



EFECTOS QUE PRODUCE LA INGESTA CRONICA
DE ETANOL ANTES Y DURANTE LA GESTACION
SOBRE LOS CENTROS DE OSIFICACION DE
LA CAPSULA OTICA EN LA RATA RECIEN NACIDA

TESIS
QUE EN OPCION AL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA

PRESENTA:

M.C.P. NORBERTO LOPEZ SERNA
ORIGINARIO DE CONGR. ZARAGOZA, TAMAULIPAS

MONTERREY, N.L. FEBRERO DE 1992

Doc. Med.

3-Mzo-92

LOPEZ SERNA, NOR

TD
RG580
.A46
L6
1992
c.1



1080125974

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON
FACULTAD DE MEDICINA

DIRECTOR: Dr. med. ALFREDO PIÑEYRO LOPEZ

EFFECTOS QUE PRODUCE LA INGESTA CRONICA DE ETANOL ANTES Y
DURANTE LA GESTACION SOBRE LOS CENTROS DE OSIFICACION DE
LA CAPSULA OTICA EN LA RATA RECIEN NACIDA

TESIS QUE EN OPCION AL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA PRESENTA:

M.C.P. NORBERTO LOPEZ SERNA

ORIGINARIO DE CONGR. ZARAGOZA, TAMAULIPAS

Asesor Dr. med. Guadalupe Arredondo de Arreola

Co Asesor Dr. med. Francisco Hernández Batres

MONTERREY, N.L., FEBRERO DE 1992

TD

RG 580

. A46

LC

1992



Aceptada por la H. Comisión Doctoral de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León e impresa con la autorización de la Sub-Dirección de Estudios de Post-Grado de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León el

3 de Marzo de 1992.



SUB-DIRECCION DE INVESTIGACION
Y ESTUDIOS DE POST-GRADO

Presidente: *G. Arredondo de Arreola*
Dr. med. Guadalupe Arredondo de Arreola

Secretario: *[Signature]*
Dr. med. Oscar de la Garza Castro

Primer Vocal: *[Signature]*
Dr. med. Francisco Hernández Batres

Segundo Vocal: *[Signature]*
Ph. D. Linda Elsa Muñoz Espinoza

Tercer Vocal: *[Signature]*
Dr. med. Ramiro Montemayor Martínez

INDICE

	Página
I. INTRODUCCION.....	1
II. ANTECEDENTES EMBRIOLOGICOS.....	4
III. HIPOTESIS.....	5
IV. OBJETIVOS.....	5
V. MATERIAL Y METODOS.....	6
VI. RESULTADOS.....	9
VII. DISCUSION.....	13
VIII. CONCLUSIONES.....	17
IX. BIBLIOGRAFIA.....	18
X. TABLAS.....	23
XI. FIGURAS.....	29
CURRICULUM VITAE	
AGRADECIMIENTOS	

I. INTRODUCCION

Los efectos adversos ocasionados por el alcoholismo materno antes y durante la gestación se han asociado con serios problemas en el desarrollo fetal observados desde la antigüedad (1). Sullivan en 1899 fue el primero en reportar los efectos del alcoholismo materno durante la gestación, observando una frecuencia alta de muerte fetal temprana así como un aumento de la mortalidad perinatal y de epilepsia en recién nacidos (2).

El alcoholismo se ha definido, de acuerdo a la Asociación Americana de Psiquiatría en su Manual Diagnóstico y Estadístico de Enfermedades Mentales (1968) como una dependencia patológica del etanol (3), utilizándose diversos criterios para el diagnóstico de esta enfermedad. Ouellete y cols. en su estudio de 633 mujeres embarazadas, consideraron tres grupos: las fuertes bebedoras, aquellas con un consumo diario de 45ml. o más de etanol absoluto. Las bebedoras moderadas, las que tenían un consumo más de una vez en un mes sin sobrepasar los 45ml. y las ocasionales quienes no bebían en más de una ocasión ni más de 45 ml. (4).

El alcohol es un teratógeno que produce trastornos sistémicos como retraso en el desarrollo, anomalías faciales como microftalmia, hipertelorismo e hirsutismo en la cara; defectos en los miembros, deficiencia en el crecimiento pre y post natal así como bajo peso al nacer (5,6). Estas características se agruparon como el síndrome de alcohol fetal (FAS) por Jones y colaboradores en 1973 (7). Su incidencia se ha reportado en 1.9 por cada mil nacidos vivos, variando esto considerablemente según el sitio de estudio, así como el nivel socioeconómico de la población estudiada (8).

Se ha sugerido que el alcohol es el principal factor responsable del síndrome de alcohol fetal, sin embargo, el acetaldehído producto del metabolismo del alcohol también produce efectos citotóxicos, mutagénicos y teratógenos (9, 10).

Se ha relacionado al etanol como un agente etiológico productor de defectos del tubo neural como microcefalia, alteración muy frecuente en el síndrome de alcohol fetal (11), así como anencefalia, mielomeningocele e hidrocefalia; esta última detectada en los casos de Clarren (12). Sulik en su estudio, en un modelo de ratón situó dichos defectos a los siete días de la gestación del ratón, etapa en que ocurre la gastrulación y la extrapola a la tercera semana del desarrollo del humano (13).

Spiegel reporta anomalías músculoesqueléticas observadas en ratas

ratones y humanos (14). Los efectos tóxicos no solo se manifiestan como malformaciones óseas sino también en el retraso de la osificación. Aliverti sugiere que hay ciertas áreas del esqueleto particularmente sensibles durante el proceso de la osificación observándose retardo en la osificación de la tibia y del radio. También disminuye la densidad ósea y el volumen de hueso trabecular (15, 16).

Padmanabhan ha reportado craneosquisis, anomalías de los cuerpos vertebrales, costillas y esternón, así como alteraciones en los centros de osificación de la base del cráneo, encontrando un caso de alteración en la osificación de los huesecillos del oído medio y un caso de ausencia del anillo timpánico (17). El oído y la mandíbula están también involucrados en algunos pacientes. La rotación posterior del hélix es común y ocasionalmente la formación deficiente de la concha, aunado a una mandíbula pequeña al nacimiento (8).

Además de los múltiples trastornos morfológicos, se han analizado las deficiencias que presenta el recién nacido con síndrome de alcohol fetal como retardo mental, característica esencial del síndrome, problemas del aprendizaje y de atención, mencionándose hiperacusia, temblor corporal y posición atípica de la cabeza con orientación hacia la izquierda. Considerando que Clarren encontró alteraciones en la constitución de las leptomeninges en autopsias de niños con este diagnóstico (18) y que los conductos

semicirculares a través del conducto endolinfático tienen relación estrecha con dichas estructuras, es posible que las manifestaciones de temblor corporal y posición atípica de la cabeza que él reporta, sean debidas a una alteración de los conductos semicirculares, la cual podría ser subsecuente a la alteración de las leptomeninges. Los trastornos en la cápsula ótica por alteración en el proceso de osificación podrían así mismo repercutir negativamente sobre las estructuras contenidas, las cuales integran el laberinto membranoso.

El presente estudio tiene por objeto analizar el proceso normal de osificación de la cápsula ótica de la rata recién nacida y las posibles alteraciones que sobre este proceso produzca la ingesta crónica de etanol por la madre.

II. ANTECEDENTES EMBRIOLOGICOS

La osificación de la cápsula ótica es de tipo endocondral. En la rata Sprague Dawley la osificación se inicia al décimo octavo día de la gestación con la aparición del primer centro de osificación situado en la base de la ampolla del conducto semicircular externo. El segundo centro aparece a los 19 días bordeando la pared anterior del conducto coclear. El tercer centro se sitúa en la base de la ampolla del conducto semicircular superior y se presenta durante el vigésimo primer día (19) (Fig. 1, 2).

III. HIPOTESIS

Ho: La cantidad y dimensiones de los centros de osificación de la cápsula ótica en la rata recién nacida permanecen constantes con ingesta crónica materna de etanol o sin ingesta del mismo.

Hi: La cantidad y las dimensiones de los centros de osificación de la cápsula ótica en la rata recién nacida se alteran con la ingestión crónica de etanol por la madre.

IV. OBJETIVOS

1o. Determinar el número y tamaño de los centros de osificación presentes en la cápsula ótica de ratas recién nacidas de los grupos ad libitum e isocalóricos.

2o. Analizar los centros de osificación de la cápsula ótica de ratas recién nacidas cuyas madres fueron alcoholizadas durante la gestación.

3o. Comparar los hallazgos entre los lotes experimentales y ad libitum.

V. MATERIAL Y METODOS

El presente estudio es prospectivo, transversal, experimental de causa efecto. Se seleccionaron 60 ratas hembras Sprague-Dawley adultas jóvenes de dos meses de edad aproximadamente, con un peso de 200-250 gr., provenientes del Charles River Breeding Lab. mantenidas en un ambiente de temperatura y humedad controladas (23 grados centígrados) con períodos de luz oscuridad de 12/12 horas. Se hicieron 5 lotes de 12 ratas cada uno, revisando diariamente sus ciclos sexuales mediante toma de muestras para citologías vaginales teñidas con la técnica de Papanicolaou.

El alcohol se administró en el agua de bebida (20), recibiendo los grupos 1 y 3 durante una semana etanol al 10% v/v y alimentación con purina lab chow ad libitum, aumentando la concentración al 20% al inicio de la segunda semana de la administración del alcohol. Los grupos 2 y 4 fueron los controles isocalóricos de los grupos alcohólicos 1 y 3 respectivamente, sustituyendo con sacarosa las calorías proporcionadas por el alcohol. El grupo 5 se utilizó como control ad libitum recibiendo agua y purina lab chow ad libitum.

A partir de la tercera semana, en etapa de estro, se iniciaron los apareamientos, considerando la presencia del tapón mucoso

vaginal como día cero de la gestación. En el grupo 1 se mantuvo la concentración de etanol al 20% v/v en el agua de bebida, de igual forma que la concentración de sacarosa para su lote control. En el grupo 3 se cambió la concentración de etanol al 30% v/v el día de inicio de la gestación, lo mismo que para su lote isocalórico, (Tabla 1).

Diariamente se cuantificó el consumo de líquidos y alimento de cada rata así como la cantidad de calorías aportadas por el alcohol y el alimento. Se pesaron semanalmente y se sacrificaron a los 22 días de gestación, previa anestesia con éter. Las crías fueron pesadas y se midió su longitud cráneo-caudal, determinándose el sexo y previa anestesia con éter fueron sacrificadas. Se fijaron por perfusión a través del ventrículo izquierdo e inmersión con formol neutro al 10% y glutaraldehído al 6% diluido en una solución buffer de fosfatos dependiendo de la técnica histológica a seguir.

De la población total se seleccionó mediante tabla aleatoria un grupo de 100 productos (20 de cada lote) mitad machos y mitad hembras, cuyas cabezas se seccionaron a nivel cervical, realizándose un corte frontal a la mitad de la distancia entre el ojo y el pabellón auricular (Fig. 3) y un corte sagital, obteniendo los dos hemicráneos (Fig. 4), los cuales fueron procesados con la técnica de aclaramiento con hidróxido de potasio y teñidas con rojo de alizarina (21).

Posteriormente se analizaron y cuantificaron los centros de

osificación presentes en la cápsula ótica utilizando un microscopio estereoscópico. Se midió la longitud mayor de cada centro, empleando un micrómetro ocular, ajustándolo a la escala del micrómetro de objeto y al ojo del observador, utilizando el objetivo de 1x y un ocular de 10x (Fig. 5).

Se estudiaron cortes histológicos seriados de 50 piezas seleccionadas también mediante tabla aleatoria, de las cuales 40 fueron procesadas con la técnica histológica y fueron teñidas con hematoxilina y eosina. Otras 10 piezas fueron procesadas con la técnica para cortes semifinos y fueron teñidas con azul de tolouidina y pironina. Se midió la longitud mayor de la cápsula ótica revisando los cortes seriados tomándose como referencias los siguientes datos: la presencia de la ampolla del conducto semicircular superior, el nervio auditivo a nivel de su salida por el agujero auditivo interno y la presencia del martillo de acuerdo a la imagen que se observa en la figura 6. Se examinaron las laminillas siendo seleccionadas aquellas donde se encontró la longitud mayor utilizando para ello el microscopio estereoscópico.

El número de centros de osificación, así como su longitud fueron examinados estadísticamente mediante un análisis de varianza y comparaciones múltiples con el método de diferencias mínimas significativas de Fisher (Fisher's Least Significance Difference Method).

VI. RESULTADOS

El consumo total de kilocalorías en los grupos ad libitum e isocalórico fué semejante (29.7 Kcal. por día), disminuyendo a la mitad la cantidad de calorías aportadas por el alimento en los grupos tratados con etanol.

Los productos de los grupos alcohólicos fueron más pequeños en comparación con los grupos ad libitum e isocalóricos, con una longitud cráneo caudal y peso menores, mostrando el análisis de varianza un efecto estadísticamente significativo ($p < .0001$) mayor para el grupo alcoholizado al 30%, observándose además que no existe efecto de interacción entre el tratamiento (grupo) y el sexo de las recién nacidas respecto a la longitud cráneo caudal (Tabla 2, Fig. 7).

El análisis del material procesado con la técnica de aclaramiento y tinción con rojo de alizarina mostró que tanto el grupo ad libitum, como los grupos isocalóricos al 20% y al 30% presentaron los tres centros de osificación, localizados en los sitios correspondientes (Fig. 8) (19). Las ratas alcohólicas al 20% presentaron una alteración en la cantidad de centros de osificación: 15 presentaron los tres centros (Fig. 9), dos ratas tuvieron dos centros (C1, C2) (Fig. 10) y en tres de ellas se encontró solo uno, el centro número tres (Fig. 11). En el grupo alcoholizado al 30% ocho ratas presentaron los tres centros de

osificación y doce tuvieron solamente dos centros. En ambos grupos los centros presentes se observan de menor tamaño. En la tabla 3 se muestran los datos mencionados representados en porcentajes y en la figura 12, la frecuencia con que se presentaron uno, dos o los tres centros de osificación de los cinco grupos.

Para medir los centros de osificación en las piezas aclaradas, se tomó la longitud mayor de cada centro en milímetros y se cuantificaron por grupo. Los grupos ad libitum e isocalóricos, tuvieron sus diámetros mayores con correlaciones significativas entre sí. El centro uno y el dos con un coeficiente de correlación $r=.3670$ ($p=.0006$); el centro uno y tres con $r=.7497$ ($p<.0001$) y el centro dos con el tres con $r=.4559$ ($p<.0001$) (tabla 4).

En los grupos alcoholizados, el diámetro mayor del centro número uno, es significativamente más pequeño de lo normal en las hembras que en los machos, los cuales presentan centros de osificación similares a los otros grupos (Tabla 5, Fig. 13). El centro de osificación uno no estuvo presente en tres casos del grupo tratado con etanol a dosis del 20%.

Respecto al centro de osificación número dos de estos mismos grupos, fueron más pequeños que los de los grupos ad libitum e isocalóricos. Dicho centro estuvo ausente en tres casos del grupo alcohólico al 20% (Tabla 6, Fig. 14).

El centro de osificación tres estuvo ausente en un total de catorce casos; dos casos del grupo alcoholizado con dosis al 20% y doce casos del grupo alcoholizado al 30%. El tamaño del centro cuando está presente, no difiere entre hembras y machos del mismo grupo tratado, sin embargo, este centro de osificación es significativamente más pequeño en las ratas de madres alcoholizadas que en las pertenecientes a los grupos ad libitum e isocalóricos (Tabla 7, Fig. 15).

Para tratar de establecer la correlación entre los tres diferentes centros de osificación en los grupos alcoholizados al 30% y al 20%, se consideraron las piezas que presentaron los tres centros (8 ratas del grupo al 30% y 15 ratas del grupo al 20%). Como puede observarse en la tabla 8 que representa las matrices de correlación del grupo al 30%, los niveles de significancia son similares al valor de $p=0.05$ lo cual confirma para este grupo que la afirmación de no correlación es aceptable.

Para el grupo al 20%, la tabla 9 muestra que entre los centros 1 y 2 y entre el 2 y el 3 no se aprecia correlación estadísticamente significativa para estos dos pares de diámetros. No obstante, entre los diámetros 1 y 3 se dió una correlación de 0.5601 que es significativa a un nivel de $p=0.0299$. Al realizar un análisis de varianza para comparar las medias entre y dentro de los grupos alcoholizados al 20% y 30% se encontró que los centros del grupo al 20% tienen mayor longitud que los del grupo

al 30% a un nivel de significancia de .000003.

La medida de la longitud mayor de la cápsula ótica se realizó mediante el microscopio estereoscópico en cortes seriados procesados con la técnica en parafina, encontrándose en los grupos ad libitum e isocalóricos una media aritmética de 3.6mm. y 3.5 mm. respectivamente. En ambos grupos alcohólicos, la longitud fué menor, sobre todo en el grupo alcoholizado al 30% con una media aritmética de 2.7mm.

Las características histológicas de los centros de osificación en los grupos ad libitum e isocalóricos fueron semejantes, para los tres centros. El centro de osificación tres se tomó como referencia (Fig. 16), observándose un molde de cartílago hialino con células cartilaginosas redondeadas dentro de lagunas de tamaño creciente de la periferia hacia el centro. El centro de osificación en desarrollo lo conforman células agrandadas de aspecto ovoide y con núcleos pequeños, redondos e hipercromáticos; lagunas grandes que tienden a disponerse en columnas hacia el centro, algunas coalescen entre sí y son acelulares. La substancia intersticial muestra depósitos de calcio en cantidades moderadas (Fig. 17). Estas características ocupan entre el 25% y 40% del molde cartilaginoso. El pericondrio es de grosor uniforme con dos o tres capas de células.

Las alteraciones encontradas en las laminillas pertenecientes a

los grupos alcohólicos, fueron más marcadas en el de 30%, manifestándose por una disminución en el tamaño del centro de osificación, el cual ocupa del 10% al 15% del molde cartilaginoso. Otros hallazgos observados fueron: disminución del calibre de los nervios auditivo y facial, así como de los elementos contenidos en el oído medio (Fig. 18). Las características celulares muestran cambios semejantes al control, pero la comunicación entre las lagunas es más amplia. El depósito de calcio, ocupa una zona más pequeña y la cantidad del mismo es menor que en el control. Así mismo el pericondrio es de grosor no uniforme y en algunos sitios inexistente (Fig. 19).

En tres piezas se observó ausencia del centro número tres. Adicionalmente en dos productos se observó ausencia del centro de osificación del mango del martillo (Fig. 20), y uno de ellos presentó hipoplasia del martillo (Fig. 21).

VII. DISCUSION

Los resultados obtenidos muestran una disminución de la longitud craneo caudal así como del peso de las crías de los grupos alcohólicos respecto de sus controles, se acepta que la rata deja de ingerir alimento porque cubre sus requerimientos calóricos con el alcohol que aporta energía sin nutrientes y que dichas consecuencias son dosis-dependiente tal y como se observó para las dos dosis de nuestro material (1, 22, 23, 24).

Respecto a algunas de las variaciones encontradas en relación al sexo de las crías, tales como el menor tamaño del centro de osificación número uno en las hembras y la ausencia más frecuente del centro número tres en los machos, no se encontró explicación ya que otros parámetros permanecieron iguales en ambos sexos, no habiendo encontrado reportes que mencionen dicha condición.

La exposición prenatal al etanol alteró los centros de osificación de la cápsula ótica, encontrándose una variación en el número de ellos en los grupos alcoholizados, con respecto a los grupos ad libitum e isocalóricos, siendo esta alteración más significativa en el grupo alcohólico al 30%, ya que la ausencia del centro número tres se observó en el 60% del material analizado. Estos hallazgos, coinciden con lo reportado por Padmanabhan quien encontró ausencia de algunos centros de osificación en la base del cráneo en ratas hijas de madres alcoholizadas (17).

Las correlaciones encontradas entre los diámetros mayores de los centros de osificación de los grupos ad libitum e isocalóricos fueron significativos entre sí. En cambio el tamaño de los centros fué menor para los grupos alcoholizados y por consiguiente sus diámetros fueron menores, lo cual alteró la correlación entre sí. En el grupo tratado con etanol al 30% no hubo correlación. En el caso del grupo tratado con alcohol al 20% se mantiene una única correlación entre los diámetros de los

centros uno y tres a un nivel de $p=0.0299$. Estos datos muestran el efecto más severo de la mayor dosis de etanol, lo que se confirma con el análisis de varianza. Este dato se ha referido en otros trabajos como un retraso en la osificación (15, 25).

Los hallazgos histológicos observados indican un retardo o ausencia en la aparición del centro de osificación, menor tamaño del mismo cuando está presente y menor grado de desarrollo que los controles, lo cual corrobora las mediciones obtenidas de las piezas transparentadas. Dichos trastornos serán compatibles en la vida adulta con estudios previos donde se reporta una disminución del hueso trabecular así como de la densidad ósea. Esta alteración se ha atribuido al tratamiento prolongado con etanol, el cual trastorna el metabolismo de la vitamina D, produce hipomagnesemia y un incremento en la resorción con disminución de la matriz ósea (26, 27, 28).

Considerando en conjunto los datos presentados, es posible afirmar que la ingestión de alcohol a las dosis empleadas, altera el proceso de osificación de los huesos en general. Respecto a los centros de osificación basicraneales, pobremente osificados condicionarían una reducción del volumen total del cráneo (17). La cápsula ótica como parte de este conjunto alterado y con disminución de su longitud mayor, coadyuvará a disminuir el diámetro interparietal con la consiguiente alteración de la

sutura sagital y lambdoidea aumentando el diámetro antero-posterior del cráneo (29). Además del efecto tóxico directo sobre el sistema nervioso (anencefalia, hidrocefalia, retardo mental), es posible pensar que la microcefalia resultante, desfasada en el tiempo respecto al desarrollo normal del encefalo, pudiera contribuir al retraso mental así como a las alteraciones asociadas en la audición, el equilibrio, etc. descritos como parte de la patología causada por la ingestión de alcohol. Así mismo la reducción en el tamaño de la cápsula ótica determinará una disminución de espacio para el laberinto membranoso y alteración de sus componentes cuyo estudio es necesario abordar.

VIII. CONCLUSIONES:

1. La ingestión crónica de alcohol a concentraciones de 20% y 30%, altera la cantidad, y dimensiones de los centros de osificación de la cápsula ótica en las ratas recién nacidas.
2. El proceso de osificación de la cápsula ótica en las crías de madres alcoholizadas al 20% y 30% sufre un retraso con disminución del tamaño del centro de osificación así como menor depósito de sales de calcio.
- 3.- El tamaño disminuido de la cápsula ótica, condiciona un menor espacio para las estructuras integrantes del laberinto membranoso.
4. Las alteraciones más severas observadas en el lote de alcohol al 30% sugieren un efecto dosis-dependiente de la concentración del alcohol.

IX. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Wright JT, Toplis PJ, Waterson J: Alcohol and the fetus. Brit J of Hosp Med 1983; 260-266.
- 2.- Sullivan WC: A note on the influence of maternal inebriety on the offspring. J Mental Sci 1899; 45:489-503.
- 3.- Criteria Committee, National Council on Alcoholism: Criteria for the diagnosis of alcoholism. Ann Intern Med 1972; 77:249-258.
- 4.- Ouellette EM, Rosett HL, Rosman P, Weiner A: Adverse effects on offspring of maternal alcohol abuse during pregnancy. New Engl J Med 1977; 297:528-530.
- 5.- Palmer RJ, Ouellette EM, Warner L, Leichtman R: Congenital malformations in offspring of a chronic alcoholic mother. Pediatrics 1974; 53:490-494.
- 6.- Jones KL, Smith DW: Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infant. Lancet 1973; 999-1001.
- 7.- Jones KL, Smith DW: The fetal alcohol syndrome. Teratology 1975; 12:1-10.
- 8.- Abel EL, Sokol RJ: Incidence of fetal alcohol syndrome and

economic impact of fas-related anomalies. Drug Alcohol Dependence 1987; 19:51-70.

9.- Galvao-Teles A, Monteiro E, Gavalier JS, Van Thiel DH: Gonadal consequences of alcohol abuse: Lessons from the liver. Hepatology 1986; 6:1:135-140.

10.- Agarwal D, Goedde HW: Human aldehyde dehydrogenases: The role in alcoholism. Alcohol 1989; 6:517-523.

11.- Streissguth AP, Landesman-Dwyer S, Martin JC, Smith DW: Teratogenic effects of alcohol in human and laboratory animals. Science 1980; 209 (18 July):353-361.

12.- Clarren SK, Smith DW: The fetal alcohol syndrome. N Engl J Med 1978; 298 (19): 1063-1067.

13.- Sulik KK, Johnston MC, Webb MA: Fetal alcohol syndrome: Embryogenesis in a mouse model. Science 1981; 214 (20 November): 936-938.

14.- Spiegel PG, Pekman WM, Rich BH, Versteeg CHN, Nelson V, Dudnikov M: The orthopedic aspects of the fetal alcohol syndrome. Clin Orthop 1979; 139:58-63.

15.- Aliverti V, Bonanomi L, Giavini E, Leone VG, Mariani L: The extent of fetal ossification as an index of delayed development

- in teratogenic studies on the rat. *Teratology* 1979; 20: 237-242.
- 16.- Baran DT, Teitelbaum SL, Bergfeld MA, Parker G, Cruvant EM, Avioli LV: Effect of alcohol ingestion on bone and mineral metabolism in rats. *AM J Physiol* 1980; 238:E507-E510.
- 17.- Padmanabhan R, Muawad WMRA: Exencephaly and axial skeletal dysmorphogenesis induced by acute doses of ethanol in mouse fetuses. *Drug Alcohol Depend* 1985; 16:215-227.
- 18.- Clarren SK, Alvord EC, Sumi SM, Streissguth AP, Smith DW: Brain malformations related to prenatal exposure to ethanol. *Pediatr* 1978; 92:64-67.
- 19.- Arredondo AG, López SN, Arreola MA: Desarrollo normal de los centros de osificación de la cápsula ótica en la rata sprague dawley. *Memorias IX Encuentro de Investigación Biomédica, Monterrey, N. L.* 1991:186.
- 20.- Colangelo W, Jones DG: The fetal alcohol syndrome: A review and assessment of the syndrome and its neurological sequelae. *Neurobiol* 1982; 19:271-314.
- 21.- Noback CR, Noback E: Demonstrating the osseous skeleton of human embryos and fetuses. *Stain Technol* 1944; 19:51-54.
- 22.- Wiener SG: Nutritional considerations in the design of

animal models of the fetal alcohol syndrome. *Neurobehavioral Toxicology* 1980; 2:175-179.

23.- Leichter J, Lee M: Effect of maternal ethanol administration on physical growth of the offspring in rats. *Growth* 1979; 43:288-297.

24.- Lee M: Early fetal growth and development in mice chronically exposed to ethanol during gestation. *Growth* 1987; 51:146-153.

25.- Lee M, Leichter J: Skeletal development in fetuses of rats consuming alcohol during gestation. *Growth* 1983; 47:254-262.

26.- Weinberg J, D'Alquen G, Bezio S: Interactive effects of ethanol intake and maternal nutritional status on skeletal development of fetal rats. *Alcohol* 1990; 7:383-388.

27.- Peng TCh, Cooper CW, Munson PL: The hypocalcemic effect of ethyl alcohol in rats and dogs. *Endocrinology* 1972; 91:586-593.

28.- Turner RT, Aloia RC, Segel LD, Hannon KS, Bell NH: Chronic alcohol treatment results in disturbed vitamin D metabolism and skeletal abnormalities in rats. *Alcoholism* 1988; 12:159-162.

29.- Herrmann J, Pallister PD, Opitz JM: Tetraectrodactyly and other skeletal manifestations in the fetal alcohol syndrome. *Eur J Pediatr* 1980; 133:221-226.

X. TABLAS

TABLA 1
DISTRIBUCION DE LOS LOTES DE TRABAJO

LOTE	N	1A. SEMANA	2A. SEMANA	3A. SEMANA	GESTACION
I	12	ETANOL 10%	ETANOL 20%	ETANOL 20%	ETANOL 20%
II	12	SACAROSA 10%	SACAROSA 20%	SACAROSA 20%	SACAROSA 20%
III	12	ETANOL 10%	ETANOL 20%	ETANOL 20%	ETANOL 30%
IV	12	SACAROSA 10%	SACAROSA 20%	SACAROSA 20%	SACAROSA 30%
V	12	NORMAL AD LIBITUM	NORMAL AD LIBITUM	NORMAL AD LIBITUM	NORMAL AD LIBITUM

TABLA No. 2
Promedios Longitud Cráneo caudal

GRUPO	n	PROMEDIO mm.	ERROR ESTANDARO PONDERADO	Intervalo de Confianza al 95 %	
				Cuart. Inf.	Cuart. Sup.
1	20	41.65000	.4615637	40.73268	42.56732
2	20	43.00000	.4615637	42.08268	43.91732
3	20	38.75000	.4615637	37.83268	39.66732
4	20	43.60000	.4615637	42.68268	44.51732
5	20	42.45000	.4615637	41.53268	43.36732

CLAVE: GRUPO. 1. Etanol al 20%
2. Isocalórico al 20%
3. Etanol al 30%
4. Isocalórico al 30%
5. Ad libitum

TABLA No. 3
Centros presentes en los grupos estudiados

GRUPO	NUMERO DE CENTROS PRESENTES		
	1	2	3
1 ALC. 20%	15%	10%	75%
2 ISO 20%	-	-	100%
3 ALC 30%	-	60%	40%
4 ISO 30%	-	-	100%
5 AD. LIB.	-	-	100%

TABLA No. 4
Matriz de correlaciones
Grupos ad libitum e isocalóricos al 20% y 30%

	CENTRO 1	CENTRO 2	CENTRO 3
CENTRO 1	1.0000 (60) .0000	.3670 (60) .0006	.7497 (60) .0001
CENTRO 2	.3670 (60) .0006	1.0000 (60) .0000	.4559 (60) .0001
CENTRO 3	.7497 (60) .0000	.4559 (60) .0000	1.0000 (60) .0000

Coficiente y nivel de significancia

TABLA No. 5

Promedios. Centro de osificación número uno

GRUPO	SEXO	n	PROMEDIO mm.	ERROR ESTANDAR PONDERADO	Intervalo al 95% de Confianza	
					Cuart. Inf	Cuart. Sup
1	1	9	.36667	.0089225	.34893	.38441
1	2	8	.31250	.0094637	.29368	.33132
2	1	10	.40000	.0084646	.38317	.41683
2	2	10	.40000	.0084646	.38317	.41683
3	1	10	.39000	.0084646	.37317	.40683
3	2	10	.34000	.0084646	.32317	.35683
4	1	10	.40000	.0084646	.38317	.41683
4	2	10	.40000	.0084646	.38317	.41683
5	1	10	.40000	.0084646	.38317	.41683
5	2	10	.40000	.0084646	.38317	.41683

CLAVES: GRUPO.

1. Etanol al 20%
2. Isocalórico al 20%
3. Etanol al 30%
4. Isocalórico al 30%
5. Ad libitum

SEXO.

1. Macho
2. Hembra

TABLA No. 6

Promedios. Centro de osificación número dos

GRUPO	n	Promedio mm.	ERROR ESTANDAR PONDERADO	Intervalo de Confianza al 95%	
				Cuart. Inf.	Cuart. Sup.
1	17	.47059	.0119279	.44687	.49431
2	20	.52000	.0109970	.49813	.54187
3	20	.45000	.0109970	.42813	.47187
4	20	.51500	.0109970	.49313	.53687
5	20	.53500	.109970	.51313	.55687

CLAVE: GRUPO. 1. Etanol al 20%
 2. Isocalórico al 20%
 3. Etanol al 30%
 4. Isocalórico al 30%
 5. Ad libitum

TABLA No. 7

Promedios. Centro de osificación número 3

GRUPO	n	PROMEDIO mm.	ERROR ESTANDAR PONDERADO	Intervalo de Confianza 95%	
				Cuadr. Inf	Cuadr. Sup
1	18	.32778	.0148750	.29794	.35762
2	20	.50000	.0142066	.47169	.52831
3	8	.26250	.0224626	.21774	.30726
4	20	.50000	.0142066	.47169	.52831
5	20	.50000	.0142066	.47169	.52831

CLAVE: GRUPO. 1. Grupo Etanol al 20%
 2. Grupo Isocalórico al 20%
 3. Grupo Etanol al 30%
 4. Grupo Isocalórico al 30%
 5. Grupo ad libitum

TABLA No. 8
Matriz de Correlaciones
Grupo Etanol al 30%

	CENTRO 1	CENTRO 2	CENTRO 3
CENTRO 1	1.000 (8) .00	.1491 (8) .7246	.5649 (8) .1445
CENTRO 2	.1491 (8) .7246	1.0000 (8) .00	.0842 (8) .8428
CENTRO 3	.5649 (8) .1445	.0842 (8) .8428	1.0000 (8) .00

Coefficiente y Nivel de Significancia

TABLA No. 9
Matriz de Correlaciones
Grupo Etanol al 20%

	CENTRO 1	CENTRO 2	CENTRO 3
CENTRO 1	1.000 (15) .00	.1846 (15) .5100	.5601 (15) .0299
CENTRO 2	.1846 (15) .5100	1.0000 (15) .00	.3620 (15) .1849
CENTRO 3	.5601 (15) .0299	.3620 (15) .1849	1.0000 (15) .0000

Coefficiente y Nivel de Significancia

XI. FIGURAS

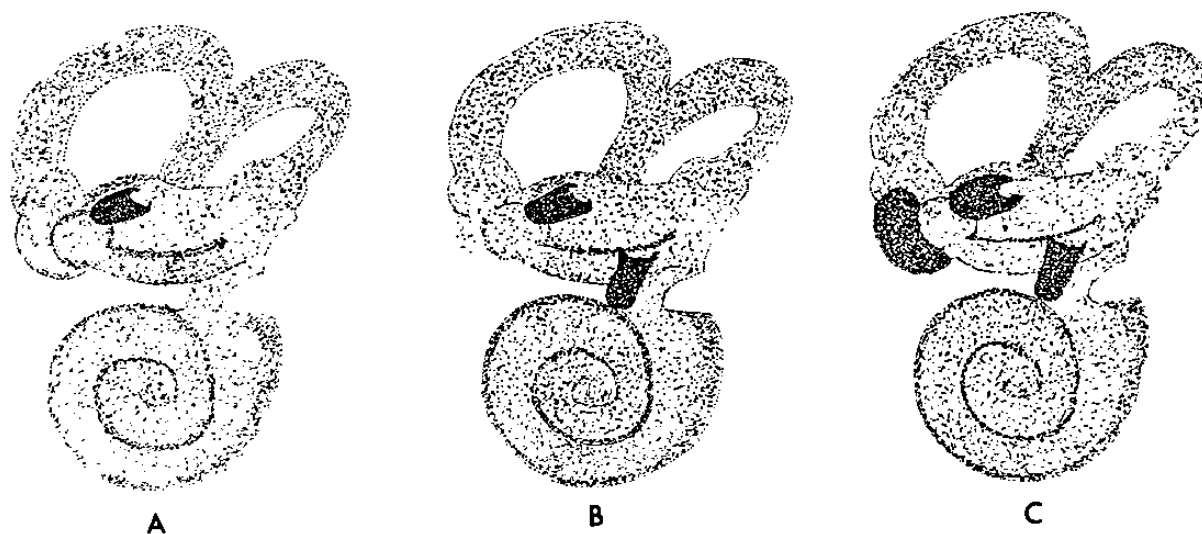


FIGURA 1. Desarrollo de los centros de osificación normales. a) A los 18 días de gestación aparece el centro número uno, b) 19 días de gestación con los centros uno y dos presentes, c) 21 días de gestación están presentes las tres centros de osificación.

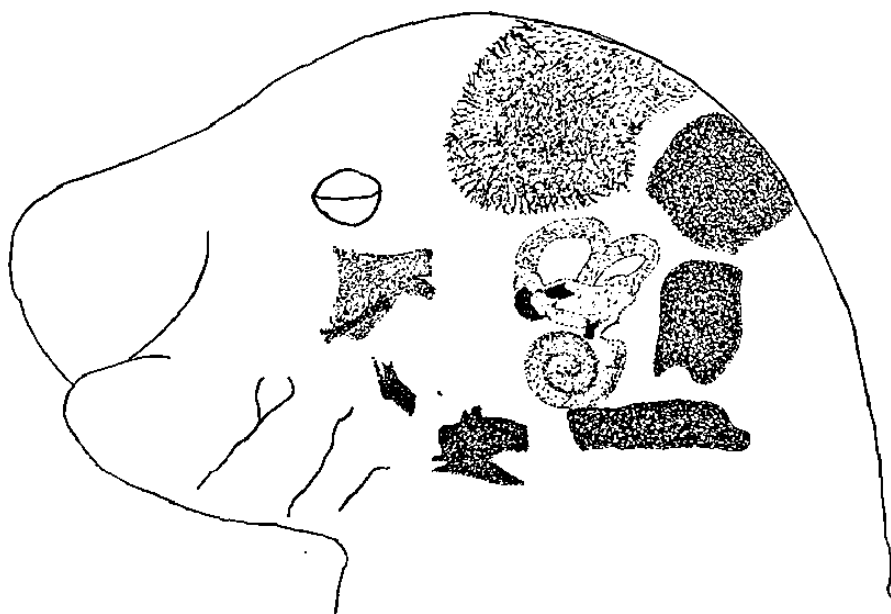


FIGURA 2. Situación de la cápsula ótica y los centros de osificación en la rata recién nacida.

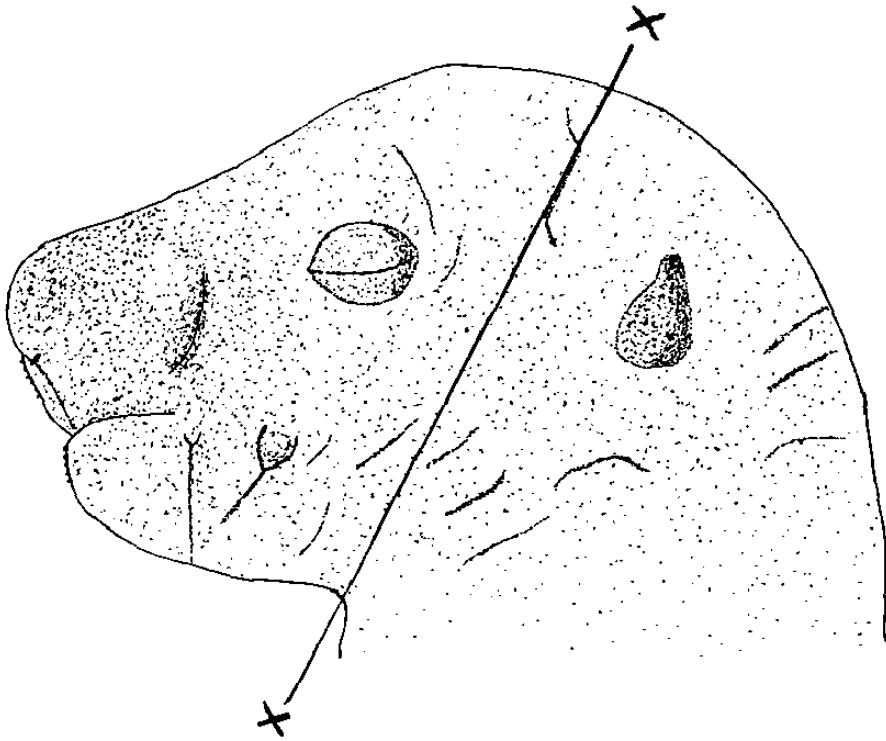


FIGURA 3. Esquema que muestra la orientación del corte frontal de la cabeza de la rata recién nacida.

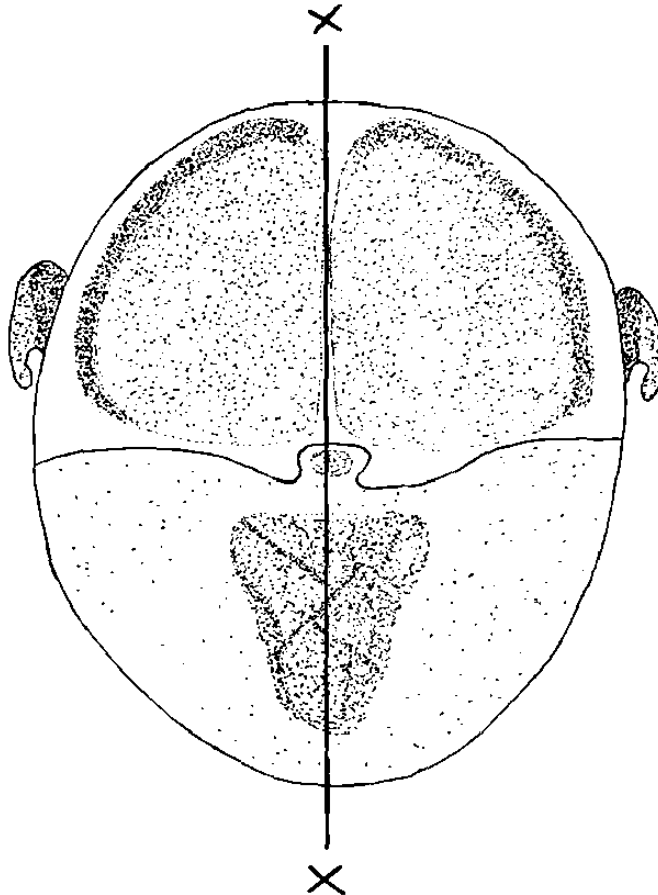


FIGURA 4. Esquema que muestra la orientación del corte medio sagital del cráneo de la rata recién nacida vista por su cara anterior.

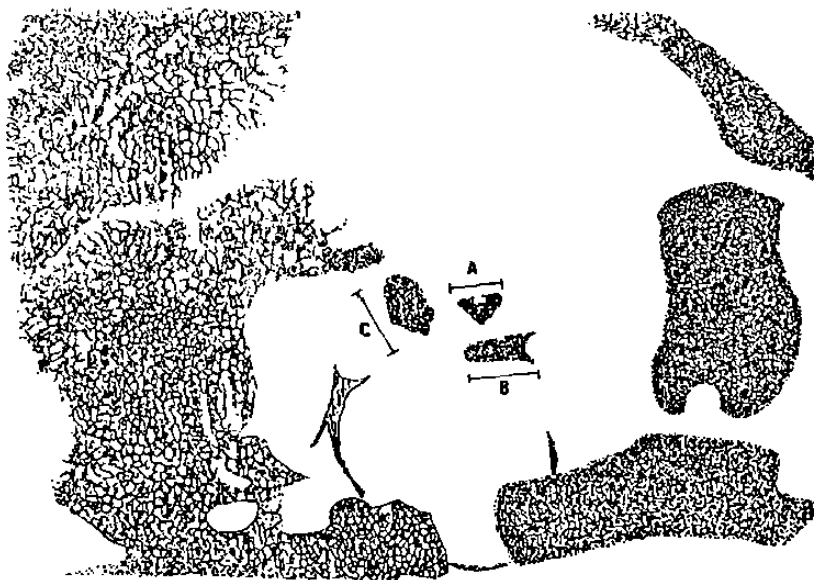


FIGURA 5. Esquema que muestra la forma de medición de la longitud mayor de cada centro de osificación. A) Centro 1, -- B) Centro 2, C) Centro 3.



FIGURA 6. Esquema que muestra la forma de medición de la longitud mayor de la cápsula ótica. Vista anterior. A) Ampolla del conducto semicircular superior, B) Nervio auditivo en la entrada del conducto auditivo interno, C) Nervio - facial, D) Martillo.

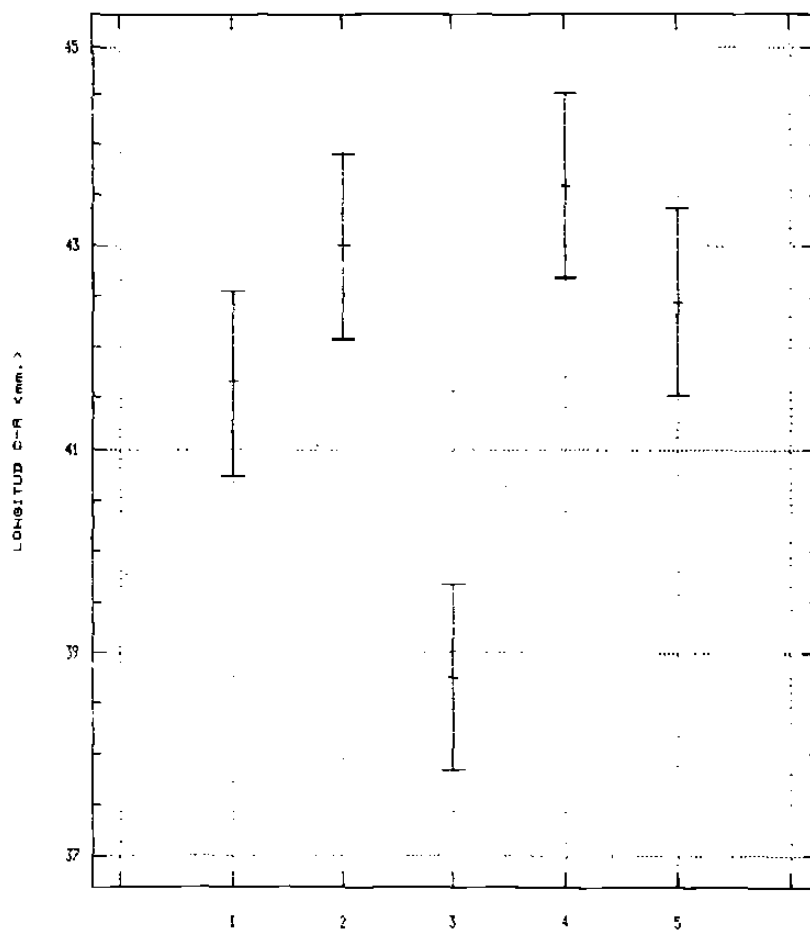


FIGURA 7. Representación de las cifras promedio con el error estándar de la longitud cráneo caudal con intervalos de confianza al 95%. 1. Grupo etanol al 20%, 2. Grupo isocalórico al 20%, 3. Grupo etanol al 30%, 4. Grupo isocalórico al 30%, -- 5. Grupo ad libitum. $p = .0001$



FIGURA 8. Hemiscápula izquierda transparentada. Grupo ad libitum. a) Centro 1, b) Centro 2, c) Centro 3, d) Escama del temporal, e) Apófisis basilar del occipital, f) Anillo timpánico. - Aumento 56 x.



FIGURA 9. Hemiscápula izquierda transparentada. Etanol al 20%. a) Centro 1, b) Centro 2, c) Centro 3, d) Escama del temporal, f) Anillo timpánico. Aumento 56 x.



FIGURA 10. Hemiscrâneo izquierdo transparentado. Etanol - al 20%. a) Centro 1, b) Centro 2, d) Escama del temporal, e) Apófisis basilar del occipital. Aumento 56 x.



FIGURA 11. Hemiscrâneo izquierdo transparentado. Etanol - al 20 . c) Centro 3, d) Escama del temporal, e) Apófisis basilar del occipital, f) Anillo timpánico. Aumento 56 x.

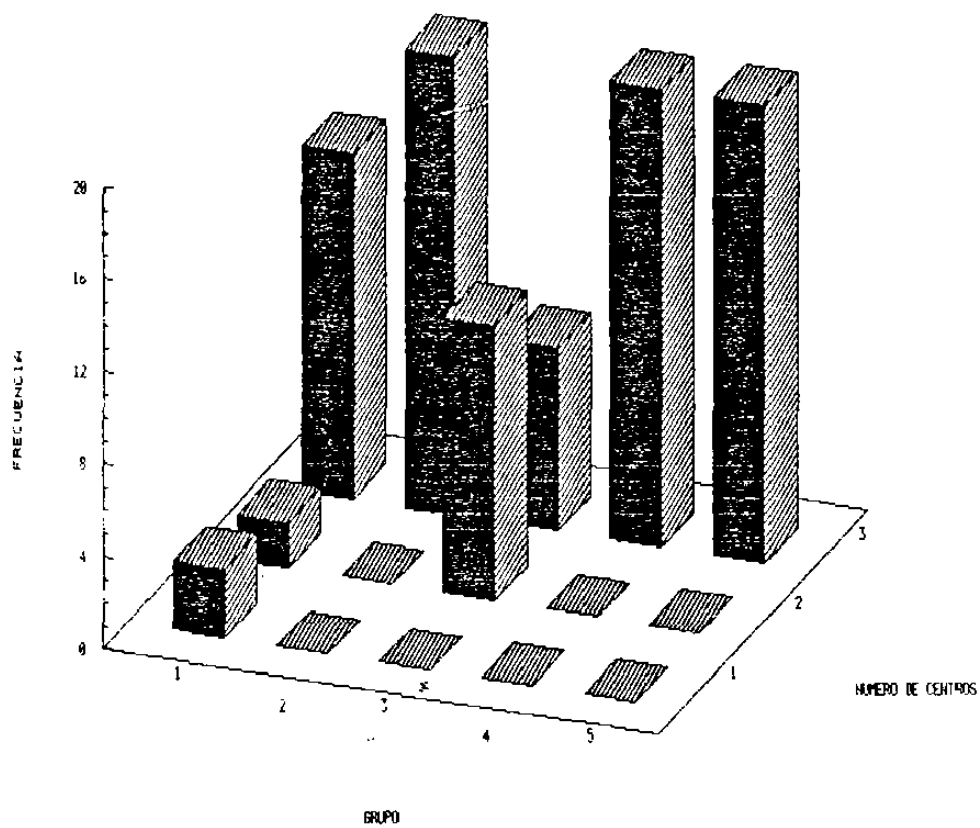


FIGURA 12. Número de centros de osificación presentes por grupo.
 1) Etanol 20%, 2) Isocalórico 20%, 3) Etanol 30%, --
 4) Isocalórico 30%, 5) Ad libitum

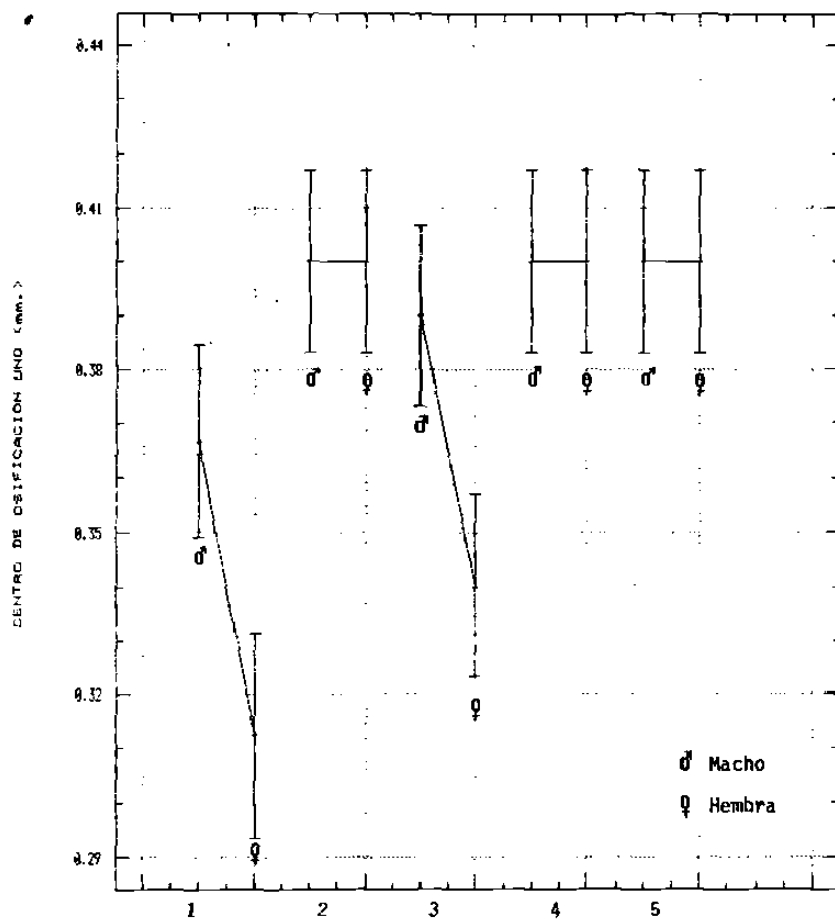


FIGURA 13. Representación de las cifras promedio con el error estándar ponderado de la longitud mayor en milímetros del centro de osificación número uno por grupo y sexo con intervalos de confianza al 95%. 1. Grupo etanol al 20%, 2. Grupo isocalórico al 20%, -- 3. Grupo etanol al 30%, 4. Grupo isocalórico al 30%, 5. Grupo ad libitum. $p=.0001$

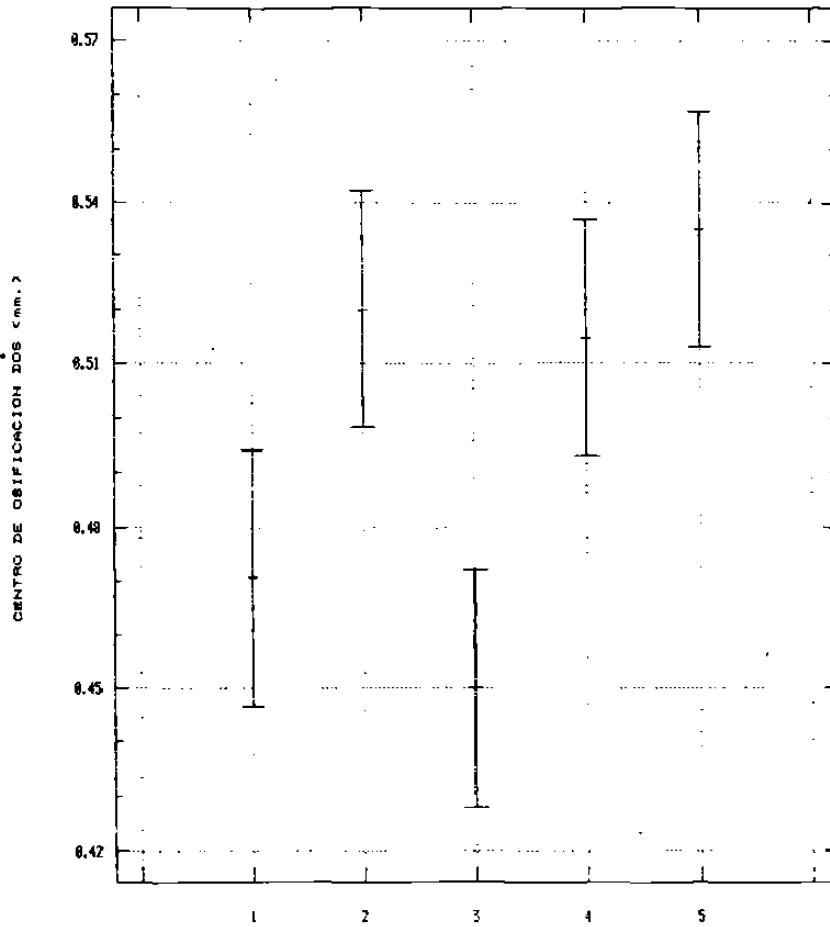


FIGURA 14. Representación de las cifras promedio con el error estandar ponderado de la longitud mayor en milímetros del centro de osificación dos por grupo con intervalos de confianza al 95%. 1. Grupo alcohol al 20%, 2. Grupo isocalórico al 20%, 3. Grupo alcohol al 30%, 4. Grupo isocalórico al 30%, 5. Grupo ad libitum.
 $p = .0001$

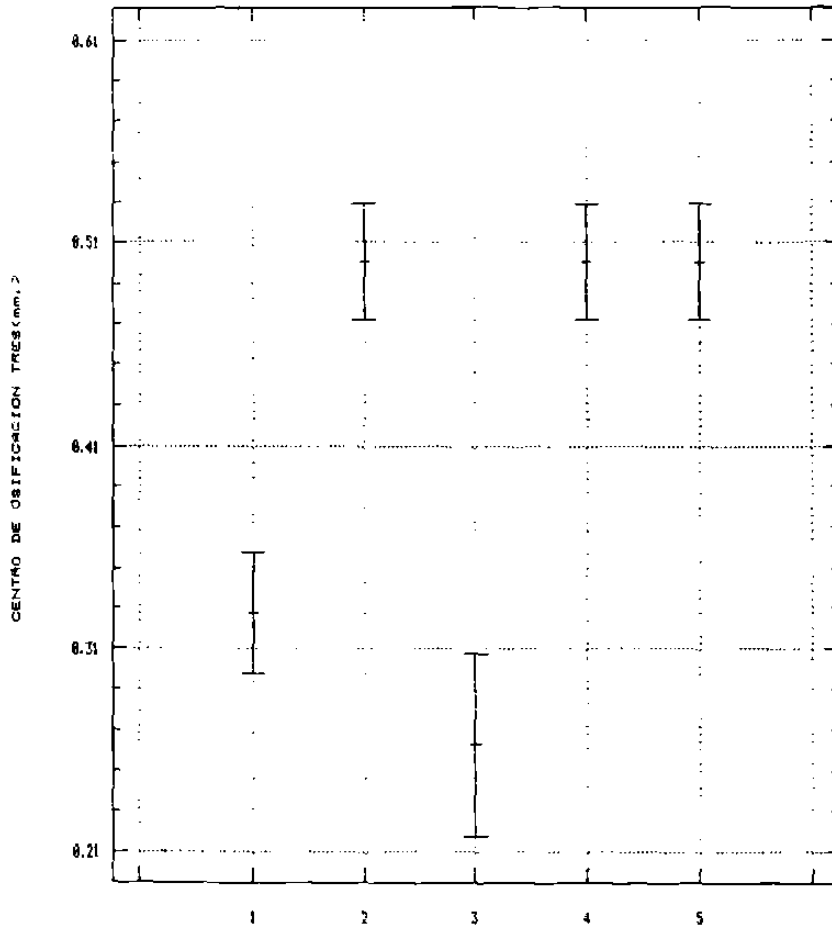


FIGURA 15. Representación de las cifras promedio con el error estándar ponderado de la longitud mayor en milímetros del centro de osificación tres por grupo con intervalos de confianza al 95%. 1. Grupo alcohol al 20%, 2. Grupo isocalórico al 20%, 3. Grupo alcohol al 30%, 4. Grupo isocalórico al 30%, 5. Grupo ad libitum. $p = .0001$



FIGURA 16. Sección frontal de la cápsula ótica izquierda. Grupo ad libitum, Técnica de parafina HyE 234 x. 1) Centro de osificación 3, 2) Ampolla del conducto semicircular superior, 3) Nervio auditivo en el conducto auditivo interno, 4) Nervio facial, 5) Cabeza del martillo, 6) Centro de osificación del mango del martillo, 7) Músculo del martillo, 8) Conducto coclear.

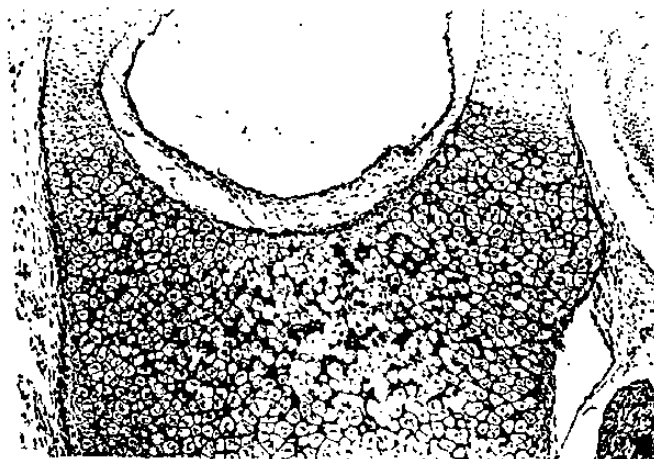


FIGURA 17. Acercamiento de la figura anterior a nivel del centro de osificación. Aumento 590 x.



FIGURA 18. Sección frontal de la cápsula ótica izquierda. Etanol al 30%, Técnica de parafina H y E 234 x. 1) Centro de osificación 3, 2) Ampolla del conducto semicircular superior, 3) Nervio auditivo en el conducto auditivo interno, 4) Nervio facial, 5) Cabeza del martillo, 6) Centro de osificación del mango del martillo, 7) Músculo del martillo, 8) Conducto coclear.



FIGURA 19. Acercamiento de la figura anterior a nivel -- del centro de osificación. Aumento 590 x.



FIGURA 20. Sección frontal de la cápsula ótica izquierda. Etanol 30%, Técnica de parafina H y E 234 x. 2) Ampolla -- del conducto semicircular superior, 3) Nervio auditivo en el conducto auditivo interno, 4) Nervio facial, 5) Cabeza del martillo, 7) Músculo del martillo, 8) Conducto co-- clear.



FIGURA 21. Sección frontal del la cápsula ótica -- izquierda. Etanol 30%, Técnica de parafina H y E - 234 x. Hipoplasia de la cabeza del martillo (Fle-- cha).

CURRICULUM VITAE

Nombre: Norberto López Serna
Lugar de Nacimiento: Zaragoza, Tamaulipas
Fecha de Nacimiento: 14 de Marzo de 1958
Estado Civil: Soltero
R.F.C. 4E-LOSN-580314
Domicilio Actual: Priv. Cruz M. Villarreal # 5691
Col. Constituyentes del 57
Monterrey, N.L.
Tel. 31-06-28
Cartilla Militar: Matrícula No. 10150449

DATOS ESCOLARES:

Primaria: Francisco I. Madero en Monterrey,
N.L. de Septiembre de 1964 a Junio
de 1970.

Secundaria: Francisco Márquez (Nocturna # 3)
desde Septiembre de 1975 a Junio
de 1978.

Preparatoria: Universidad Autónoma de Nuevo Leon,
Nocturna # 3 de Septiembre de 1978 a
Junio de 1980.

Profesional: Facultad de Medicina de la
Universidad Autónoma de Nuevo León.
Carrera de Médico Cirujano y
Partero de 1980 a 1988.

Servicio Social: Centro de Salud Rural
Ejido la Gavia. Municipio de San
Carlos en Tamaulipas. Del 1o. de
Agosto de 1988 al 31 de
Julio de 1989.

Exámen Profesional: 13 de Diciembre de 1988.

Reconocimiento: Diploma otorgado por la Comunidad Rural como reconocimiento en la labor efectuada durante mi Servicio Social, 1988 a 1989.

OTROS ESTUDIOS:

Contador Privado en la Escuela de Contadores. Septiembre de 1970 a Junio de 1973.

Analista Programador en el Instituto Bancario Industrial. Septiembre de 1973 a Junio de 1975.

Curso de Museografía impartido por el M.V.Z. Danilo Méndez. Del 12 al 16 de Diciembre de 1983.

CURSOS DE POST-GRADO:

Curso de Metodología de la Investigación. Septiembre de 1989 a Enero de 1990.

Curso de Bioestadística. Septiembre de 1990 a Enero de 1991.

ACTIVIDADES DOCENTES:

Instructor adscrito al Departamento de Embriología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Septiembre de 1981 a Junio de 1984.

Participación en el programa académico del Departamento de Educación Continua para Residentes. Agosto de 1989 hasta la actualidad.

Maestro Invitado para el curso de Post-grado de Citología Exfoliativa del Hospital Universitario "Dr. José E. González", de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Febrero de 1990.

Maestro por Examen de Oposición de la Cátedra de Embriología de la Facultad de Odontología, Universidad Autónoma de Nuevo León. Abril de 1990 a Enero de 1991.

POSICION ACTUAL:

Personal Profesional No Docente de Tiempo Completo adscrito al Departamento de Embriología desde Agosto de 1989.

Encargado del Taller de Museografía y del Museo de Embriología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

CONGRESOS:

Participación en el VII Encuentro Regional de Investigación Biomédica. Tema: "La Consanguinidad y algunos de sus efectos sobre una Población Rural". Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Octubre de 1989.

Participación en el VII Encuentro Regional de Investigación Biomédica. Tema: "Desarrollo del Oído Humano". Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Octubre de 1989.

Participación en el VIII Encuentro Regional de Investigación Biomédica. Tema: "Morfogénesis de la Osificación de la Cápsula ótica en el Oído Humano". Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Octubre de 1990.

Participación en el IX Encuentro Regional de Investigación Biomédica. Tema: "Centros de Osificación de la Columna Vertebral Fetal". Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Octubre de 1991.

Participación en el IX Encuentro Regional de Investigación Biomédica. Tema: "Centros de Osificación de la Cápsula Ótica en la Rata Sprague Dawley". Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Octubre de 1991.

Participación en el IX Encuentro Regional de Investigación Biomédica. Tema: "Desarrollo Normal de los Centros de Osificación de la Mano y Algunas de sus Variantes". Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Octubre de 1991.

Participación en el IX Encuentro Regional de Investigación Biomédica. Tema: "Centros de Osificación del Esternón Humano". Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Octubre de 1991.

Colaborador en el "Curso Teórico-Práctico sobre preparación de material didáctico en Ciencias Morfológicas" del 16 al 19 de Octubre de 1991.

PUBLICACIONES:

Arredondo AG, Treviño AMG, López SN, Arreola MA, Sánchez GA: "Variantes Morfológicas y Malformaciones Congénitas del Pulmón Humano en Fetos con Características Externas Normales". Bol Med Hosp Infant Mex 1991; 48: 12: 851-856.

Arredondo de Arreola, G., López Serna, N., Treviño Alanís, M.G., Russildi, J.M., Arreola Arredondo, B., Borrego, A.S.A. "La frecuencia de las malformaciones congénitas externas en abortos". Boletín Med. Hosp. Infant. Méx. 1992;49:32-38.

Arredondo de Arreola, G., Treviño Alanís, M.G., López Serna, N., Arreola Salinas, M.A. "Centros de Osificación del Esternón Humano. Aceptado para publicación en: Archivos Mexicanos de Anatomía. Julio de 1992.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres: Sr. Sotero López Zacarías y Sra. Ma. del Socorro Serna quienes me han dado el ejemplo de superación y amor al trabajo y a quienes debo lo que soy.

A mis hermanos: Ignacio, Juan Carlos, Olga Leticia, Norma Alicia, Jaime Edgardo, Claudio César y Alma Angélica.

Al Dr. Alfredo Pifeyro López, Director de esta Facultad por su decidido apoyo a la superación académica de nuestra Institución.

A la Doctora Guadalupe Arredondo de Arreola, Asesor, Pilar de la Docencia e Investigación de esta Facultad, quien ha contribuido con su esfuerzo y amplios conocimientos a la superación de quienes asesora.

Al Dr. Francisco Hernández Batres, Co Asesor, por sus valiosas observaciones en el aspecto histopatológico del tema.

Al Doctor Miguel Angel Arreola por compartir sus valiosos conocimientos anatómicos los cuales fueron imprescindibles para la elaboración de esta tesis.

Mi agradecimiento sincero para la Dra. Olivia Carrillo Gamboa por el apoyo estadístico de este trabajo y para el Dr. Salvador A. Borrego por sus orientaciones.

A las Q.C.B. Evangelina Alvarez y Guadalupe Valentina Esparza, así como a la Dra. Ma. Guadalupe Treviño Alanís y Consuelo García Meléndez por su constante estímulo y colaboración en la preparación del material y en la redacción del escrito.

Al Centro Internacional de Biología Molecular y Celular, A.C. y al Dr. Guillermo Elizondo Riojas, por el apoyo financiero brindado para la elaboración de esta tesis.



DONOR

