN LAS CÉLULAS GLIALES.

EL NEUROPILO REGIONAL PRESENTÓ UNA APARIENCIA ESPONJOSA CON DISRUPCIÓN Y DESINTEGRACIÓN DE SUS ELEMENTOS (FIGS. 45 Y 46).

ULTRAESTRUCTURA DE HIPOCAMPO. TERCER GRUPO EXPERIMENTAL

LA MAYORÍA DE LAS NEURONAS DE ÉSTA REGIÓN MOSTRARON SEVERAS ALTERACIONES ULTRAESTRUCTURALES POR EFECTO DEL FÁRMACO Y ESTAS CONSISTIERON BÁSICAMENTE EN:

- 1) ELECTRONLUCIDEZ AUMENTADA DEL CITOPLASMA CON RUPTURA DE LA MEMBRANA PLASMÁTICA LIMITANTE Y EXPULSIÓN DE ORGANELOS CON PRESENCIA DE GRANDES VACUOLAS CONFLUENTES E HINCHAMIENTO GENERALIZADO (FIGS. 47-49).

- 2) CONDENSACIÓN DE SOMAS NEURONALES DE BORDES IRREGULARES Y ASPECTO HOMOGENEAMENTE ELECTRONDENSO SIN PODER DEFINIR SUS ELEMENTOS (NECROSIS).

EN EL NEUROPILO SE OBSERVARON CAMBIOS VARIABLES MANIFESTADOS POR CONDENSACIÓN DE SUS ELEMENTOS A MANERA DE BANDAS EMPAQUETADAS SIN LÍMITES DEFINIDOS RODEADOS POR EXTENSOS ESPACIOS VACÍOS.

DISCUSION

DEBIDO A QUE EXISTEN POCOS ESTUDIOS ESTRUCTURALES - SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL QUE DESCRIBAN LOS EFECTOS - DE LA MORFINA BAJO CONDICIONES EXPERIMENTALES DE INTOXICACIÓN CRÓNICA, CONSIDERAMOS IMPORTANTE HABER REALIZADO EL PRESENTE TRABAJO. LAS REGIONES QUE SE SELECCIONARON FUERON ESTUDIADAS POR WEIMAN, W. EN EL AÑO DE 1930 (94) QUIEN COMUNICÓ QUE LA - CORTEZA CEREBRAL, NÚCLEO CAUDADO E HIPOCAMPO ERAN LAS ESTRUC- TURAS QUE SE AFECTABAN MÁS POR LA APLICACIÓN DE MORFINA A CO- NEJOS, COBAYOS Y GATOS, BAJO CONDICIONES DE INTOXICACIÓN CRÓ- NICA. LAS ALTERACIONES QUE SE ENCONTRARON EN ESTOS ESTUDIOS FUERON CAMBIOS DEGENERATIVOS NEURONALES MANIFESTADOS POR DEGE- NERACIÓN GRASA.

EN EL PRESENTE TRABAJO SE UTILIZARON DÓISIS CRECIEN- TES DE CLORHIDRATO DE MORFINA CON EL OBJETO DE INTENTAR PRODU- CIR TOLERANCIA AL FÁRMACO QUE SE MANIFIESTA BIOLÓGICAMENTE CO- MO UNA REDUCCIÓN EN LA RESPUESTA FARMACÓLOGICA DESPUÉS DEL -- USO REPETIDO DE UNA DROGA, Y POR TANTO SE PROVOCÓ UN EFECTO - TÓXICO ACUMULATIVO SOBRE LOS SUJETOS (43), YA QUE DESDE LA SE- GUNDA INYECCIÓN DEL FÁRMACO FUÉ ADMINISTRADA UNA CANTIDAD DE MORFINA SUPERIOR A LA QUE SE UTILIZA REGULARMENTE PARA ESTU-- DIOS FARMACOLÓGICOS EN RATAS (10 mg/kg).

LA CANTIDAD TOTAL DE MORFINA ADMINISTRADA EN RATAS ADULTAS EN ESTOS EXPERIMENTOS FUÉ DE 400 mg/kg SEMEJANTE A LA QUE SE HA EMPLEADO EN OTROS ESTUDIOS CRÓNICOS EN LOS QUE SE HA COMUNICADO UNA DISMINUCIÓN NOTABLE EN LA ACTIVIDAD DE LA SÍNTESIS PROTEÍCA NEURONAL POR EFECTO DEL FÁRMACO (26, 63, 91).

LOS DÍAS 1, 4 Y 10 EN QUE SE SACRIFICARON LOS ANIMALES DESPUÉS DE LA ÚLTIMA INYECCIÓN DE MORFINA, CORRESPONDEN AL PERÍODO DE ABSTINENCIA, EL CUAL SE CARACTERIZA POR LA APARICIÓN DE LOS SIGNOS CONDUCTUALES DE RETIRADA EN LOS ANIMALES ADICTOS, QUE GENERALMENTE SE MANIFIESTAN POR DIARREA, PALIDEZ DE LAS OREJAS, POSTURAS ANORMALES, PTOSIS, CASTAÑEO DE LOS DIENTES E INTENTOS DE ESCAPE, ASÍ COMO TAMBIÉN LA APARICIÓN EXAGERADA DE CONDUCTA ESTEREOTIPADA EN RATAS COMO ACICALAMIENTO, BÚSQUEDA CONSTANTE DENTRO DE LA JAULA Y MASTICACIÓN (78, 95); TODO LO CUAL SUGIERE UNA ALTERACIÓN SEVERA EN LA FUNCIÓN NERVIOSA.

ALGUNOS AUTORES HAN INTENTADO EXPLICAR ÉSTE FENÓMENO CONDUCTUAL, EN BASE AL CAMBIO EN EL NÚMERO DE RECEPTORES PARA UNA SUBSTANCIA ENDÓGENA QUE ES INDUCIDO POR EL OPIÁCEO, COLLIER (18) POSTULÓ QUE SI UN FÁRMACO INTERACCIONA CON UN SISTEMA NEURONAL Y DISMINUYE LA DISPONIBILIDAD DE UN NEUROTRANSMISOR, EN ÉSTE SISTEMA SE PRODUCIRÁ UNA RESPUESTA ORGÁNICA MANIFESTADA POR LA FORMACIÓN DE NUEVOS RECEPTORES ACTIVOS

PARA LA SUBSTANCIA ENDÓGENA. CUANDO DESAPARECE EL BLOQUEO AL SUSPENDER LA ADMINISTRACIÓN DEL FÁRMACO, LA SUBSTANCIA ENDÓGENA LLEGA A LOS RECEPTORES ORIGINALES Y A LOS INDUCIDOS Y PROVOCA UNA ESTIMULACIÓN EXCESIVA DEL SISTEMA INVOLUCRADO.

EN BASE A LO ANTERIORMENTE EXPUESTO, SE PUEDE INFERIR QUE EN EL ESTUDIO REALIZADO EXISTE LA POSIBILIDAD DE UN EFECTO FISIOLÓGICO SUMATORIO A LA ACCIÓN TÓXICA ACUMULATIVA PROVOCADA POR EL FÁRMACO, POR LO QUE SE HICIERON TODAVÍA AÚN MÁS NOTABLES LOS EFECTOS NEURONALES DEL MISMO, EN ÉSTE ESTUDIO ESTRUCTURAL.

LOS RESULTADOS QUE SE OBTUVIERON ESTÁN DE ACUERDO CON ALGUNOS DE LOS CAMBIOS COMUNICADOS POR CIERTOS AUTORES (8, 99). MIENTRAS QUE EXISTEN OTROS TRABAJOS EN QUE A MAYORES DÓSIS DE LAS QUE UTILIZAMOS, SEGUIDAS DE UN PERÍODO DE ABSTINENCIA SOLAMENTE SE PRODUJO UN AUMENTO EN EL RETÍCULO ENDOPLÁSMICO LISO Y UNA DISMINUCIÓN DEL CONTENIDO DE SUBSTANCIAS INVOLUCRADAS EN LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS, LO QUE INDICA QUE LA MORFINA EJERCE UN EFECTO SOBRE LOS PROCESOS METABÓLICOS NEURONALES (48). LOS CAMBIOS QUE DESCRIBEN LOS DIFERENTES ESTUDIOS ESTRUCTURALES EN DONDE NO SE PRODUJERON ALTERACIONES TAN SEVERAS COMO LAS OBSERVADAS EN LOS TEJIDOS OBTENIDOS DE LOS ANIMALES DEL PRESENTE ESTUDIO, PUEDEN SER DEBIDOS A MÚLTIPLES FACTORES, ENTRE ELLOS, LA PUREZA DEL FÁRMACO, LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN UTILIZADA, LA CEPA, EDAD, PESO Y TIPO DE ALIMENTACIÓN DE LOS ANIMALES, TODO ESTO ES CAPAZ DE PRODUCIR AL-

TERACIONES ESTRUCTURALES Y METABÓLICAS EN LAS NEURONAS CEREBRALES (47).

OTRA EXPLICACIÓN MÁS EN CUANTO A LAS DIFERENCIAS COMUNICADAS EN LOS ESTUDIOS ESTRUCTURALES, ES QUE PROBABLEMENTE SE DEBAN, EN PARTE, AL ESQUEMA DE ADMINISTRACIÓN QUE SE HAYA ELEGIDO PARA LA MORFINA. SE HA DEMOSTRADO QUE EXISTEN DIFERENTES CONCENTRACIONES DE SITIOS RECEPTORES A OPIÁCEOS EN LAS DISTINTAS REGIONES CEREBRALES Y QUE POR ÉSTA RAZÓN SE ENCUENTRAN TANTAS DISCREPANCIAS (81). ÉSTO, ENTONCES PODRÍA EXPLICAR LAS DIFERENCIAS EN SUSCEPTIBILIDAD DE LAS CÉLULAS NERVIOSAS ANTE EL EFECTO DE LOS OPIÁCEOS PARA CADA REGIÓN ESTUDIADA. EN RELACIÓN CON LO ANTERIOR, EN RATAS SE HAN IDENTIFICADO ALTAS CONCENTRACIONES DE SITIOS RECEPTORES A OPIÁCEOS EN LA CABEZA DEL NÚCLEO CAUDADO (96), Y CONCENTRACIONES MENORES DE LOS MISMOS EN EL HIPOCAMPO Y CORTEZA CEREBRAL (21, 52, 82). ÉSTOS DATOS NO NOS PERMITEN SUPONER QUE LA SENSIBILIDAD DE UNA REGIÓN ESTÁ DIRECTAMENTE RELACIONADA CON LA CANTIDAD DE SITIOS RECEPTORES QUE ESTÁN PRESENTES EN ELLA, YA QUE EN LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN EL PRESENTE TRABAJO, FUÉ EL HIPOCAMPO LA ESTRUCTURA MÁS AFECTADA POR LA MORFINA (FIGS. 45 Y 49), POR LO QUE POSTULAMOS QUE DEBEN EXISTIR OTROS FACTORES QUE SEAN RESPONSABLES DE LA SUSCEPTIBILIDAD REGIONAL AL EFECTO DEL FÁRMACO, TALES COMO EL TIPO DE NEUROTRANSMISORES PRESENTES EN CADA REGIÓN EN PARTICULAR, Y EL ESTADO METABÓLICO DE LAS NEURONAS EN LAS DIFERENTES ÁREAS.

LAS ALTERACIONES ULTRAESTRUCTURALES OBSERVADAS EN -
LOS TEJIDOS ESTUDIADOS SUGIEREN QUE LA MORFINA PROVOCÓ TRAS--
TORNOS NEURONALES IRREVERSIBLES, Y QUE ALGUNAS CÉLULAS MOSTRA
RON CAMBIOS SUMAMENTE SEVEROS, SOBRE TODO EN LOS ANIMALES QUE
FUERON SACRIFICADOS 10 DÍAS DESPUÉS DE LA ÚLTIMA INYECCIÓN DE
MORFINA EN LAS TRES REGIONES ESTUDIADAS. UN NÚMERO IMPORTAN-
TE DE NEURONAS MOSTRÓ CAMBIOS QUE PODRÍAN REVERTIRSE SIN CON-
DUCIR NECESARIAMENTE A LA MUERTE CÉLULAR, LO CUAL PODRÍA OCU-
RRIR AL CESAR EL ESTÍMULO QUE INHIBE LA BIOSÍNTESIS PROTEÍCA,
ASÍ COMO TAMBIÉN LA AUSENCIA DEL EFECTO TÓXICO DEL FÁRMACO SO
BRE EL TEJIDO NERVIOSO.

EN GENERAL, EL MECANISMO DE PRODUCCIÓN DE LESIÓN OB
SERVADO EN LOS DIFERENTES CORTES DE LAS TRES REGIONES ESTUDIA
DAS, PERTENECEN AL GRUPO DE ALTERACIONES DEGENERATIVAS CÉLULA
RES PROVOCADAS POR LA INCORPORACIÓN DE AGUA Y SOLUTOS, DEBIDO
A UNA ALTERACIÓN DE LOS MECANISMOS DE PERMEABILIDAD MEMBRANAL
Y MANTENIMIENTO DE LOS MECANISMOS DE PRODUCCIÓN DE ENERGÍA -
QUE CONDUCE ADEMÁS A UNA DILATACIÓN Y POSTERIOR VESICULACIÓN
DE ALGUNOS SISTEMAS MEMBRANALES INTRACÉLULARES, JUNTO CON DE-
GRANULACIÓN DE RIBOSOMAS (FIGS. 21 Y 22).

LAS MITOCONDRIAS FUERON DE LOS ORGANELOS MÁS AFECTA
DOS, YA QUE SE LES ENCONTRÓ ALTERADAS EN CASI LA TOTALIDAD DE
LOS CORTES EXAMINADOS. ESTO PROBABLEMENTE TENGA RELACIÓN CON
EL HECHO DE QUE LA MORFINA ES UN POTENTE INHIBIDOR DE LA FOS-

FORILACIÓN OXIDATIVA EN MITOCONDRIAS (45), ADEMÁS DE QUE AFECTA EL ESTADO DE LOS LÍPIDOS DE LAS MEMBRANAS Y , COMO CONSECUENCIA, LAS ENZIMAS UNIDAS A ESTAS MEMBRANAS MITOCONDRIALES (39).

CON ÉSTE TRABAJO NO ES POSIBLE EXPLICAR EL MECANISMO PRECISO DE CÓMO LA MORFINA ACTÚA PARA PROVOCAR LAS ALTERACIONES NEURONALES. SIN EMBARGO, ES POSIBLE SUPONER QUE AL AFECTARSE LOS MECANISMOS DE PERMEABILIDAD SELECTIVA DE LAS MEMBRANAS CELULARES SE PRODUJO HINCHAMIENTO, TANTO DE LA CÉLULA COMO DE SUS ORGANELOS LIMITADOS POR MEMBRANA, SEGUIDA DE LA APARICIÓN DE VACUOLAS PEQUEÑAS QUE AUMENTARON DE VOLUMEN HASTA HACERSE CONFLUENTES, POR LO QUE FORMARON AMPLIOS ESPACIOS VACÍOS EN EL INTERIOR DEL CITOPLASMA (FIGS. 43 Y 44),

EL MISMO MECANISMO DE PRODUCCIÓN DE LESIÓN SE HA PROPUESTO EN OTROS MODELOS EXPERIMENTALES QUE DAÑAN NEURONAS DEL SNC. UNO DE ESTOS ES EL DEL ANTIMETABOLITO DE LA NIACINA LA 3-ACETIL PIRIDINA, QUE A DÓISIS DE 60 mg.kg⁻¹ PRODUJO DAÑOS A NIVEL DE OLIVA-BULBAR, CON UNA APARIENCIA MUY SEMEJANTE A LAS DESCRITAS PARA EL PRESENTE TRABAJO A NIVEL DE MICROSCOPIA DE LUZ Y ULTRAESTRUCTURA (86).

PARA EXPLICAR LOS HALLAZGOS PATOLÓGICOS PRODUCIDOS POR 3-ACETIL-PIRIDINA (86), SE PROPUSO QUE LAS CÉLULAS NERVIOSAS SE AFECTAN AL FORMARSE ANÁLOGOS DEL NAD SIN CAPACIDAD DE CEDER ELECTRONES A LA CADENA RESPIRATORIA, POR LO QUE SE INTERFIERE CON LA PRODUCCIÓN DE ENERGÍA, LA CUAL ES NECESARIA -

PARA MANTENER LA PERMEABILIDAD SELECTIVA DE LA MEMBRANA CELULAR A ELECTROLITOS, CON LO QUE SE PRODUCE INCORPORACIÓN DE ÉS TOS AL ESPACIO INTRACÉLULAR (86), DE LA MISMA FORMA QUE COMO SUPONEMOS SUCEDIÓ EN EL EXPERIMENTO DE MORFINA.

AL PROGRESAR EL FENÓMENO DE ALTERACIÓN CÉLULAR, SE PRODUJO LA RUPTURA DE LA MEMBRANA PLASMÁTICA, SEGUIDA DE UNA RETRACCIÓN DE LOS ELEMENTOS INTRACITOPLÁSMICOS QUE SE CONDENSARON ALREDEDOR DEL NÚCLEO (Figs. 47, 48 y 49). FINALMENTE SE PRODUJO LA DESTRUCCIÓN COMPLETA DE LA CÉLULA, AL PERDER LA INTEGRIDAD DEL COMPARTIMENTO NÚCLEAR CON HOMOGENIZACIÓN Y RETRACCIÓN DE TODO EL MATERIAL INTRACELULAR, LO CUAL FORMÓ UN ESPACIO LIBRE AMPLIO ALREDEDOR DE ESTE AGRUPAMIENTO COMPUESTO POR MATERIAL CITOPLÁSMICO Y NUCLEAR.

LOS CAMBIOS ANTERIORMENTE DESCRITOS FUERON LOS MÁS FRECUENTEMENTE OBSERVADOS EN NUESTRO ESTUDIO. SIN ÉMBARGO, - ALGUNAS VECES SE PUDIERON APRECIAR LA PRESENCIA DE FIGURAS ALTAMENTE ELECTRONDENSAS, RETRAÍDAS, DE BORDES IRREGULARES, DONDE ERA POSIBLE DISTINGUIR ALGUNOS ELEMENTOS MEMBRANALES DEL - CITOPLASMA, JUNTO CON UN NÚMERO ABUNDANTE DE LISOSOMAS (FIG. 33), LAS CUALES POSIBLEMENTE CORRESPONDIERON A NEURONAS EN FASE DE NECROBIOSIS ALTERADAS POR EL EFECTO DEL FÁRMACO EMPLEADO.

PARA PODER COMPRENDER EL MECANISMO PRECISO POR EL - CUAL LA MORFINA PRODUJO LAS ALTERACIONES DESCRITAS, ES IMPOR- TANTE REALIZAR TRABAJOS CORRELATIVOS CON OTRAS METODOLOGÍAS -

CON EL OBJETO DE AUMENTAR EL CONOCIMIENTO ACERCA DE LOS EFECTOS QUE EJERCEN LOS OPIÁCEOS SOBRE LOS ELEMENTOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL, TANTO DEL FENÓMENO DE DEPENDENCIA, COMO DEL MECANISMO PARA PRODUCIR EL EFECTO ANTINOCICEPTIVO Y EL FENÓMENO DE RETIRADA DEL FÁRMACO.

RESUMEN

SE REALIZÓ UN ESTUDIO CON MICROSCOPIA DE LUZ Y MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE TRANSMISIÓN DE LAS CÉLULAS NERVIOSAS PRESENTES EN CORTEZA CEREBRAL, NÚCLEO CAUDADO E HIPOCAMPO DE RATAS ADULTAS DE LA CEPA WISTAR. ESTAS FUERON INYECTADAS PREVIAMENTE CON CLORHIDRATO DE MORFINA EN DÓISIS CRECIENTES DE 5 HASTA 135 mg.kg^{-1} DURANTE 6 DÍAS, AL FINAL DE ÉSTE PERÍODO LAS RATAS SE SACRIFICARON AL 1º, 4º Y 10º DÍAS DESPUÉS DE LA ÚLTIMA INYECCIÓN DEL FÁRMACO.

EN LOS CORTES DE TEJIDOS EXAMINADOS SE OBSERVARON ALTERACIONES DE GRADO VARIABLE EN LA INTEGRIDAD NEURONAL Y DEL NEUROPILO, TANTO A NIVEL DE MICROSCOPIA DE LUZ COMO EN ULTRAESTRUCTURA; EN ESTA ÚLTIMA LOS CAMBIOS MÁS SEVEROS SE CARACTERIZARON POR: RUPTURA DE LA MEMBRANA PLASMÁTICA, DISOLUCIÓN Y EXPULSIÓN DE ORGANELOS INTRACITOPLÁSMICOS, FORMACIÓN DE VACUOLAS INTRACELULARES Y EN EL PARÉNQUIMA CEREBRAL, CON HINCHAMIENTO GENERALIZADO DEL MISMO.

LA PRESENTACIÓN DE LAS ALTERACIONES TUVO UNA RELACIÓN DIRECTA CON EL TIEMPO QUE TRANSCURRIÓ DESPUÉS DE LA ÚLTIMA INYECCIÓN DE MORFINA, AUNQUE FUÉ DIFERENTE EL TIPO DE ALTERACIONES PARA LAS 3 REGIONES ESTUDIADAS. EL HIPOCAMPO MOSTRÓ LOS CAMBIOS MÁS SEVEROS, TANTO EN EL GRADO COMO EN LA EXTENSIÓN DE LAS LESIONES, EL NÚCLEO CAUDADO SE OBSERVÓ MENOS AFECTADO, Y LOS CAMBIOS MENOS SEVEROS SE ENCONTRARON EN LA CORTEZA CEREBRAL.

EL ESTUDIO DE LOS DIFERENTES CORTES OBTENIDOS DE --
LAS TRES REGIONES Y A TRAVÉS DE LOS DIFERENTES PERÍODOS DE --
TIEMPO (1º, 4º Y 10º DÍAS DESPUÉS DE LA ÚLTIMA DÓISIS) PERMI--
TIÓ IDENTIFICAR QUE EL MECANISMO DE PRODUCCIÓN DE LESIÓN PARE--
CE CORRESPONDER AL TIPO DE ALTERACIONES DEGENERATIVAS CELULA--
RES PROVOCADAS POR LA INCORPORACIÓN DE AGUA Y SOLUTOS, AL --
AFECTARSE LOS MECANISMOS DE PERMEABILIDAD SELECTIVA MEMBRANAL
DE LAS CÉLULAS.

DEBIDO A QUE LAS MITOCONDRIAS SE ENCONTRARON AFECTA--
DAS EN LA MAYORÍA DE LOS CORTES EXAMINADOS, ESPECIALMENTE EN
LOS QUE CORRESPONDÍAN A LOS DÍAS 4º Y 10º DESPUÉS DE LA SUPRE--
SIÓN DEL FÁRMACO, SE SUPONE QUE LA LESIÓN PUEDE ESTAR RELACIO--
NADA CON ALTERACIONES QUE SE PRODUJERON SOBRE LOS SISTEMAS IN--
TRACELULARES DE PRODUCCIÓN DE ENERGÍA.

DESCRIPCION DE ABREVIATURAS

ng	=	nanogramos
mg	=	miligramos
Kg	=	Kilogramos
mm	=	milímetros
nm	=	nanómetros
μ l	=	microlitros
ml	=	mililitros
hrs	=	horas
min	=	minutos
Na	=	Sodio
Cl	=	Cloro
K	=	Potasio
Ca	=	Calcio
P	=	Fósforo
S	=	Azufre
Mg	=	Magnesio
$O_s O_4$	=	Tetróxido de Osmio
AMP	=	Adenina Mono Fosfato
c AMP	=	Adenina Mono Fosfato cíclico
M	=	Molar
pH	=	potencial de Hidrógeno
°C	=	grados centígrados
SNC	=	Sistema nervioso central
REG	=	Retículo endoplásmico granular
Fig	=	Figura
i.p.	=	intraperitoneal
NAD	=	Nicotinamida-adenín-dinucleótido

1. ATWEH, S.F. y KUHAR, M.J.: AUTORADIOGRAPHIC LOCALIZATION OF OPIATE RECEPTORS IN RAT BRAIN. I. SPINAL CORD AND LOWER MEDULLA, BRAIN RES, 124 : 53, 1977.
2. ATWEH, S.F. y KUHAR, M.J.: AUTORADIOGRAPHIC LOCALIZATION OF OPIATE RECEPTORS IN RAT BRAIN. II THE BRAINSTEM. BRAIN RES. 129 : 1, 1977.
3. BADAWAY, A. A-B., EVANS, M. y PUNJANI, N.F.: REVERSAL BY NALOXONE OF THE EFFECTS OF CHRONIC ADMINISTRATION OF DRUGS OF DEPENDENCE ON RAT LIVER AND BRAIN TRYPTOPHAN METABOLISM. BR. J. PHARMACOL. 74 : 489, 1981.
4. BESSON, J.M.: EFFECTS DE LA MORPHINE SUR LA TRANSMISSION DES MESSAGES NOCICEPTIFS AU NIVEAU MÉDULLAIRE, EN: ACTUALITÉS PHARMACOLOGIQUES, EDS. JEAN CHEYMOL., JACQUES, R. BOISSIER Y PAUL LECHAT, RENE HAZARD, 29^E, SÉRIE, MASSON PARÍS, P. 119, 1977.
5. BESSON, J.M. y GUILBAUD, G.: MECHANISMS IN TRANSMISSION OF SIGNALS FOR CONSCIOUS BEHAVIOUR, ED. DESIRAJU T. ELSVIER SCIENTIFIC PUBLISHING COMPANY, AMSTERDAM, P. -- 137, 1976.
6. BLAUSTEIN, M.P.: EFFECTS OF POTASSIUM VERATRIDINE AND SCORPION NEURON ON CALCIUM ACCUMULATION AND TRANSMITTER RELEASE BY NERVE TERMINALS IN VITRO. J. PHYSIOL. 247: 617, 1975.
7. BOSSE, A. y KUSCHINSKY, K.: ALTERATIONS OF DOPAMINERGIC NEUROTRANSMISSION AFTER AHRONIC MORPHINE TREATMENT: PRE AND POSTJUNCTIONAL STUDIES IN STRIATAL TISSUE. NAU NYN SCHMIEDEBERGS ARCH. PHARMACOL. 294 : 17, 1976.
8. BOGOLEPOV, N.M.: CHANGES IN DENDRITES IN CHRONIC MORPHI

- NE INTOXICATION, ARKH. ANAT. GISTOL. EMBRIOL. 81 : 5, 1981.
9. BONNET, K.A.: REGIONAL ALTERATIONS IN CYCLIC NUCLEOTIDE LEVELS WITH ACUTE AND CHRONIC MORPHINE TREATMENT. LIFE SCI. 16 : 1877, 1975.
 10. BRAMMER, G.L. Y PAUL, M.I.: CYCLIC A.M.P. AND MORPHINE ANALGESIA. LANCET, 2 : 1804, 1974.
 11. BRUNK, S.F. Y DELLE, M.: MORPHINE METABOLISM IN MAN, - CLIN. PHARMACOL. THER. 16 : 51, 1974.
 12. BUCCAFUSCO, L.J.: CARDIOVASCULAR CHANGES DURING MORPHINE WITHDRAWAL IN THE RAT: EFFECTS OF CLONIDINE. PHARMACOL. BIOCHEM. BEHAV. 18 : 209, 1983.
 13. CAMERON, L.I., SHERIDAN, J.P. Y SMITH, R.N.: AN X-RAY MICROANALYSIS STUDY OF DIFFERENCES IN CONCENTRATION OF ELEMENTS IN BRAIN CELLS DUE TO OPIATES, CELL TYPE, AND SUBCELLULAR LOCATION. J. NEUROSCI. RES. 3 : 397, 1978.
 14. CARDENAS, H.L. Y ROSS, D.H.: MORPHINE INDUCED CALCIUM DEPLETION IN DISCRETE REGIONS OF RAT BRAIN. J. NEUROCHEM. 24 : 487, 1975.
 15. CARDENAS, H.L. Y ROSS, D.H.: CALCIUM DEPLETION OF SYNAPTOSOMES AFTER MORPHINE TREATMENT. BRIT. J. PHARMACOL. 57 : 521, 1976.
 16. CLOUET, D.H.: PROTEIN AND NUCLEIC ACID METABOLISM. -- EN: NARCOTIC DRUGS BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, ED. D.H. CLOUET. PLENUM PRESS, NEW YORK, P. 216, 1971.
 17. COX, B.M. Y WEINSTOCK, M.: THE EFFECT OF ANALGESIC -- DRUGS ON THE RELEASE OF ACETYLCHOLINE FROM ELECTRICALLY

- STIMULATED GUINEA-PIG ILEUM, BRIT. J. PHARMACOL, 27 : -
81, 1966.
18. COLLIER, H.O.J.: A GENERAL THEORY ON THE GENESIS OF -
DRUG DEPENDENCE BY INDUCTION OF RECEPTORS. NATURE (LON
D.) 205 : 181, 1965.
 19. CREESE; I. Y SNYDER, S.H.: RECEPTOR BINDING AND PHARMA
COLOGICAL ACTIVITY OF OPIATES IN THE GUINEA PIG INTESI
NE. J. PHARMACOL. EXP. THER. 194 : 205, 1975.
 20. DEAKIN, J.F. Y DOSTROVSKY, J.O.: NEURAL MECHANISMS OF
OPIATE ANALGESIA. SCI. PROG. OXF. 66 : 93, 1979.
 21. DOMINO, E.F.: SITES OF ACTION OF SOME CENTRAL NERVOUS
SYSTEM DEPRESSANTS. ANN. REV. PHARMACOL. 3 : 215, 1962
 22. DOSTROVSKY, J.O. Y DEAKIN, J.F.W.: PERIAQUEDUCTAL GRAY
LESIONS REDUCE MORPHINE ANALGESIA IN THE RAT. NEUROSCI.
LETT. 4 : 99, 1977.
 23. FERIA-VELASCO, A. Y KARNOVSKY, M.J.: PRESERVACIÓN ÓPTI
MA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL POR PERFUSIÓN CON GLUTA
RALDEHÍDO PARA ESTUDIO ULTRAESTRUCTURAL. ARCH. INV. -
MED. (MÉX.) 1 : 201, 1970.
 24. FIELDS, H.L., BASBAUM, A.I., CLANTON, C.H. Y ANDERSON,
S.D.: NUCLEUS RAPHE MAGNUS INHIBITION OF SPINAL CORD -
DORSAL HORN NEURONS. BRAIN RES. 126 : 441, 1977.
 25. FIELDS, H.L. Y BASBAUM, A.I.: BRAINSTEM CONTROL OF SPI
NAL PAIN TRANSMISSION NEURONS. A. REV. PHYSIOL. 40 :
217, 1978.
 26. FORD, D.H., RHINES, R.K. Y VOELLER, K.: MORPHINE EFFEC
TS ON NEURONS OF THE MEDIAN EMINENCE AND OTHER NEURONS,

- EN: NARCOTICS AND THE HYPOTHALAMUS. Eds. E. ZIMMERMAN
Y R. GEORGE, RAVEN PRESS, NEW YORK, P. 51, 1974.
27. FUGAZZA-W., GODEFROY, J.F. Y BESSON, J.M.: CHANGES IN
BRAIN AND SPINAL TRYPTOPHAN AND 5-HYDROXY-IAA LEVELS FO
LLOWING ACUTE MORPHINE ADMINISTRATION IN NORMAL AND AR-
THRITIC RATS. BRAIN RES. 175 : 291, 1979.
 28. GINSBORG, B. Y HIRST, G.D.S.: THE EFFECT OF ADENOSINE
ON THE RELEASE OF THE TRANSMITTER FROM THE PHRENIC NER-
VE OF THE RAT. J. PHYSIOL. 224 : 629, 1972.
 29. GINTZLEV, A.R. Y MUSACCHIO, J.M.: INTERACTIONS OF MOR-
PHINE ADENOSINE, ATP AND PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS -
ON THE FIELD STIMULATED GUINEA-PIG ILEUM. J. PHARMACOL.
EXP. THER. 194 : 575, 1975.
 30. GODEFROY, F., WEIL - FUGAZZA, J., COUDERT, D. Y BESSON,
J.M.: EFFECT OF ACUTE ADMINISTRATION OF MORPHINE ON --
NEWLY SYNTHESIZED 5-HYDROXYTRYPTAMINE IN SPINAL CORD OF
THE RAT. BRAIN RES. 199 : 415, 1980.
 31. GUILBAUD, G., BESSON, J.M., OLIVERAS, J.L. Y LIEBESKIND
J.C.: SUPPRESSION BY LSD OF THE INHIBITORY EFFECT EXER-
TED BY DORSAL RAPHE STIMULATION ON CERTAIN SPINAL CORD
INTERNEURONS IN THE CAT. BRAIN RES. 61 : 417, 1973.
 32. GUERRERO-MUNOZ, F., CERRETA, K.V., GUERRERO, M.L. Y WAY,
L.E.: EFFECT OF MORPHINE ON SYNAPTOSOMAL Ca^{+++} UPTAKE,
J. PHARMACOL. EXP. THER. 209 : 132, 1979.
 33. GYANG, E.A., KOSTERLITZ, H.W. Y LESS, G.M.: THE INHIBI
TION OF SCREENING TEST FOR NARCOTIC-ANALGESIC DRUGS. --
NAUNYN-SCHMIEDEBERGS. ARCH. EXP. PATHOL. PHARMACOL. -
248 : 231, 1964.

34. HARMS, H.H., WARDEH, G. y MULDER, A.H.: EFFECTS OF ADENOSINE ON DEPOLARISATION-INDUCED RELEASE OF VARIOUS RADIO-LABELLED NEUROTRANSMITTERS FROM SLICES OF RAT CORS PUS STRIATUM. NEUROPHARMAC. 18 : 577, 1979.
35. HAVEMANN, U. y KUSCHINSKY, K.: FURTHER CHARACTERIZA--- TION OF OPIOID RECEPTORS IN THE STRIATUM MEDIATING MUSCULAR RIGIDITY IN RATS. ARCH. PHARMACOL. 317 : 321, - 1981.
36. HAVEMANN, U., WINKLER, M. y KUSCHINSKY, K.: OPIOID RE--- CEPTORS IN THE CAUDATE NUCLEUS CAN MEDIATE $\bar{E} M G$ -RECOR--- DED RIGIDITY IN RATS. NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S, ARCH. -- PHARMACOL. 313 : 39, 1980.
37. HILLER, J.M., PEARSON, J. y SIMON, E.J.: DISTRIBUTION OF STEREOSPECIFIC BINDING OF THE POTENT NARCOTIC ANALGE--- SIC ETORPHINE IN THE HUMAN BRAIN: PREDOMINANCE IN THE - LIMBIC SYSTEM. RES. COMMUN. CHEM. PATHOL. PHARMACOL. - 6 : 1052, 1973.
38. HIROAKI, R.Y., HARRIS, A. LOH, H.H. y WAY, L.: EFFECTS OF ACUTE AND CHRONIC MORPHINE TREATMENT ON CALCIUM LOCA--- LIZATION AND BINDING IN BRAIN. PHARMAC. AND EXP. THERAP. 205 : 255, 1978.
39. HOSEIN, A.E., LAPALME, M., SACKS, B. y WISEMAN-DISTLER, M.: BIPHASIC CHANGES IN RAT BRAIN MITOCHONDRIAL MEMBRA--- NE STRUCTURE AND ENZYME ACTIVITY AFTER ACUTE OPIATE AD--- MINISTRATION TO RATS. BIOCHEM. PHARMACOL. 28 : 7, 1979.
40. HUGHES, J., SMITH, T.W., KOSTERLITZ, H.W., FOTHERGILL, L.A., MORGAN, B.A. y MORRIS, H.R.: IDENTIFICATION OF - TWO RELATED PENTAPEPTIDES FROM THE BRAIN WITH POTENT -- OPIATE AGONIST ACTIVITY. NATURE (LOND.), 258 : 577, 1975.

41. JACQUET, Y.F. y LAJTHA, A.: MORPHINE ACTION AT CENTRAL NERVOUS SYSTEM SITES IN RAT: ANALGESIA OR HIPERALGESIA DEPENDING ON SITE AND DOSE. SCIENCE. 182 : 490, 1973.
42. JAFFE, J.H.: DRUG ADICTION AND DRUG ABUSE. EN: THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS. EDS. GOODMAN, L.S., GILMAN, A.G. MACMILLAN 4TH ED. NEW YORK, P. 276, 1970.
43. JAFFE, J.H. y MARTIN, W.R.: NARCOTIC ANALGESICS AND ANTAGONISTS. EN: THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS. EDS. GOODMAN L.S., GILMAN, A.G. MACMILLAN 4TH ED. NEW YORK, P. 245, 1975.
44. JAFFE, J.H.: NARCOTIC ANALGESICS. EN: THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS. EDS. GOODMAN L.S., GILMAN A.G. MACMILLAN, 4TH ED. NEW YORK, P. 327, 1970.
45. JESO, DI, F., GIORGINI, D. y TRUSCELLO, A.: ACTION DE LA MORPHINE IN VITRO SUR LES OXIDATIONS PHOSPHORILANTES DANS LES MITOCHONDRIES DE CELLULES NON NERVEUSES. C.R. Soc. Biol. 176 : 151, 1982.
46. KING, L.J., MINNEMA, K.H. y CASH, C.: EFFECTS OF ACUTE AND CHRONIC MORPHINE AND NARCOTIC ANTAGONISTS ON BRAIN ENERGY METABOLISM. LIFE SCI. 21 : 1465, 1977.
47. KIKODZE, N.G.: SOME PROBLEMS OF PATHOLOGY OF DOG NEURONS AND GLIA IN ACUTE MORPHINE POISONING. SOOBSHCH AKAD NAUK GRUZ SSR. 101 : 465, 1981.
48. KOLUSHEVA, G.V.: CHANGES IN THE BRAIN CORTICAL ULTRASTRUCTURE DURING EXPERIMENTAL CHRONIC MORPHINE INTOXICATION AND ITS DISCONTINUATION IN RATS. Z.H. NEVROPATOL PSIKHIATR IM S S KORSAKOVA, 80 : 894, 1980.
49. LOGUA, K. SH.: SOME ASPECTS OF THE MECHANISM OF MORPHI

NA ACTION ON THE CNS. SOOBSHCH AKAD NAUK GRUZ SSR. 84
201, 1976

50. LUFT, J.H.: IMPROVEMENTS IN EPOXY RESIN EMBEDDING METHODS, J. BIOPHYS, BIOCHEM, CYTOL. 9 : 409, 1961.
51. MAUROGANIIS, M.: L'ACTION CATALEPTIQUE DE LA MORPHINE - CHEZ LES RATS. CONTRIBUTION A LA THÉORIE TOXIQUE DE LA CATALEPSIE C.R. Soc. BIOL. 55 : 1092, 1903.
52. MEIBACK, C.R. Y MAAYONI, S.: LOCALIZATION OF NALOXONE SENSITIVE TRITIUM-LABELED DIHYDROMORPHINE BINDING SITES WITHIN THE HIPPOCAMPUS OF THE RAT, EUR. J. PHARMACOL. 68 : 175, 1980.
53. MELLET, L.B. Y WOODS, L.A.: THE DISTRIBUTION AND FATE OF MORPHINE IN THE NON-TOLERANT AND TOLERANT MONKEY, J. PHARMACOL. EXP. THER. 116 : 7, 1956.
54. MEYER, A.: INTOXICATIONS. EN: NEUROPATHOLOGY, EDS. W. BLACKWOOD, W.H., MC. MENEMEY, A. MEYER, R.M. NORMAN, - DONTY, S. RUSSEL. SECOND EDITION. LONDON. P. 235, - 1963.
55. MEYER, J.L.: FARMACOLOGÍA Y TERAPÉUTICA VETERINARIAS, ED. UNIÓN TIPOGRÁFICA EDITORIAL HISPANO-AMERICANA. MÉXICO, P. 181, 1969.
56. MILNE, M.D., SCRIBNER, B.H. Y CRAWFORD, M.A.: NON-IONIC DIFFUSION AND THE EXCRETION OF WEAK ACIDS AND BASES, AM. J. MED. 24 : 709, 1958.
57. MOHANAKUMAR, K.P. Y SOOD, P.P.: ACETYLCHOLINESTERASE - CHANGES IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM OF MICE DURING - THE DEVELOPMENT OF MORPHINE TOLERANCE ADDICTION AND - WITHDRAWAL. BRAIN RES. BULL. 10 : 589, 1983.

58. MULE, S.J., CLEMENTS, T.H. y LAYSON, R.C.: ANALGESIA - IN GUINEA PIGS: A MEASURE OF TOLERANCE DEVELOPMENT. ARCH. INT PHARMACODYN 173 : 201, 1968.
59. MULE, S.J., REDMAN, C.M. y FLESHER, J.W.: INTRACELLULAR DISPOSITION OF H³-MORPHINE IN THE BRAIN AND LIVER - OF NON-TOLERANT AND TOLERANT GUINEA PIGS. J. PHARMACOL. EXP. THER. 157 : 459, 1967.
60. MULLIS, K.B., PERRY, D.C., FINN, A.M., STAFFORD, B. y SADEE, W.: MORPHINE PERSISTENCE IN RAT BRAIN AND SERUM AFTER SINGLE DOSES. J. PHARMACOL. EXP. THER. 208 : 228, 1979.
61. NAKAMURA, S., TEPPER, J.M., YOUNG, S.J., LING, N. y GROVES, P.M.: MORADRENERGIC TERMINAL EXCITABILITY: EFFECTS OF OPIOID. NEUROSCIENCE LETTERS. 30 : 57, 1982.
62. NEFF, NH., TUZER, T.N. y BRODIE, B.B.: APPLICATION OF STEADY-STATE KINETICS TO STUDIES OF THE TRANSFER OF 5-HYDROXYINDOLEACETIC ACID FROM BRAIN TO PLASMA. J. PHARMACOL. EXP. THER. 158 : 214, 1967.
63. NOSAL, G., GARCIN, F. y RADUOCO-THOMAS, C.: EFFECTS OF MORPHINE AND DACTINOMYCIN ON RNA SYNTHESIS IN THE CNS, ARCH. BIOL. MED. EXP. 4 : 72, 1968.
64. OLIVERAS, J.L., BESSON, J.M., GUILBAUD, G. y LIEBESKIND, J.C.: BEHAVIORAL AND ELECTROPHYSIOLOGICAL EVIDENCE OF PAIN INHIBITION FROM MIDBRAIN STIMULATION IN THE CAT. - EXP. BRAIN RES. 20 : 32, 1974.
65. OSOL, A., PRATT, R. y ALTSCHULE, D.A.: THE UNITED STATES DISPENSATORY. ED. J.B. LIPPINCOTT COMPANY 27TH ED. PHILADELPHIA U.S.A., p. 760, 1967.

66. PALADE, G.E.: A STUDY OF FIXATION FOR ELECTRON MICROSCOPY, J. EXP. MED. 95 : 285, 1952.
67. PASTERNAK, G.W., GOODMAN, R. Y SNYDER, S.H.: AN ENDOGENOUS MORPHINE LIKE FACTOR IN MAMMALIAN BRAIN. LIFE SCI. 16 : 1765, 1975.
68. PATON, W. D.M.: THE ACTION OF MORPHINE AND RELATED -- SUBSTANCES ON CONTRACTION AND ON ACETYLCHOLINE OUTPUT - OF COAXIALLY STIMULATED GUINEA PIG ILEUM. BRIT. J. -- PHARMACOL. 11 : 159, 1957.
69. PERT, C.B., APOSHIAN, D. Y SNYDER, S.H.: PHYLOGENETIC DISTRIBUTION OF OPIATE RECEPTOR BINDING. BRAIN RES. 75: 356, 1974.
70. PERT, C.B. Y SNYDER, S.H.: OPIATE RECEPTOR: DEMONSTRATION IN NERVOUS TISSUE. SCIENCE 179 : 1011, 1973.
71. PERT, C.B., SNOWMAN, A.H. Y SNYDER, S.H.: LOCALIZATION OF OPIATE RECEPTOR BINDING IN SYNAPTIC MEMBRANES OF RAT BRAIN. BRAIN RES. 70 : 184, 1974.
72. PERKINS, M.N. Y STONE, T.W.: AMINOPHYLLINE AND THEO-- PHYLLINE DERIVATIVES AS ANTAGONISTS OF NEURAL DEPRESSION BY ADENOSINE: A MICRO IONTOPHORETIC STUDY. ARCHS. - INT. PHARMACOL. 246 : 205, 1980.
73. PRICE, M.T. Y FIBIGER, H.C.: ASCENDING CATECHOLAMINE - SYSTEMS AND MORPHINE ANALGESIA. STAIN TECHNOL. 50 : 189, 1975.
74. REYNOLDS, E.S.: THE USE OF LEAD CITRATE AT HIGH PH AS AN ELECTRON OPAQUE STAIN IN ELECTRON MICROSCOPY. J. -- CELL BIOL. 17 : 208, 1963.

75. ROSS, H.D.: CALCIUM CONTENT AND BINDING IN SYNAPTOSOMAL SUBFRACTIONS DURING CHRONIC MORPHINE TREATMENT. NEUROCHEM. RES. 2 : 581, 1977.
76. SALLES-SHAHID, K.S., COLASANTI, K.B., CRAIG, R.C. Y THOMAS, A.J.: INVOLVEMENT OF BRAIN CYCLIC AMP IN THE ACUTE AND CHRONIC EFFECTS OF MORPHINE IN THE RAT. PHARMACOLOGY, 17 : 128, 1978.
77. SCHMIDT, C.F. Y LIVINGSTON, A.E.: THE ACTION OF MORPHINE ON THE MAMMALIAN CIRCULATION. J. PHARMACOL. EXP. -- THER. 47 : 11, 1933.
78. SEEVERS, M.H. Y DENEAU, G.A.: PHYSIOLOGICAL ASPECTS OF TOLERANCE AND PHYSICAL DEPENDENCE. EN: PHYSIOLOGICAL - PHARMACOLOGY. Eds. W.S. ROOT Y F.G. HOFMANN. ACADEMIC PRESS, NEW YORK, P. 563, 1963.
79. SHERMAN, A.D. Y MITCHEL, C.L.: BLOOD CITRIC ACID CYCLE AND INDIVIDUAL RESPONSE TO MORPHINE ANALGESIA IN RATS. EXPERIENTIA 29 : 176, 1973.
80. SIMON, E.J.: THE OPIATE RECEPTORS. NEUROCHEM. RES. 1: 3, 1976.
81. SIMON, E.J.: OPIATE RECEPTOR BINDING WITH ³H-ETORPHINE. NEUROSCI. RES. PROGRAM. 18 : 371, 1978.
82. SIMON, E.J. Y HILLER, M.J.: THE OPIATE RECEPTORS. ANN REV. PHARMACOL. TOXICOL. 18 : 371, 1978.
83. SIEGFRIED, E. Y ROST, D.: DETERMINATION OF MORPHINE -- AND ITS DEGRADATION PRODUCTS IN DRUGS BY THIN-LAYER CHROMATOGRAPHY. ARCH. PHARM. 313 : 337, 1980.
84. SNYDER, S.H.: THE OPIATE RECEPTOR. NEUROSCI. RES. PROG BULL. 13 : 1, 1974.

85. SNYDER, S.H.: OPIATE RECEPTOR IN NORMAL AND DRUG ALTERED BRAIN FUNCTION. NATURE (LOND), 257 : 185, 1975.
86. TAPIA-ARIZMENDI, G. Y FERIA-VELASCO, A.: ULTRASTRUCTURAL CHANGES INDUCED BY 3-ACETYL-PYRIDINE IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM OF ADULT RATS. ARCH. INVEST. MED. (MÉXICO) 11 : 281, 1980.
87. TERENIUS, L.: STEREOSPECIFIC INTERACTION BETWEEN NARCOTIC ANALGESICS AND A SYNAPTIC PLASMA MEMBRANE FRACTION OF RAT CEREBRAL CORTEX. ACTA PHARMACOL. TOXICOL. 32 : 317, 1973.
88. TERENIUS, L.: CHARACTERISTICS OF THE "RECEPTOR" FOR NARCOTIC ANALGESICS IN SYNAPTIC PLASMA MEMBRANE FRACTION FROM RAT BRAIN. ACTA PHARMACOL. TOXICOL. 33 : 377, 1973.
89. TERENIUS, L. Y WAHLSTRÖM, A.: MORPHINE-LIKE LIGAND FOR OPIATE RECEPTORS IN HUMAN CSF. LIFE SCI. 16 : 1759, 1975.
90. TSOU, K. Y JANG, C.S.: STUDIES ON THE SITE OF ANALGESIC ACTION OF MORPHINE BY INTRACEREBRAL MICROINJECTIONS. SCI. SIN. 13 : 1099, 1964.
91. TULUNAY, F.C. Y TAKEMORI, A.E.: THE EFFECT OF MORPHINE ON THE INCORPORATION OF ³H-LEUCINE INTO RETINAL PROTEINS AND SUBSEQUENT AXONAL TRANSPORT IN THE OPTIC SYSTEM OF RATS. LIFE SCI., 16 : 551, 1975.
92. WALL, P.D. Y DUBNER, R.: SOMATOSENSORY PATHWAYS. ANN. REV. PHYSIOL. 34: 315, 1972.
93. WATSON, M.L.: STAINING OF TISSUES SECTIONS FOR ELECTRON MICROSCOPY WITH HEAVY METALS. J. BIOPHYS. BIOCHEM CYTOL. 4: 475, 1958.

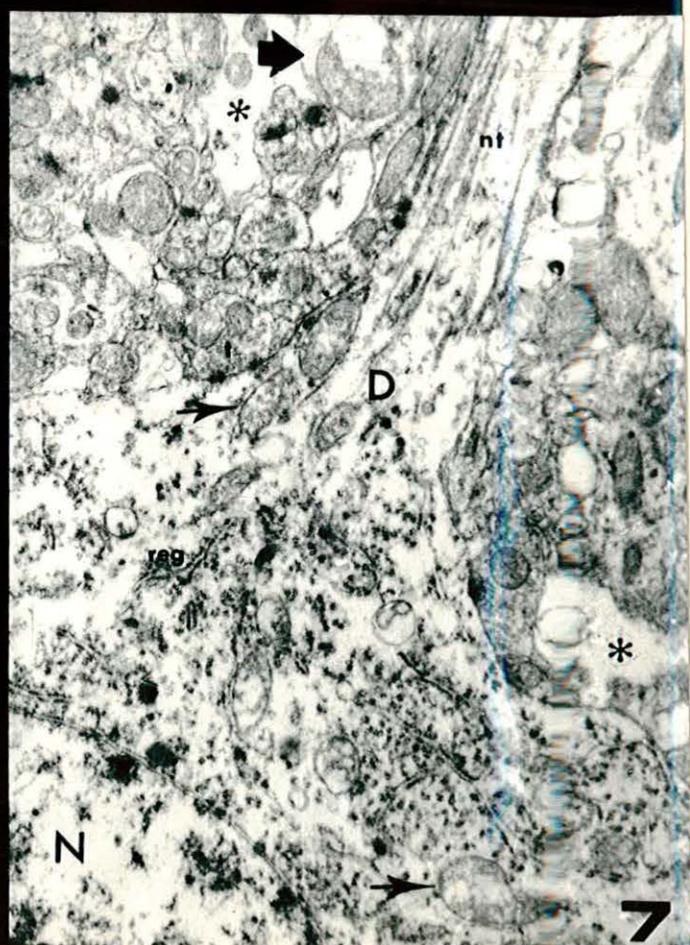
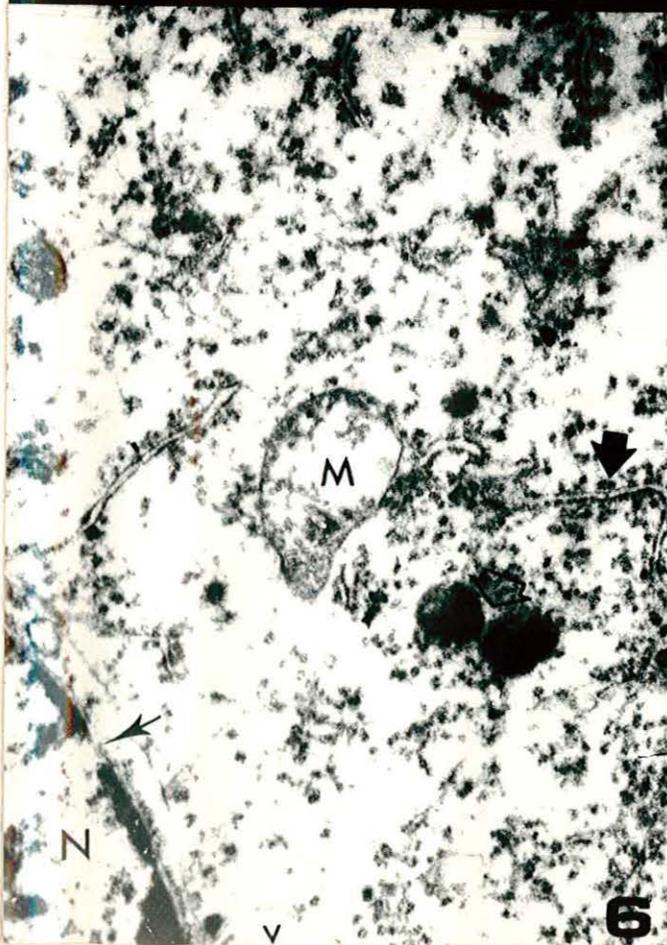
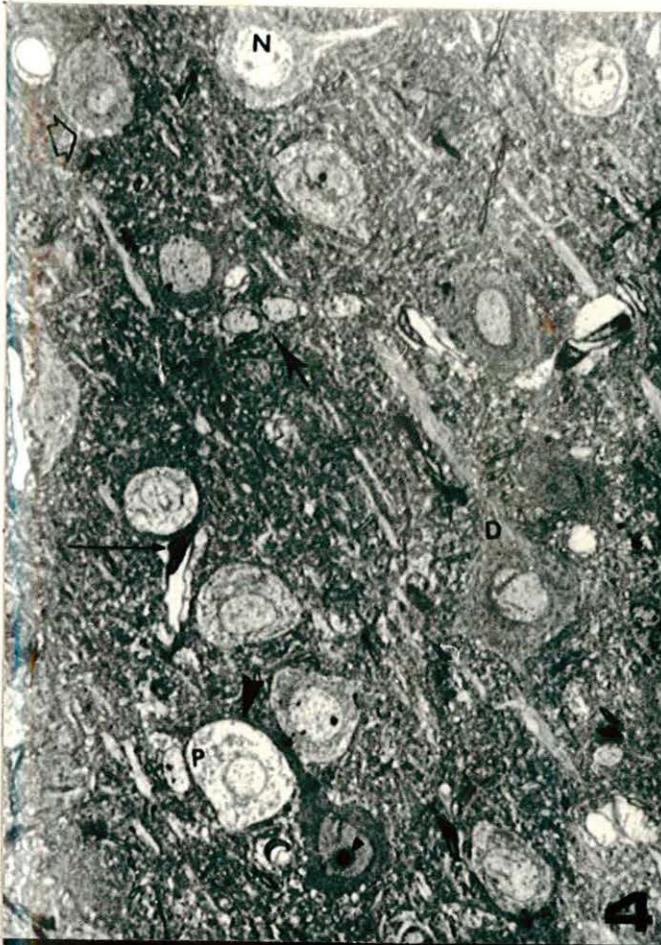
94. WEIMAN, W.: INTOXICATIONEN. EN: HANDBUCH DER GEISTES--
KRANKHEITEN. II. EDIT. O. BUMKE, JULIUS SPRINGER, BER-
LIN. P. 105, 1930.
95. WEI, E., LOH, H.H. Y WAY, E.L.: NEUROANATOMICAL CORRE-
LATES OF MORPHINE DEPENDENCE, SCIENCE, 177 : 616, 1972.
96. WILCOX, E.R. Y LEVITT, A.R.: NALOXONE REVERSAL OF MOR-
PHINE CATATONIA: ROLE OF CAUDATE AND PERIAQUEDUCTAL ---
GRAY. PHARMACOL. BIOCHEM. BEHAV. 9 : 425, 1978.
97. WOODS, L.A.: DISTRIBUTION AND FATE OF MORPHINE IN NON-
TOLERANT AND TOLERANT DOGS AND RATS. J. PHARMACOL. EXP.
THER. 112 : 158, 1954.
98. YARBROUGH, G.G., BUXBAUM, D.M. Y SANDERS-BUSH E.: BIO-
GENIC AMINES AND NARCOTIC EFFECTS. II SEROTONIN TURNO-
VER IN THE RAT AFTER ACUTE AND CHRONIC MORPHINE ADMINIS-
TRATION. J. PHARMACOL. EXP. THER. 185 : 328, 1973.
99. ZURABASHVILI, Z.A., LOGUA, K. SH. Y KIKODZE, N.A.: UL-
TRASTRUCTURAL CHANGES IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM OF
EXPERIMENTAL ANIMALS DURING CHRONIC MORPHINE INTOXICA-
TION. SOOBESHCH AKAD NAUK GRUZ SSR. 83 : 161, 1976.

CORTEZA CEREBRAL. ANIMALES TESTIGO

- FIG. 1 Fotomicrografía de las capas profundas de corteza cerebral de ratas normales. (N) Núcleo con escasa cantidad de -- cromatina condensada; (D) Dendrita; (→) Nucleolos -- prominentes; (→) Región luminal de un capilar cerebral con células endoteliales; (►) Núcleo de célula gial, (1,500x) .
- FIG. 2 Micrografía electrónica de células nerviosas corticales de la V capa obtenidas de tejido normal de rata. (►) -- Cromatina condensada junto a la membrana interna de la cisterna perinuclear; (→) Envoltura nuclear con arreglo paralelo de sus membranas. En el citoplasma son visibles --
• isternas aplanadas del retículo endoplásmico granular -- (◁). Algunas mitocondrias (M), están presentes en el citoplasma, al igual que escasos cuerpos densos (cd). En el neuropilo se observa una fibra mielinizada (FM) en corte oblicuo. Se aprecia claramente la membrana plasmática - (►), (15,800x).
- FIG. 3 Micrografía electrónica de una célula piramidal profunda de corteza cerebral que muestra parte del núcleo (N) y la -- porción basal de una dendrita (D), dentro de la cual se distinguen elementos del sistema vacuolar (◁); vesículas esféricas claras (V); algunas mitocondrias en corte longitudinal (►) y neurotúbulos (nt) con arreglo paralelo; el neuropilo circundante (Np) muestra terminales nerviosas densamente empaquetadas entre sí, (13,000x) .

CORTEZA CEREBRAL. PRIMER GRUPO EXPERIMENTAL

- FIG. 4 Fotomicrografía de mediana amplificación de corteza cerebral de animales que se sacrificaron un día después de la última inyección de morfina. Se muestran algunos somas de aspecto normal. (N) Núcleo; (D) Dendrita; (►) Núcleolo; (➔) Núcleos de células de neuroglia. Otras células nerviosas muestran el pericarion (P); con alteraciones de grado variable, en algunas se observan pequeños espacios intracitoplásmicos (◊), mientras que otras dan la apariencia de que ocurrió disolución del material citoplásmico (►). Se observa una célula endotelial (—————), (650x).
- FIG. 5 Micrografía electrónica de neuronas corticales que muestran algunas de sus prolongaciones. (N) Núcleos; (➔) Núcleolos prominentes; (—————) Membrana plasmática; (reg) Retículo endoplásmico granular. Algunos haces de neurotúbulos (nt) presentan un desarreglo en su integridad. En el parénquima que rodea a las neuronas se observan espacios de tamaño variable (*), (14,000).
- FIG. 6 Micrografía electrónica de una célula nerviosa de corteza cerebral. (N) Núcleo; (➔) Poros nucleares; (M) - Mitocondrias de matriz electronlúcida y aumento de volumen; (►) Retículo endoplásmico granular; (◊) Cuerpos densos intracitoplásmicos; (V) Vacuolas, (17,000x).
- FIG. 7 Micrografía electrónica de una célula piramidal. (N) Núcleo; (reg) Retículo endoplásmico granular con ribosomas unidos a superficie; (➔) Mitocondrias neuronales y de (t) Terminales nerviosas (►), con disolución de parte del material de la matriz y condensación de las crestas; (D) Dendrita; (nt) neurotúbulos en arreglo longitudinal; (*) Espacios vacíos en el parénquima cerebral semejantes a los de la figura 5, (16,300x).



CORTEZA CEREBRAL. SEGUNDO GRUPO EXPERIMENTAL

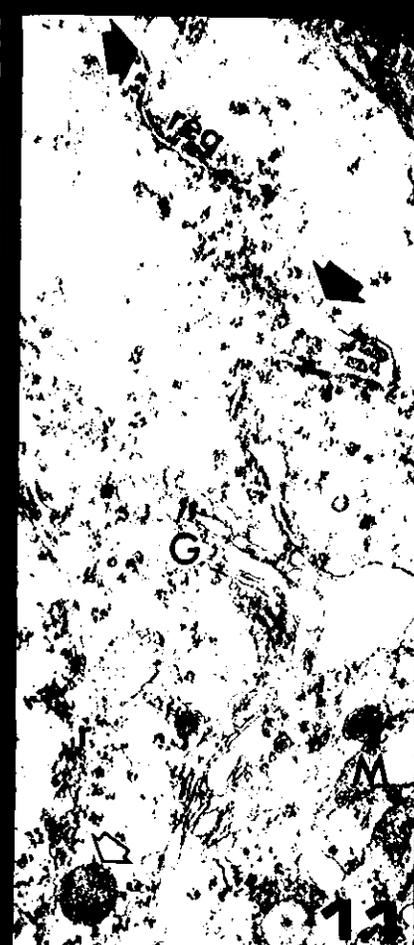
FIG. 8 Fotomicrografía de las capas profundas del área sensitivo-motora de la corteza cerebral con neuronas que muestran prolongaciones. El citoplasma presenta pequeños espacios junto a la cara interna de la membrana plasmática, así como una disolución aparente de sus elementos (▶). Algunas células neurogliales (g), presentan un espacio vacío perinuclear. El neuropilo revela pequeños espacios que lo hacen aparecer menos compacto (*). (600x).

FIG. 9 Fotomicrografía a mediana amplificación de las capas medias de la corteza cerebral que muestran pequeñas cavitaciones en la periferia del soma neuronal (▶), así como también en algunas de sus prolongaciones neuronales (►). El neuropilo de ésta región se observa con una pérdida en su compactación, por la formación de abundantes espacios irregulares (*), (650x).

FIG. 10 Micrografía electrónica de neuronas corticales donde se observan 2 núcleos (N), en la periferia de uno de ellos se aprecia una distensión del complejo de Golgi (G), así como distensión de las cisternas aplanadas del retículo endoplásmico granular con separación de sus ribosomas (dr). Las mitocondrias del citoplasma en ambas células presentan un aumento moderado de volumen, así como pérdida de la densidad en algunas partes de su matriz (→). Se observan espacios de tamaño variable en el citoplasma neuronal (*); (→) Límites desplazados de la membrana plasmática, (4,700x).

FIG. 11 Micrografía electrónica de una célula nerviosa que presenta ribosomas (r) unidos a la envoltura nuclear, disminución de la electrondensidad del pericarion con dilatación de los elementos del sistema vacuolar. (G) Aparato de Golgi; (reg) Retículo endoplásmico granular; éste último con degranulación de ribosomas (); (M) Mitocondrias hinchadas con marginación del material de la matriz; () Cuerpos densos intracitoplásmicos, (14,700x) .

FIG. 12 Micrografía electrónica del neuropilo cortical donde se encuentra parte de una prolongación dendrítica (D), con mitocondrias en corte longitudinal (). Están presentes vacuolas de tamaño variable en esta porción del tejido (*), tanto en la vecindad del trayecto dendrítico como en el resto del parénquima cerebral, donde pueden verse -- además mitocondrias aumentadas de volumen con una región central electronlúcida (), (5,200x) .



CORTEZA CEREBRAL. TERCER GRUPO EXPERIMENTAL

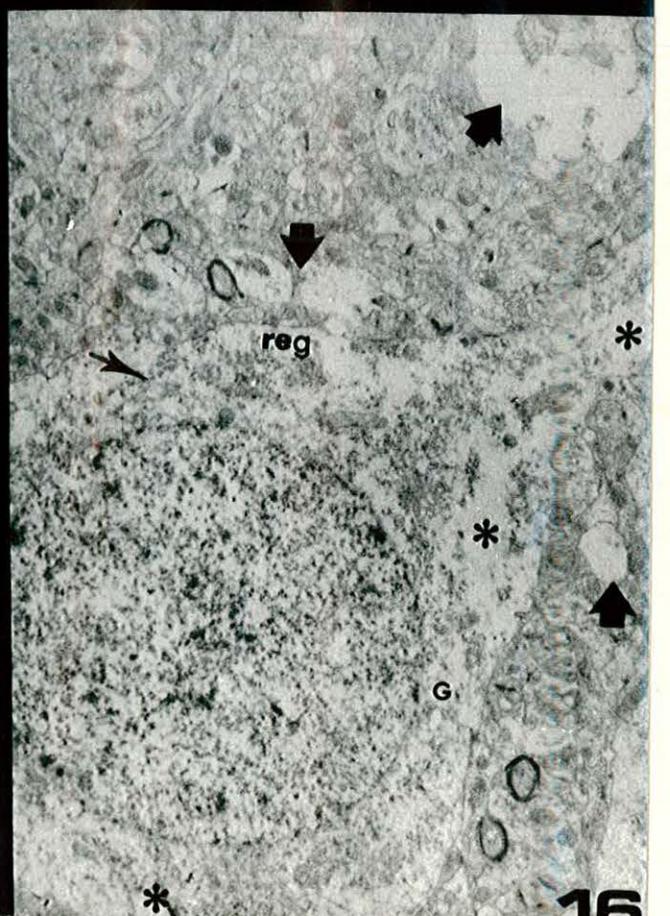
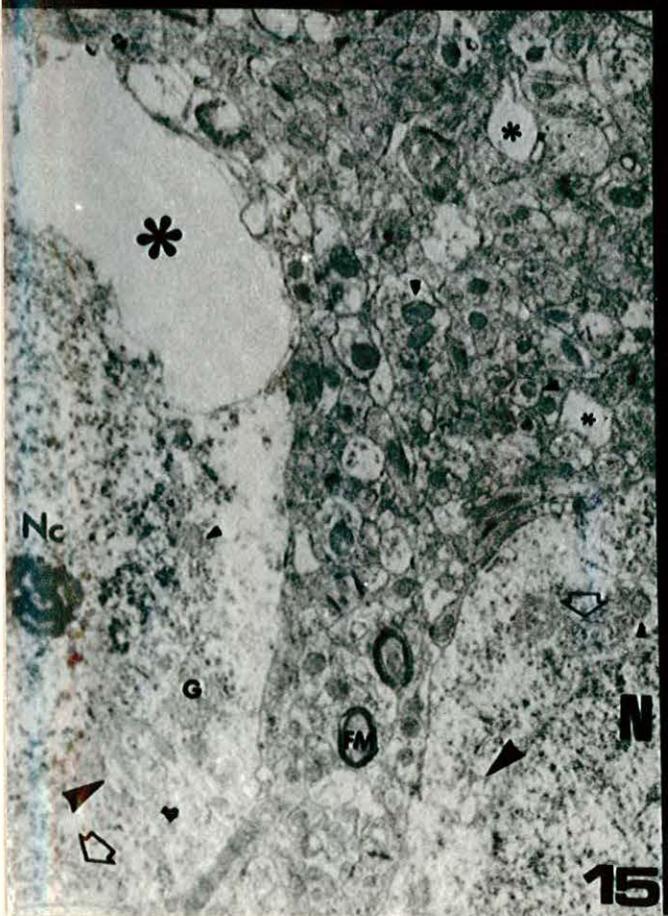
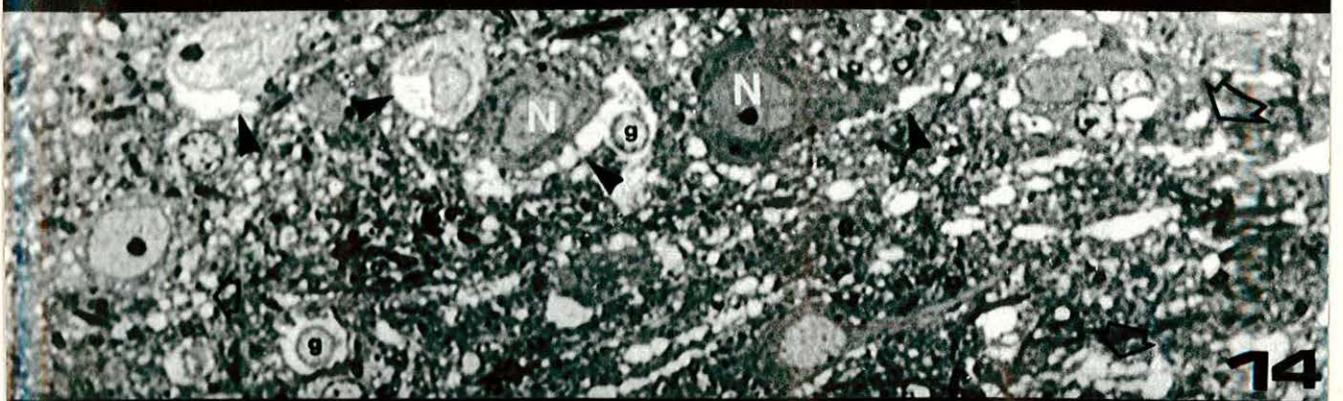
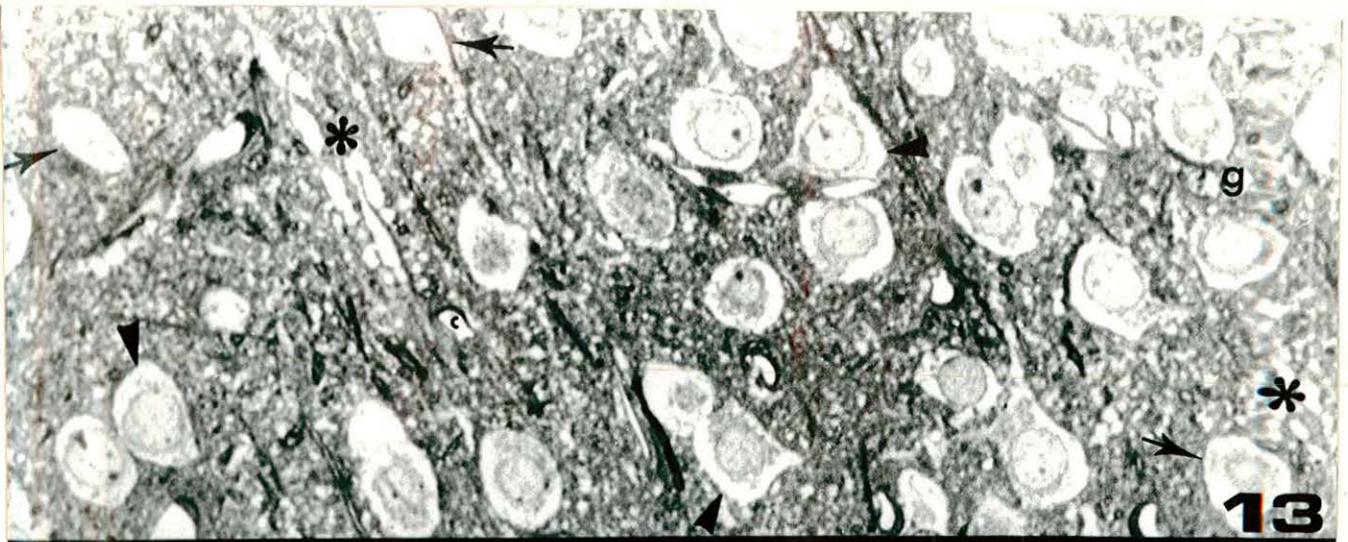
- FIG. 13 Fotomicrografía de neuronas corticales donde se observa disolución del material presente en el citoplasma (►), -- así como disgregación del neuropilo con la formación de espacios vacíos (*); (g) Células neurogliales; (c) Ca

pillar sanguíneo cerebral; (➔) Lísis neuronal, (800 x).

FIG. 14 Fotomicrografía de células nerviosas con alteraciones de la integridad del citoplasma (►), al igual que algunas células gliales (g). El mismo cambio está presente en toda la extensión del neuropilo regional (◁). Otras neuronas (N) muestran una afinidad tintorial basofílica aumentada en todas sus estructuras, (970 x).

FIG. 15 Micrografía electrónica de 2 células corticales. (N) Núcleo; Complejo de Golgi distendido (G) y (►) al igual que el retículo ergastoplásmico (◁) aunque de modo me nos aparente. Se observan numerosas mitocondrias tanto en el citoplasma de neuronas, como en los elementos del neuropilo cortical. Estas muestran un aumento ligero en la electrondensidad de su matriz (▶). Se aprecian vacuolas -- grandes en el citoplasma neuronal y de menos tamaño en el neuropilo (*); (FM) Fibra mielinizada; (Nc) Nucleolo, (9,700x).

FIG. 16 Micrografía electrónica de una neurona que presenta disgregación general del material citoplásmico, que también se observa en una de las prolongaciones de la célula (*). El complejo de Golgi (C) aparece distendido, al igual que el retículo endoplásmico granular (reg). Las mitocondrias se observaron electronlúcidas (➔). En el neuropilo se encontraron espacios de tamaño variable (►), (7,900x).

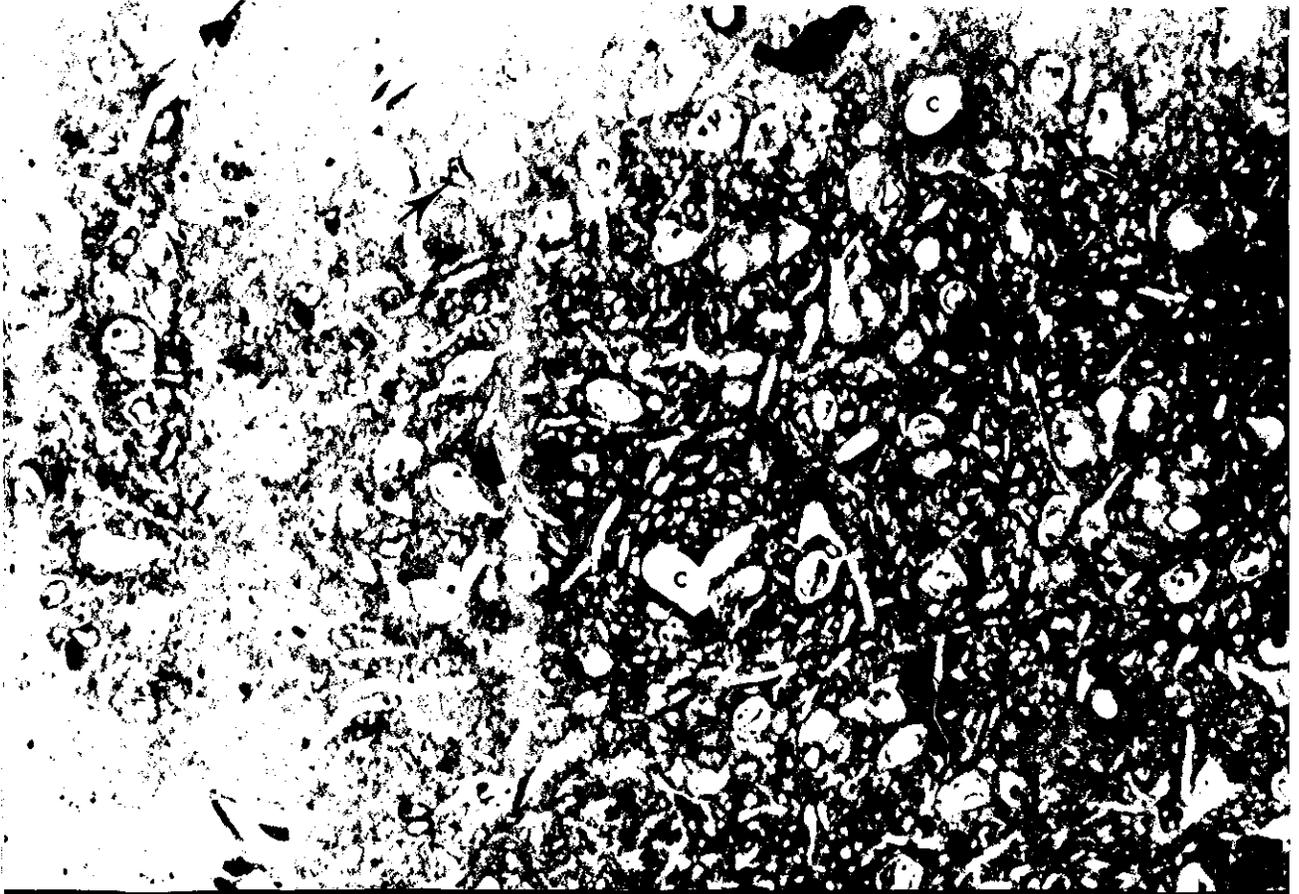


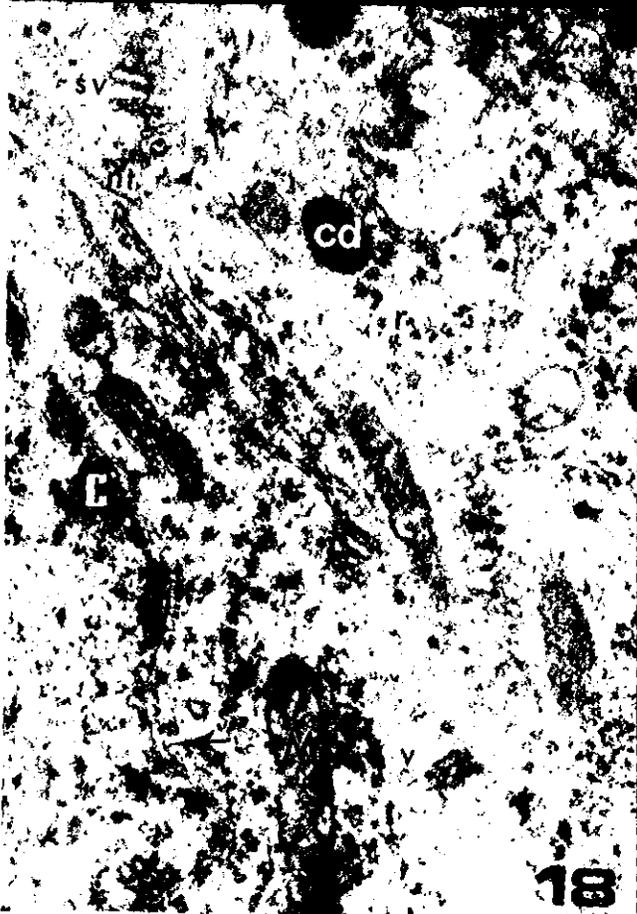
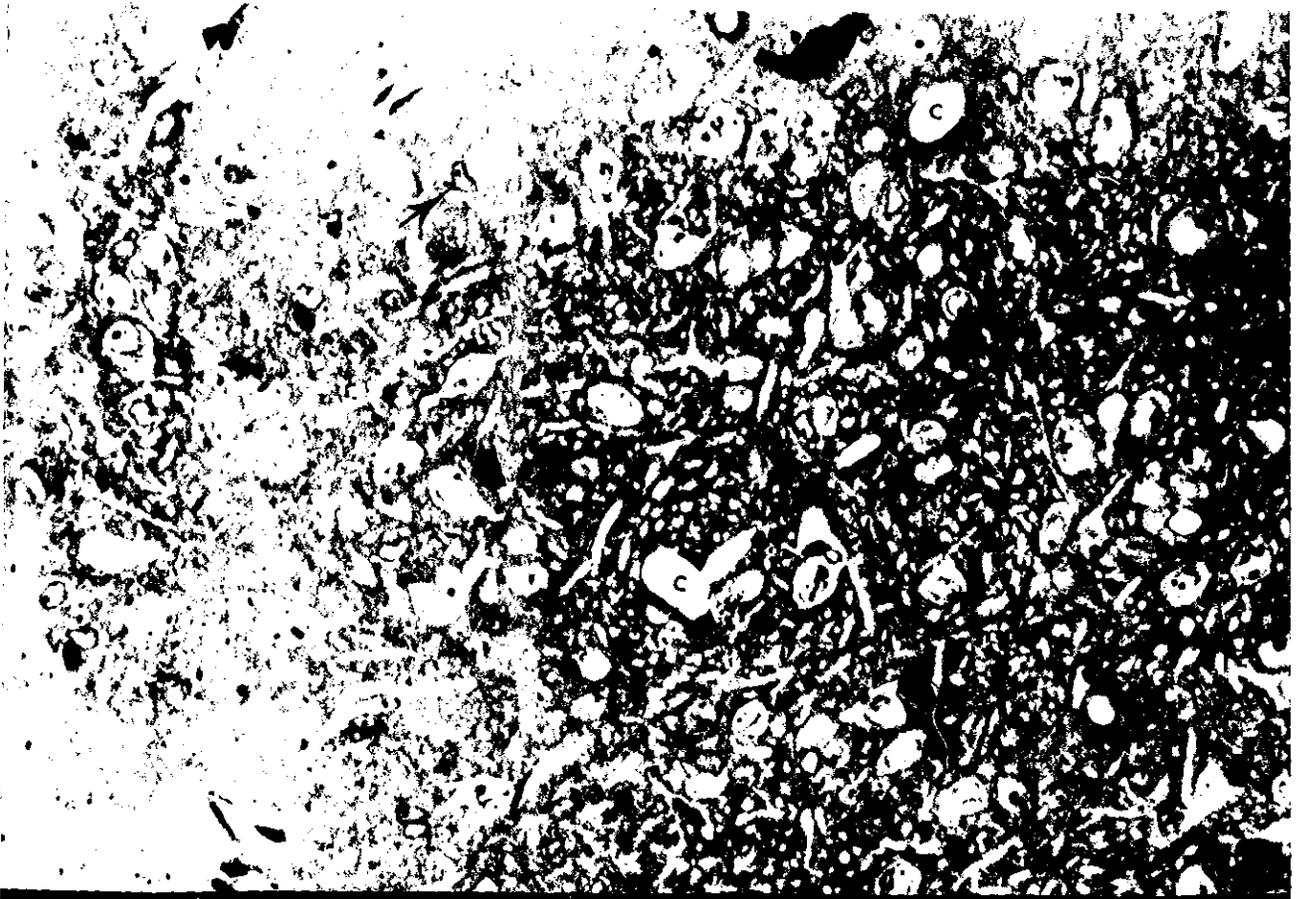
CABEZA DEL NUCLEO CAUDADO. GRUPO TESTIGO

FIG. 17 Fotomicrografía a baja amplificación de neuronas de la cabeza del núcleo caudado. () Neuronas; () Células gliales; (c) Capilar sanguíneo. El neuropilo muestra gran cantidad de prolongaciones nerviosas en diferentes planos de corte, (530x).

FIG. 18 Micrografía electrónica de una neurona del núcleo caudado que muestra en el núcleo arreglos regulares de cromatina condensada (C) de aspecto finamente granular; () - Cisterna perinuclear con sus láminas paralelas. En el pericarion se observan numerosas mitocondrias (M) en corte longitudinal, así como manojos de neurotúbulos (nt). Aparecen además pequeñas vesículas esféricas claras (v); - (r) rosetas de polisomas; (sv) elementos del sistema vacuolar; y (cd) cuerpos densos, (26,650x).

FIG. 19 Micrografía electrónica de una célula nerviosa del núcleo caudado donde se muestran las relaciones que guarda la membrana plasmática con el parénquima circundante. (N) Núcleo; () Neurotúbulos; (r) Rosetas de polisomas; - (v) Vesículas claras; (reg) Retículo endoplásmico granular; () Mitocondrias neuronales y del neuropilo con crestas bien definidas y electrondensidad moderada en la matriz. En el tejido perineuronal (Pn) se observan además algunas prolongaciones nerviosas con mitocondrias en su interior. () Sitios de contacto sináptico. En esta región del parénquima no existen espacios libres entre los diferentes elementos, (24,000x).



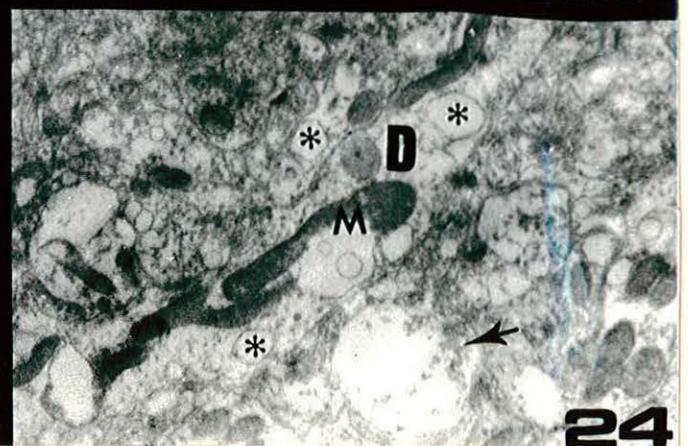
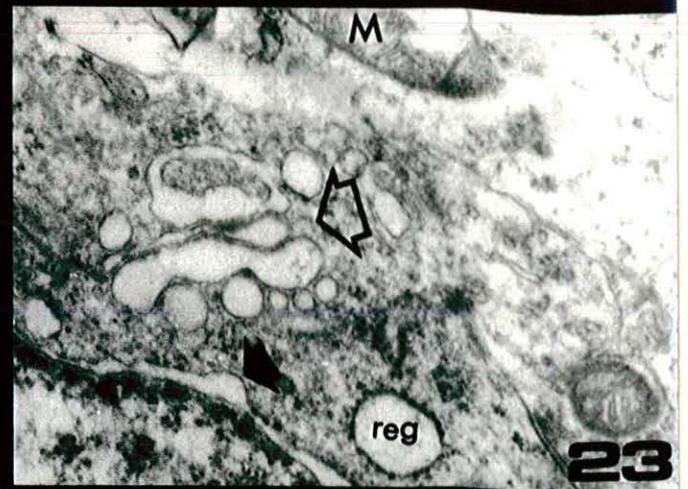
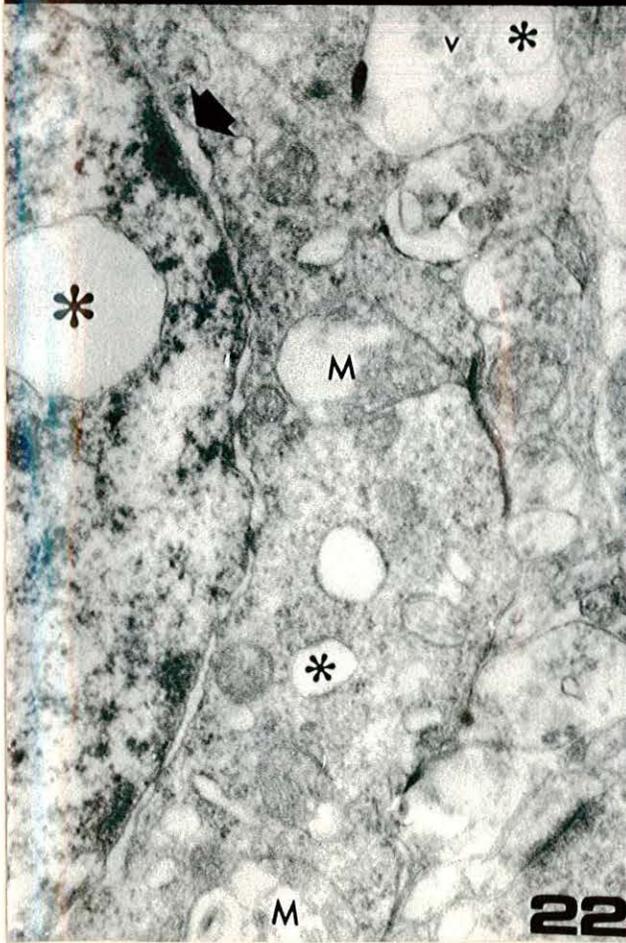
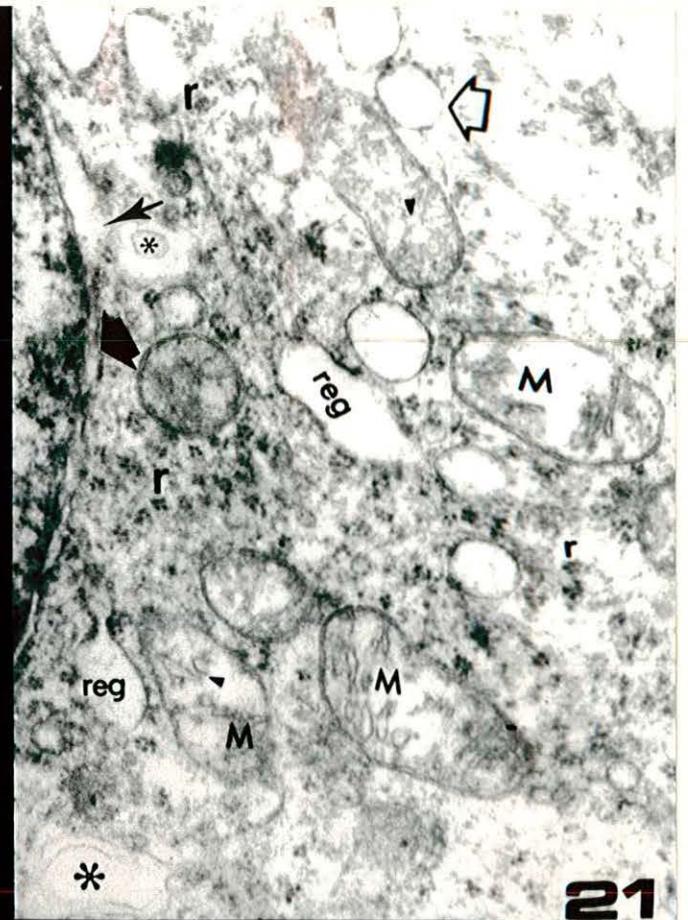
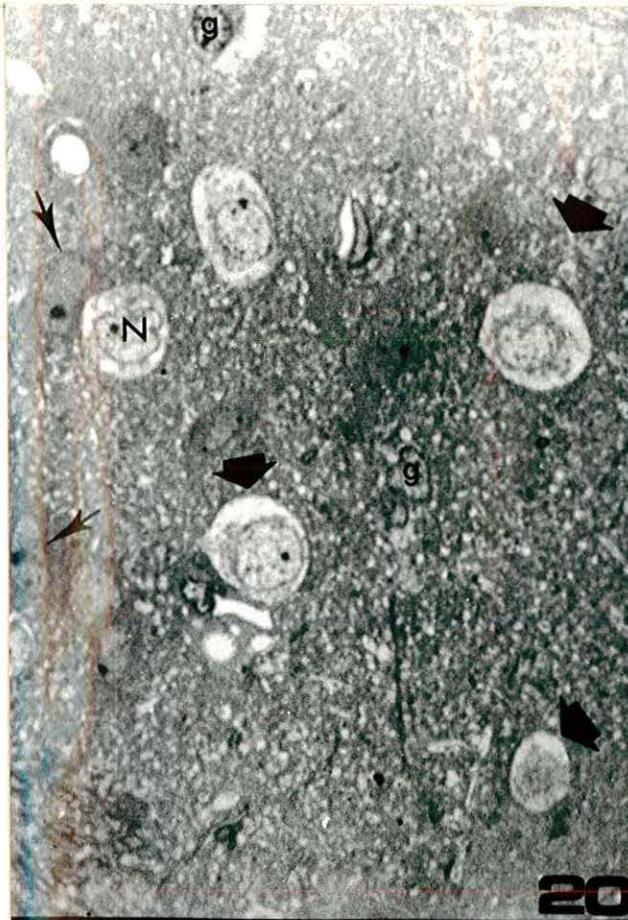


NUCLEO CAUDADO. PRIMER GRUPO EXPERIMENTAL

- FIG. 20 Fotomicrografía de neuronas con alteración en el citoplasma, el cual se encuentra aumentado en sus límites, así como con disgregación de su material (). Otras células nerviosas aparecen con basofilia aumentada y contracción del soma (); (g) Células gliales. El tejido completo se observa homogéneamente compacto, (1,000x) .
- FIG. 21 Micrografía electrónica donde puede verse la ruptura de la lámina externa de la cisterna perinuclear (), junto con dilatación de la misma (); (reg) Retículo endoplásmico granular con inicios de degranulación de ribosomas (); (M) mitocondrias hinchadas de matriz electrólúcida y desarreglo de sus crestas (). Pueden encontrarse numerosas rosetas de polisomas (r) en el citoplasma neuronal. Así como vacuolas (*), (34,000x) .
- FIG. 22 Imágen ultraestructural de una célula nerviosa del núcleo caudado con vacuolación del nucleoplasma (*), y dilatación de la envoltura nuclear (). En el citoplasma se aprecia un mayor grado de electrondensidad por condensación del mismo, así como cambios severos a nivel de mitocondrias (M) . Existen numerosas vacuolas de tamaño pequeño, al igual que en terminales nerviosas vecinas (*), donde se observan además vesículas claras (v), (26,000x) .
- FIG. 23 Micrografía electrónica de alteraciones en el sistema vacuolar citoplásmico de neuronas afectadas por morfina. () Cisterna perinuclear dilatada; (reg) Retículo endoplásmico granular muy distendido; () Complejo de Golgi con aumento de volúmen en cisternas y vesículas; (M) Mitocondria hinchada y con desarreglo de sus crestas, (27,000x) .

FIG. 24

Micrografía electrónica de una porción del parénquima de la cabeza del núcleo caudado donde se observa una prolongación dendrítica (D) de trayecto rectilíneo. (M) Mitocondrias con reciclamiento de membranas y formación de vesículas y cavitaciones extensas; (*) Vacuolación intradendrítica y del tejido adyacente; (→) Terminal nerviosa electronlúcida, dilatada y con disolución del material. Puede observarse que otras estructuras de ésta región no presentan alteraciones notables, (16,000x) .



NUCLEO CAUDADO. SEGUNDO GRUPO EXPERIMENTAL

FIG. 25 Fotomicrografía donde se aprecia el aspecto translúcido del citoplasma neuronal (), con distorsión de los límites de la membrana plasmática, disolución del material intracelular y formación de siluetas con restos celulares indefinidos (). También se encuentran neuronas disminuidas de tamaño con basofilia aumentada y retracción de la célula completa (). En el espacio intercelular se observa extracción de material (*). (g) Células gliales; (FM) Haz de fibras mielinizadas en corte longitudinal; (►) Marginación de cromatina, (847x) .

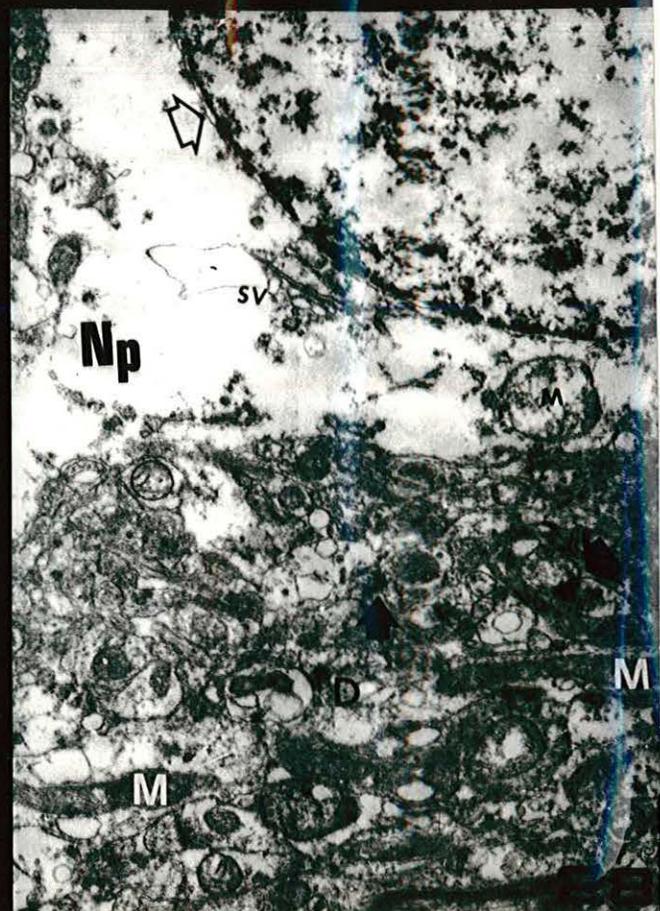
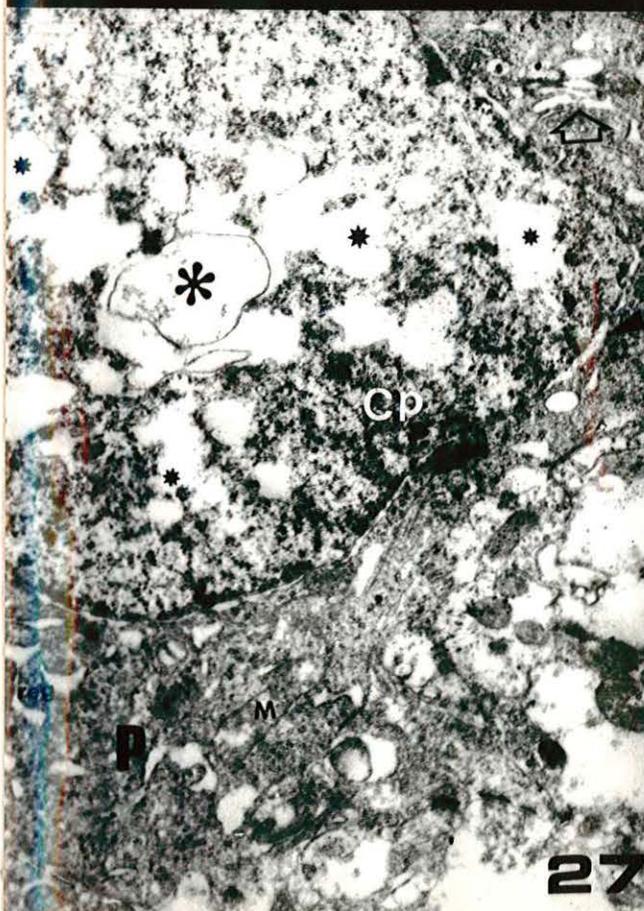
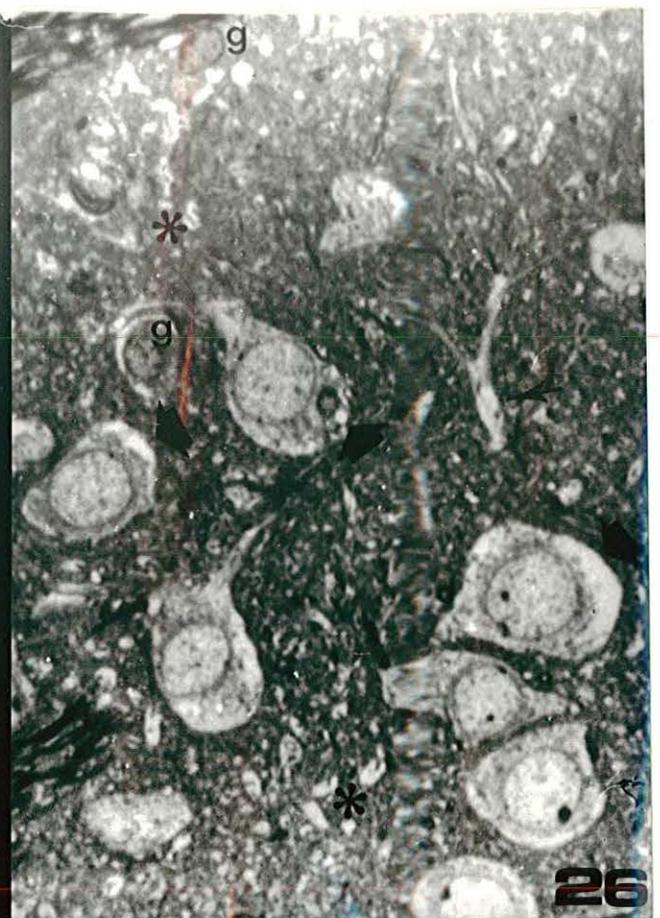
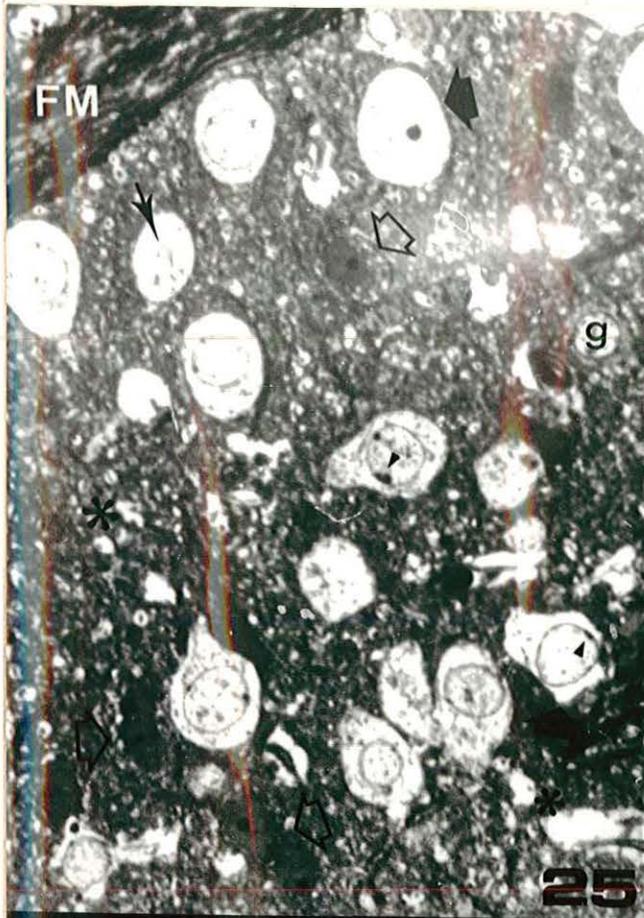
FIG. 26 A un aumento mayor que el de la figura 25 se muestra otra región del núcleo caudado con grados variables de lesión citoplásmica (). Estos también se manifiestan en las prolongaciones nerviosas presentes (); (g) Glia ; (*) Espacios vacíos discretos en el neuropilo, (970x) .

FIG. 27 Micrografía electrónica de una célula nerviosa del cuerpo estriado con extensa cavitación (*) y vacuolación intranuclear (*); (Cp) Condensación de cromatina periférica; (►) Dilatación de la cisterna perinuclear. Alrededor del núcleo deformado se encuentra una masa de mayor electron densidad que el resto de las estructuras, donde puede distinguirse la mayoría de los organelos intracitoplásmicos con severas alteraciones. (P) Pericarion; () Aparato de Golgi; (reg) Retículo endoplásmico granular; (M) Mitochondrias. El parénquima cercano a ésta neurona muestra dislaceración de sus elementos, (15,880x) .

FIG. 28

Micrografía electrónica de una neurona de la cabeza del núcleo caudado que muestra alteraciones citoplásmicas severas como respuesta a la administración de morfina. () Dilatación discreta de la cisterna perinuclear y disolución parcial de la cromatina . (Np) Citoplasma neuronal con pérdida de la membrana plasmática en tramos extensos y ausencia de material, aunque pueden verse algunos organelos aislados; (sv) Sistema vacuolar; (M) Mitochondria en corte transversal. A Diferencia de la figura 27, la región del pericarion en ésta imagen es altamente electronlúcida .

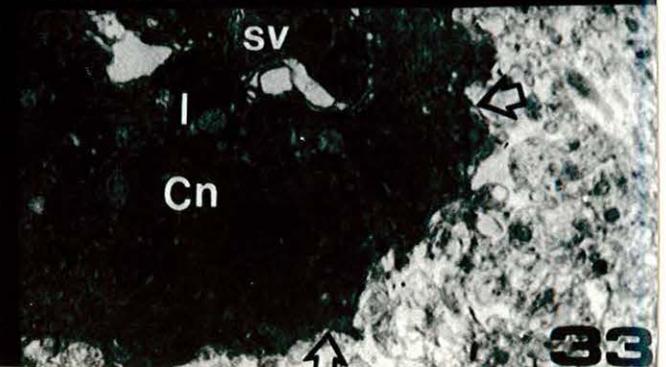
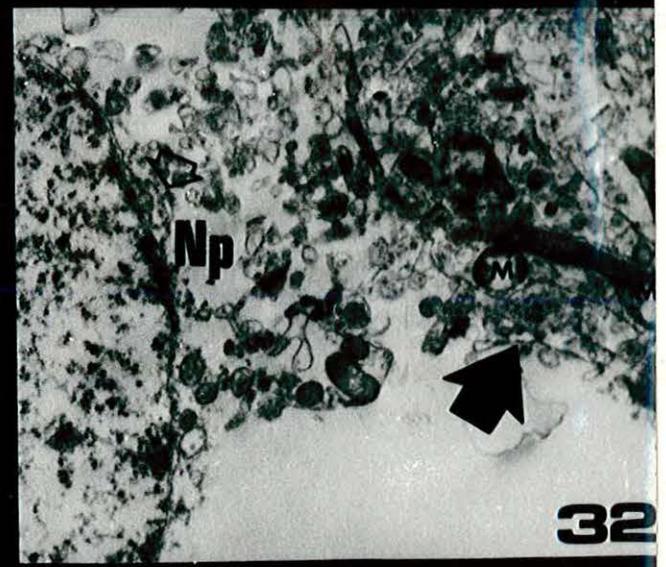
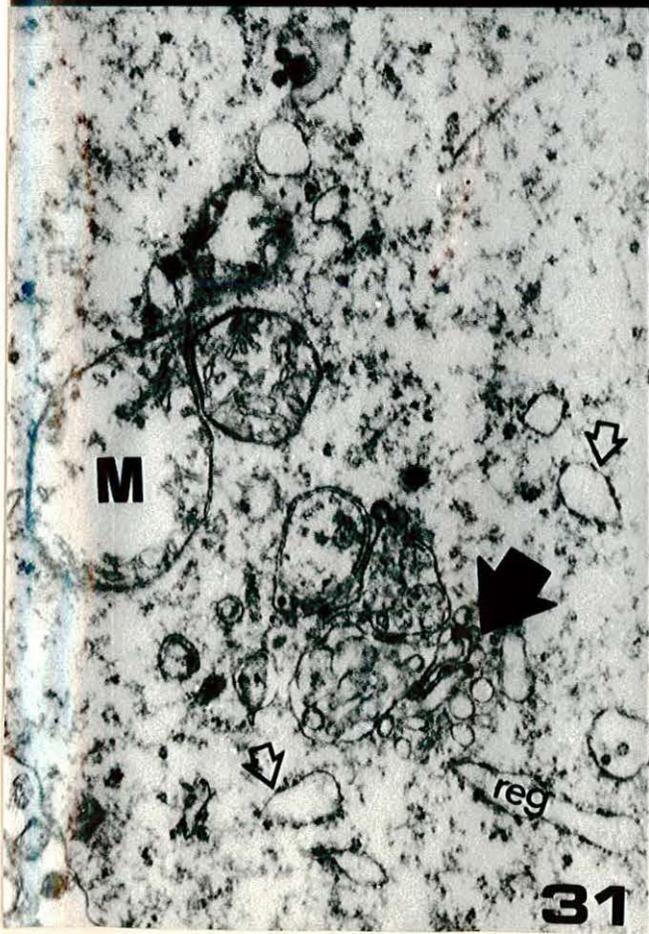
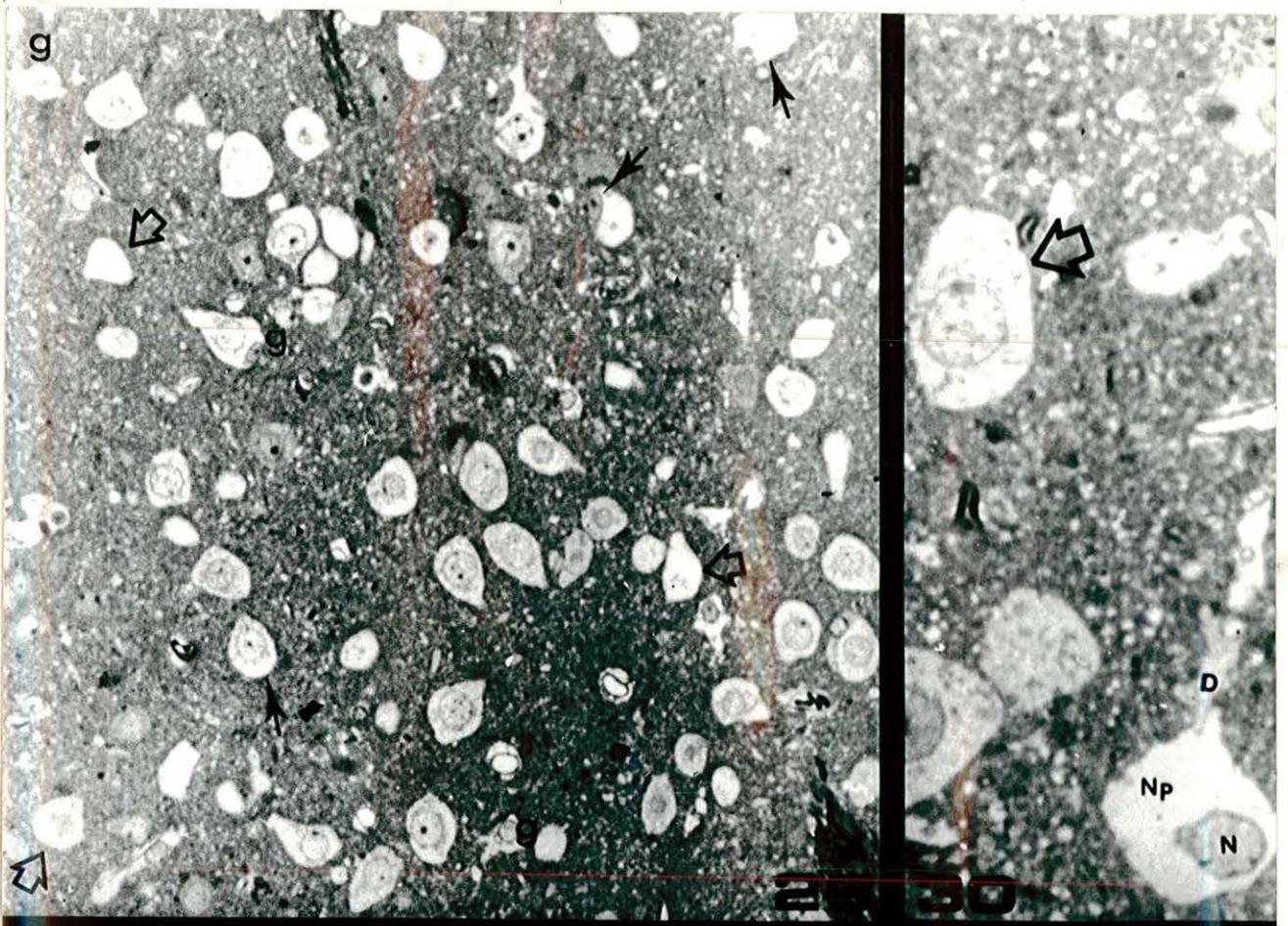
En la parte inferior puede distinguirse una dendrita con varicosidades (D) y mitocondrias (M) de apariencia normal. El resto del neuropilo muestra numerosas vesículas pequeñas, así como sitios de contacto sináptico con su electrodensidad característica (), (18,200x).



NUCLEO CAUDADO. TERCER GRUPO EXPERIMENTAL

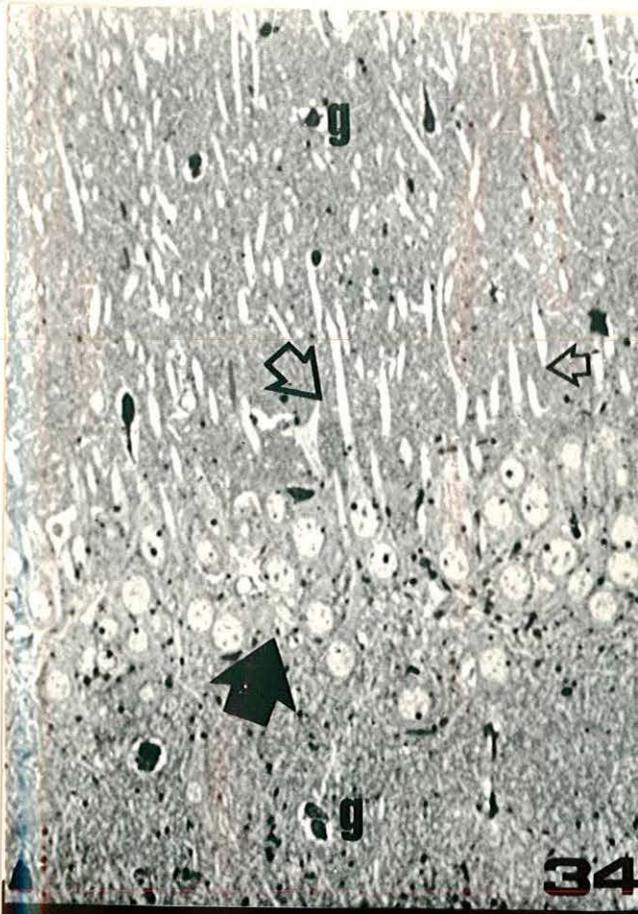
- FIG. 29 Fotomicrografía de una región extensa del núcleo caudado con numerosas neuronas que presentan diferentes grados de alteración. () Disolución completa del material intra citoplásmico; () Cavitaciones moderadas y extensas ; (g) Células neurogliales , (468x) .
- FIG. 30 Fotomicrografía a mayor aumento que muestra algunas neuronas de la región examinada en la figura anterior, donde se observa una coloración homogénea del núcleo y citoplasma - (), así como marginación del núcleo (N) hacia la periferia del soma y pérdida completa del contenido citoplásmico. (D) Dendritas con vacuolas de tamaño variable. (Np) Citoplasma neuronal, (1,250x) .
- FIG. 31 Micrografía electrónica de elementos del sistema vacuolar de neuronas que presentaron una dilatación severa. Degranulación del retículo endoplásmico rugoso (); Vesiculación del complejo de Golgi (); (M) Mitocondrias con matriz electrondensa y marginación de sus crestas; - (reg) Retículo endoplásmico granular, (23,300x) .
- FIG. 32 Micrografía electrónica de una neurona donde se observan evaginaciones de la cisterna perinuclear (). En el citoplasma neuronal (Np) aparecen restos vesiculados de elementos concentrados en una sola parte del mismo. (M) Mitocondrias, en corte longitudinal y transversal con dilatación de uno de sus extremos y electronlucidez local, (3,950x).

FIG. 33 Micrografía electrónica de baja amplificación que presenta una célula con necrosis (Cn), a pesar de que el material en esta neurona es muy homogéneo en su elevada electrondensidad aún pueden distinguirse cisternas del sistema vacuolar (sv); (l) Lisosomas. Los límites marginales de esta célula son muy irregulares debido a la retracción de la misma (). El parénquima circundante aparece con una densidad moderada a los electrones y cambios en su organización, (3,000x) .

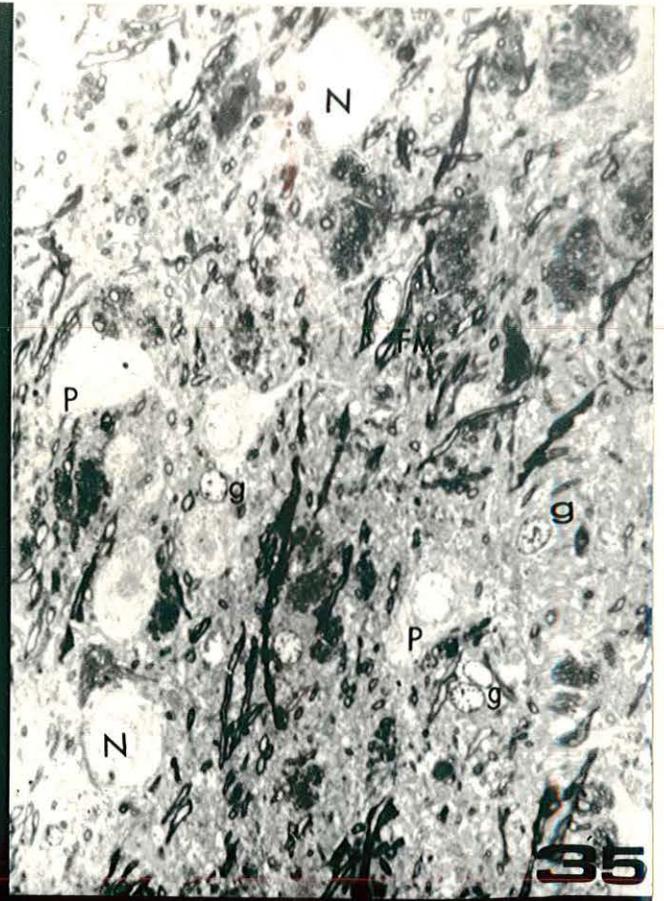


HIPOCAMPO. GRUPO TESTIGO

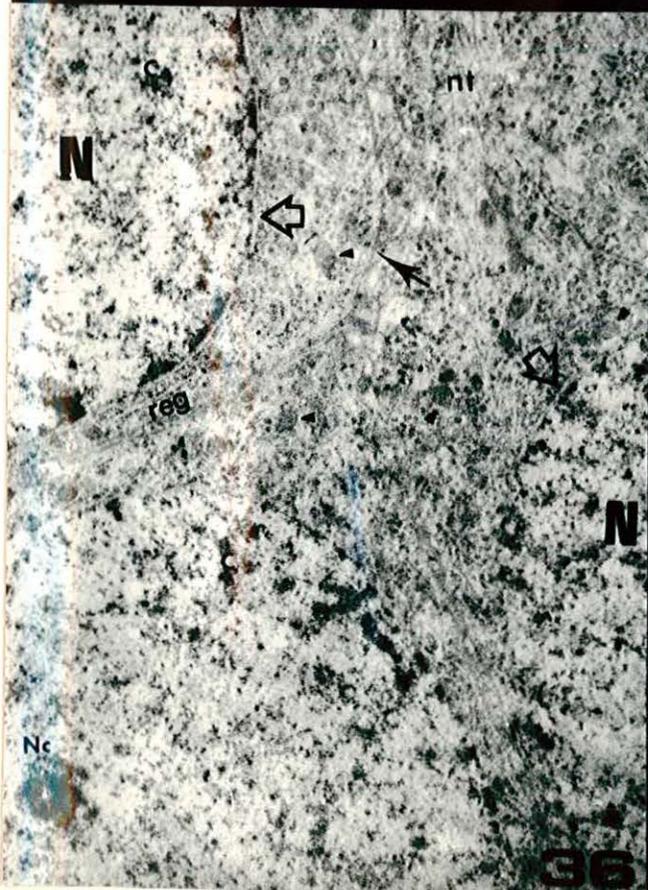
- FIG. 34 Fotomicrografía a mediana amplificación de la capa de células granulares del hipocampo (), que presentan sus proyecciones dendríticas () claramente definidas a través del parénquima. El soma aparece con un núcleo prominente que muestra uno o dos nucleolos. También pueden verse algunos núcleos de células de neuroglia (g), ---- (556x).
- FIG. 35 Fotomicrografía de una región rostral de la cabeza del hipocampo donde pasan numerosos tractos de fibras mielinizadas (FM); (N) Núcleo; (P) Pericarion; (g) Células gliales. Todas las estructuras muestran un aspecto normal, (700x).
- FIG. 36 Micrografía electrónica de la región de células granulares del hipocampo. (N) Núcleos limitados por la cisterna perinuclear (); (c) Arreglo de cromatina condensada; (Nc) Nucleolo. El espacio intercelular es escaso. - () Mitocondrias; (reg) Retículo ergastoplásmico; - () Membrana plasmática; (nt) Neurotúbulos, -- (22,500x).
- FIG. 37 Micrografía electrónica de células de hipocampo que muestran a mayor amplificación ribosomas (r) libres y unidos a membranas del retículo endoplásmico. (N) Núcleo; (M) Mitocondrias en diferentes planos de corte; (nt) haces de neurotúbulos, (29,400x).



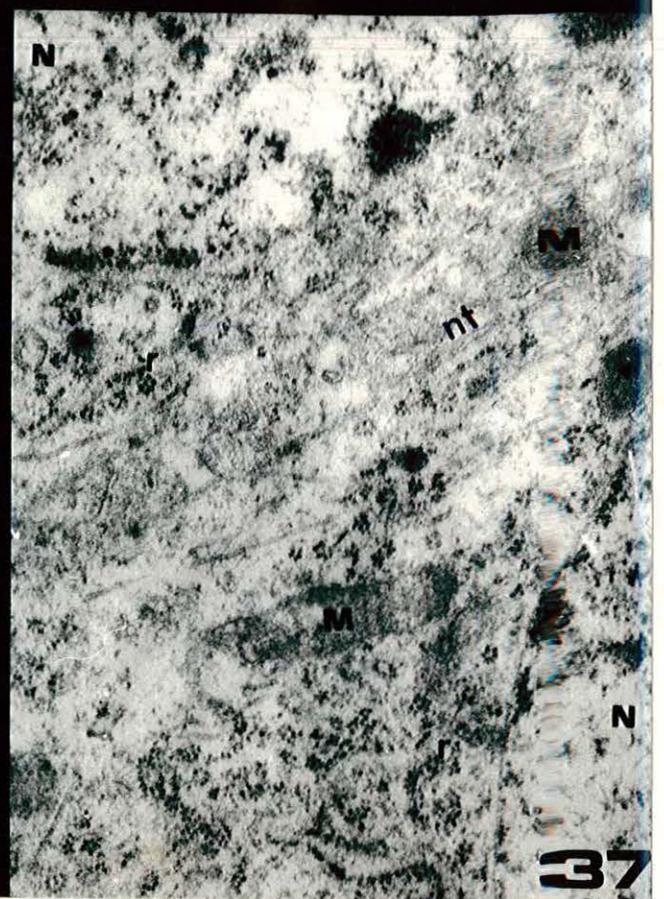
34



35



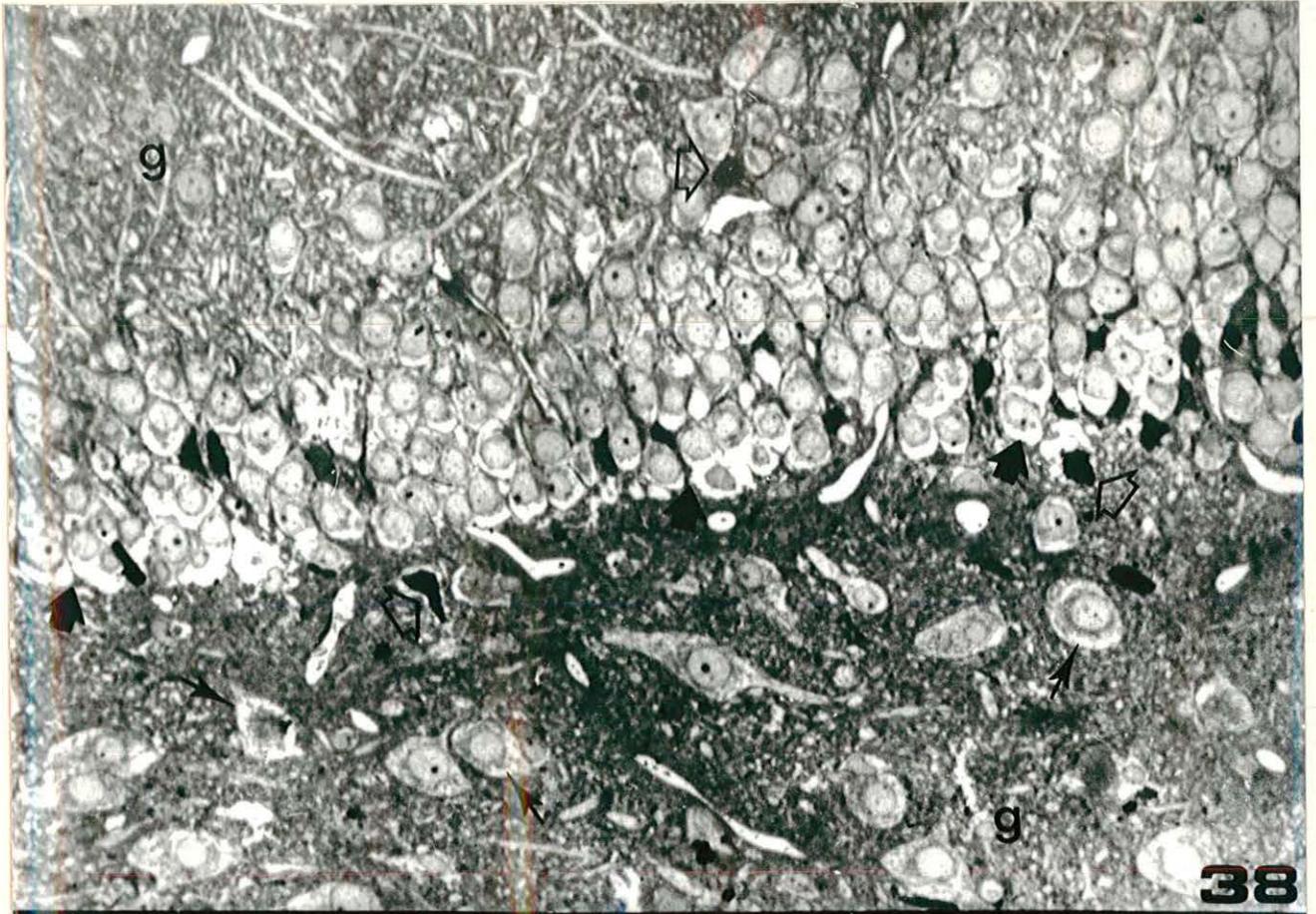
36



37

HIPOCAMPO. PRIMER GRUPO EXPERIMENTAL

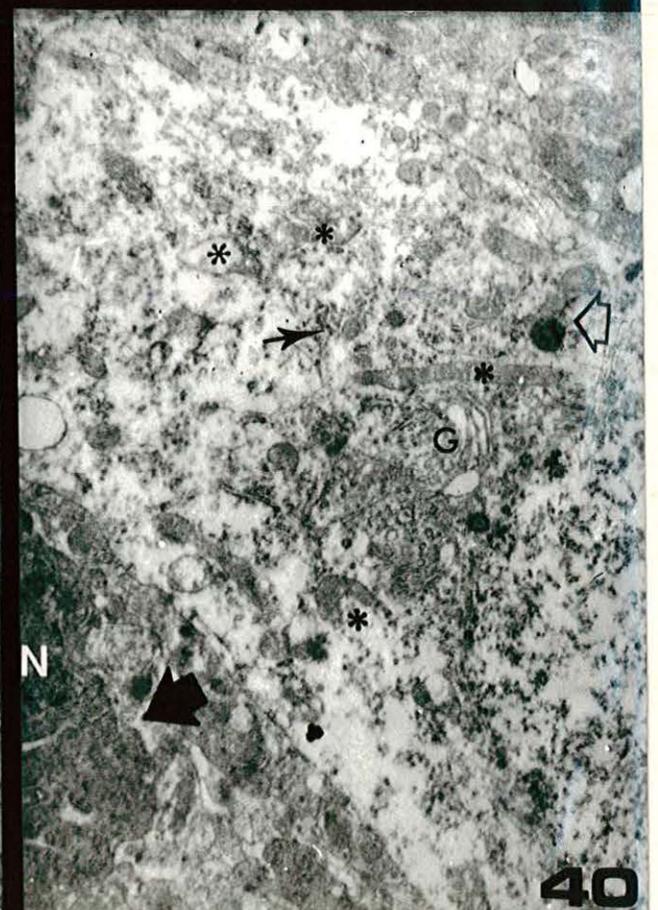
- FIG. 38 Fotomicrografía de la región de células granulares () donde se observa la formación de espacios y disgregación del material intracitoplásmico al igual que en las células polimórficas cercanas (). Se pueden observar células con basofilia marcada y retracción del soma (), en el resto del tejido las alteraciones son menos aparentes. (g) Células gliales, (446x) .
- FIG. 39 Micrografía electrónica de células nerviosas que presentan dilatación de los límites del pericarion (), espacios vacíos periféricos y agrupamiento de organelos. (N) Núcleo; (reg) Retículo endoplásmico granular de aspecto normal. En estas neuronas, la mayoría de las mitocondrias se encuentran afectadas por la formación de ampollas dilatadas (*); el espacio intercelular no revela grandes alteraciones, (11,000x) .
- FIG. 40 Imágen ultraestructural de dos células del hipocampo con diferentes formas de alteraciones. En la parte inferior izquierda se puede ver una figura altamente electrodensa () con homogenización del material que la compone, y pueden distinguirse restos del núcleo (N). El resto de la micrografía presenta una célula donde es posible definir claramente la presencia de mitocondrias (*), algunas de las cuales revelan alteraciones de la matriz . El retículo ergastoplásmico se encuentra disperso en diferentes sitios con ribosomas unidos a su superficie () ; (G) Complejo de Golgi distendido; () Lisosomas. Además de lo anterior, existen algunas vacuolas, (12,200x) .



38



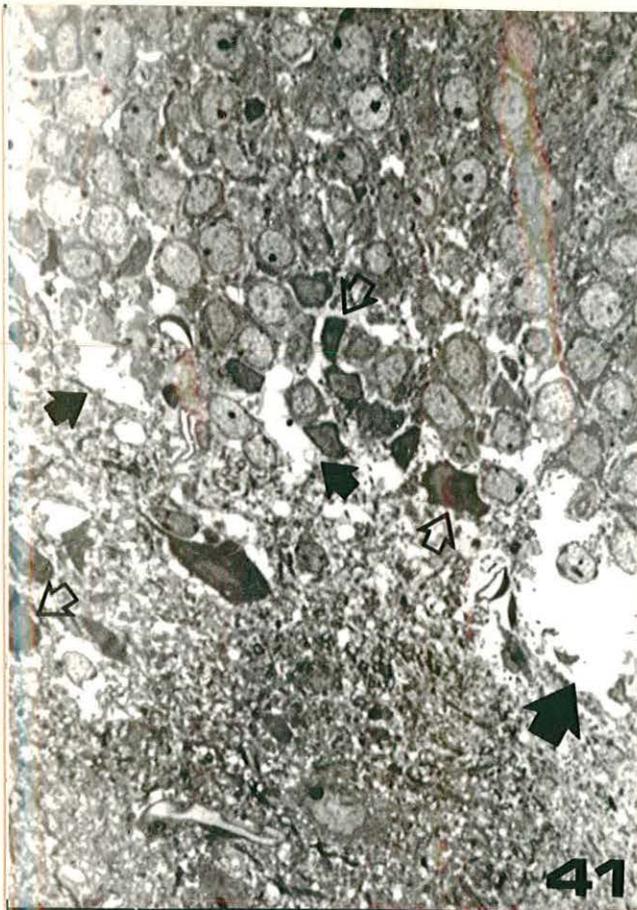
39



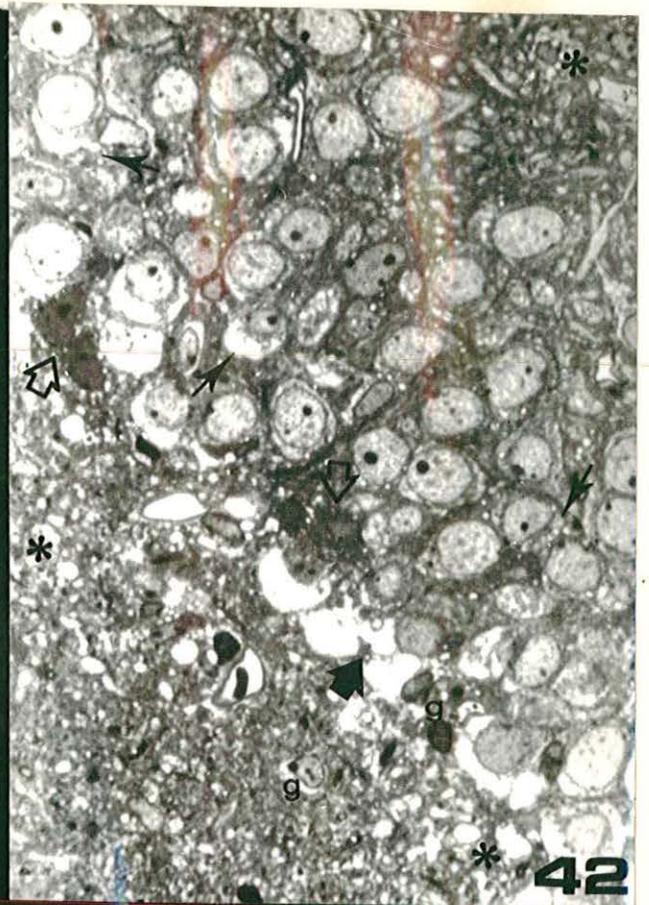
40

HIPOCAMPO. SEGUNDO GRUPO EXPERIMENTAL

- FIG. 41 Fotomicrografía de células granulares del hipocampo () que presentan dislaceración aparente del material citoplásmico, así como del espacio intercelular circundante; () Neuronas con basofilia elevada y deformidad de su contorno, (615x) .
- FIG. 42 Fotomicrografía de la misma región que muestra con mayor detalle los cambios vacuolares intracitoplásmicos () así como las figuras neuronales de mayor densidad (); (*) Espacios vacíos pequeños presentes en todo el parénquima; (g) Células gliales que muestran una alteración semejante a la que se encontró en las neuronas, (740x) .
- FIG. 43 Micrografía electrónica de una célula hipocampal. (C) - Cromatina nuclear con arreglo finamente granular; () Dilatación de la cisterna perinuclear; (li) Lisosomas primarios y secundarios; (reg) Retículo endoplásmico granular condensado y con pérdida de ribosomas. El citoplasma neuronal está severamente afectado por la disgregación, formación de vesículas y compactación final de sus elementos, (13,000x) .
- FIG. 44 Micrografía electrónica de una neurona con alteraciones severas representadas por agrupamiento marginal de cromatina nuclear (C); (N) Núcleo; (G) Complejo de Golgi dilatado; (*) Formación de vacuolas extensas y espacios vacíos en el pericarion; () Límites de la membrana plasmática; (F) Fibra nerviosa; (M) Mitocondrias y arreglos neurotubulares de aspecto normal, (16,400) .



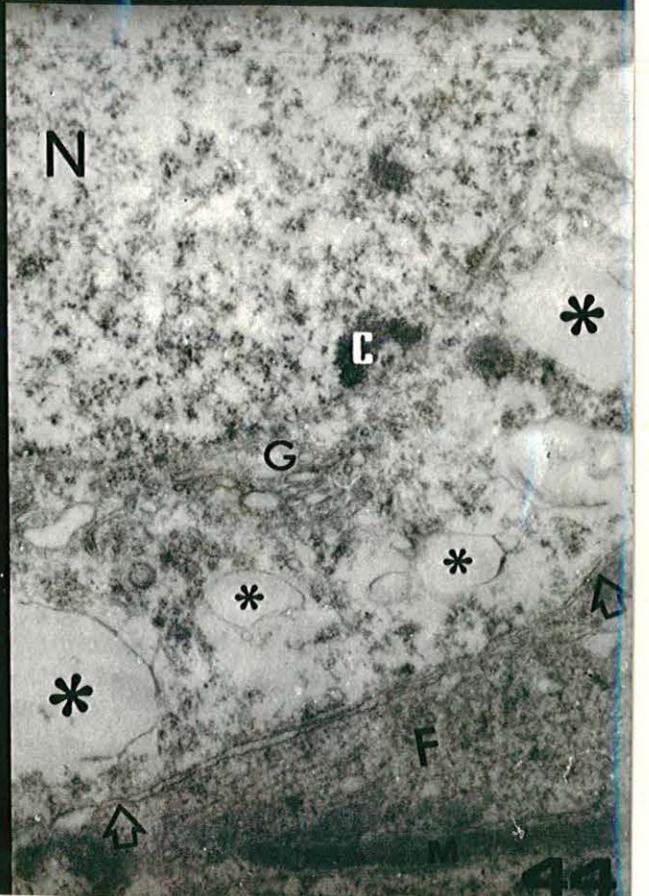
41



42



43



44

HIPOCAMPO. TERCER GRUPO EXPERIMENTAL

- FIG. 45 En ésta fotomicrografía se muestran diferentes regiones - del hipocampo de ratas con distintas alteraciones de la ca pa molecular (Cm), ya que se observan espacios vacios am plios con dislaceración de la trama normal de fibras ner - viosas del parénquima, estos cambios son más aparentes en la capa granular () que se observa depoblada de neuro - nas. La capa de células multiformes () se encuentra - menos afectada. Las células gliales (g) de las diferen - tes áreas también muestran la misma alteración. Algunas - neuronas revelan destrucción completa de su citoplasma - (), (309x).
- FIG. 46 A mayor amplificación en el microscópio de luz puede verse el conjunto de células granulares donde se aprecian diferen - tes fases de evolución del daño celular (), ya que en algunos casos no fué posible definir el núcleo ni el resto de las estructuras intracelulares por haber ocurrido la des - trucción completa de las mismas, (745x).
- FIG. 47 Micrografía electrónica de una neurona que presenta vacuola - ción extensa del citoplasma (*), junto con dilatación - del retículo ergastoplásmico (reg); (M) Mitochondrias. (N) Núcleo. En toda ésta zona está disminuida la densidad a los electrones, (12,700x).
- FIG. 48 La figura corresponde a la inágen ultraestructural de una neurona que muestra su núcleo (N) alargado, con dilata - ción de las mitocondrias (M) presentes en el citoplasma - que aparece condensado. (G) Complejo de Golgi. Pueden - distinguirse vacuolas en mayor número que las observadas - en la figura 47 . En el neuropilo se formaron espacios va - ciosa extensos (*), (10,500x).

FIG. 49

Micrografía electrónica de una célula granular del hipocampo con ruptura de la membrana plasmática y expulsión de organelos, que en general se encuentran afectados por una severa distensión. (G) Complejo de Golgi; (reg) Retículo-endoplásmico granular; () Mitocondria. El núcleo (N) muestra distensión de su cisterna perinuclear; (FM) Fibra mielinizada; () Sitios de contacto sináptico; - (*) Grandes espacios vacíos perineuronales, (13,200x).

