



**EFFECTOS DE LA INGESTION CRONICA MATERNA  
DE ETANOL ANTES Y DURANTE LA GESTACION  
SOBRE LA GLANDULA MAMARIA DE LA RATA HEMBRA  
RECIEN NACIDA**

**TESIS**

**QUE EN OPCION AL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA**

**PRESENTA:**

**M.C.P. RAMIRO GUADALUPE BANDA ELIZONDO**

**ORIGINARIO DE MONTERREY, NUEVO LEON**

**MONTERREY, N.L., DICIEMBRE DE 1992**

mic-92

BANDA ELIZONDO

TD  
RG580  
.A46  
B3  
1992  
c.1



1080125977

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON  
FACULTAD DE MEDICINA

EFFECTOS DE LA INGESTION CRONICA MATERNA DE ETANOL ANTES Y  
DURANTE LA GESTACION SOBRE LA GLANDULA MAMARIA DE LA  
RATA HEMBRA RECIEN NACIDA

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

M.C.P. RAMIRO GUADALUPE BANDA ELIZONDO

ORIGINARIO DE MONTERREY, NUEVO LEON

Asesor Dr. med. Guadalupe Arredondo de Arreola

Co Asesor M.C.P. Alvaro Barboza Quintana

MONTERREY, N.L., DICIEMBRE DE 1992

TD

RG580

·A46

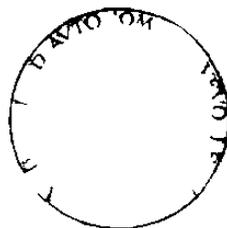
B3

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

17 Diciembre 1992



SUB-DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POST-GRADO  
Y DE INVESTIGACIONES

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

Secretario: *[Signature]*  
Dr. med. Lourdes Garza Ocañas

Primer Vocal: *A. Castillo*  
Dr. med. Adela Castillo de Oñofre

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

Tercer Vocal: *[Signature]*  
Dr. med. Mario César Salinas Carmona

## I N D I C E

	<i>Página</i>
I. INTRODUCCION.....	1
II. HIPOTESIS.....	4
III. OBJETIVOS.....	4
IV. ANTECEDENTES EMBRIOLOGICOS.....	5
V. MATERIAL Y METODOS.....	6
VI. RESULTADOS.....	10
VII. DISCUSION.....	14
VIII. CONCLUSIONES.....	20
IX. BIBLIOGRAFIA.....	21
X. TABLAS.....	33
XI. FIGURAS.....	43
AGRADECIMIENTOS	

## I. INTRODUCCION

Los problemas nutricionales y de salud asociados con el consumo de alcohol se han identificado desde los tiempos de los grecoromanos (1,2,3).

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 (4), utilizándose diversos criterios para el diagnóstico de esta enfermedad. Ouellete y colaboradores en su estudio de 633 mujeres embarazadas, establecieron tres grupos dependiendo de la cantidad y frecuencia del consumo de alcohol: las fuertes bebedoras, las bebedoras moderadas y las ocasionales (5).

Se ha descrito que el 90% del etanol es metabolizado en el hígado por tres sistemas enzimáticos, el más activo de ellos el de la alcohol deshidrogenasa es responsable del 80 al 90% de su oxidación (6,7,8). Se ha encontrado que el etanol y su metabolito, el acetaldehído son letales para el embrión durante la organogénesis, además de ser mutagénicos y teratogénicos (9). Sus consecuencias sociales (10), metabólicas (11) y endócrinas (12), así como la disfunción del sistema nervioso central (3,13,14,15,16,17,25) han sido de especial interés y ampliamente reconocidas (16). Durante los siglos XVIII y XIX, se sugirió que los niños nacidos de madres alcohólicas tenían un aspecto deformado (18).

*Janes y colaboradores propusieron en 1973 el nombre de síndrome de alcohol fetal (FAS) al conjunto de signos que se presentan en los infantes nacidos de madres alcohólicas (3).*

*Sullik describió en ratones recién nacidos, hijos de madres alcohólicas, el síndrome de alcohol fetal similar a lo que ocurre en los humanos (16,19).*

*Se ha observado que durante el embarazo, la ingesta de alcohol por la madre atraviesa la barrera placentaria y los niveles de alcohol en el feto son similares a los de la sangre materna (9, 17, 23, 24); por consecuencia se producen anomalías en otros órganos y tejidos (1, 3, 13, 16, 25).*

*Se han reportado alteraciones hormonales en las crías recién nacidas expuestas prenatalmente al etanol encontrándose un aumento en los niveles plasmáticos de prolactina y una disminución de la hormona luteinizante (LH), también se ha observado alterada la diferenciación sexual en las crías, así como, un retardo en la apertura vaginal (20, 23, 26, 27, 28).*

*En las ratas prepuberales, el etanol ha mostrado tener una influencia adversa sobre la función ovárica. Un grupo de investigadores han observado alteración de los ciclos ováricos con ovulación inhibida, carencia de folículos, cuerpo luteo y atrofia ovárica que ocurría por consumo de etanol al 5% (20,21,22,23).*

*En las ratas adultas se ha visto un alargamiento de los ciclos estrales con fases irregulares atípicas prolongándose la fase de diestro (20,23).*

Respecto a la glándula mamaria de ratas adultas no lactantes y lactantes que recibieron etanol, Jones y Stewart (29) reportaron que hubo cambios histológicos en el tejido adiposo y células epiteliales así como bajo peso. Steven (30) observó que el etanol administrado en períodos largos, redujo el volumen del epitelio alveolar y aumentó el tejido conectivo. Se ha reportado también la alteración de su funcionamiento resultando un deterioro en la producción y composición de la leche con lo cual, las crías después del nacimiento siguen expuestas al alcohol a través de la leche materna (27,31,32).

Dentro del conjunto de órganos que integran el aparato de la reproducción, la mama participa como órgano blanco en el ciclo hormonal integrado por hipotálamo-hipófisis-gónada. También se ha estudiado las alteraciones de la glándula mamaria adulta no lactante y lactante (27,31,32), no habiéndose encontrado referencias específicas sobre la acción del etanol en la mama de la rata recién nacida.

En base a las consideraciones anteriores, el presente trabajo tiene como objetivo estudiar algunos parámetros morfométricos de la mama normal en la rata hembra recién nacida y las posibles alteraciones debidas a la ingesta crónica de etanol por la madre.

## II. HIPOTESIS

*Ho: El tamaño del pezón en diámetro y profundidad así como la altura del epitelio y el diámetro del lumen del esbozo alveolar de la glándula mamaria en la rata hembra recién nacida son iguales con la ingestión crónica de alcohol por la madre o sin consumo de alcohol.*

*Hi: El tamaño del pezón en diámetro y profundidad así como la altura del epitelio y el diámetro del lumen del esbozo alveolar de la glándula mamaria en la rata hembra recién nacida son diferentes con consumo de alcohol materno.*

## III. OBJETIVOS

*1o. Determinar el tamaño del pezón en diámetro y profundidad así como el lumen y el epitelio del esbozo alveolar de la mama en ratas recién nacidas normales.*

*2do. Determinar el tamaño del pezón en diámetro y profundidad así como el lumen y el epitelio del esbozo alveolar de la mama en ratas recién nacidas cuyas madres fueron alcoholizadas durante la gestación al igual que en ratas recién nacidas de madres con dieta isocalórica.*

*3o. Comparar los resultados entre los lotes ad libitum y experimentales.*

#### IV. ANTECEDENTES EMBRIOLÓGICOS

El desarrollo de la glándula mamaria en la rata, se inicia durante el 12o. día de la gestación, apareciendo cinco pares de esbozos mamarios como engrosamientos epidermales (33,34), siendo en el día 14 cuando este acúmulo celular aumenta en tamaño, penetrando hacia el mesénquima, para formar un nódulo de límites precisos constituido por células ovales y núcleo grande constituyendo así el botón mamario primitivo, el cual se encuentra unido a la epidermis (35) (Figura 1).

Para los 17 días el botón mamario se caracteriza por presentar dos porciones: una proximal que constituye el pedículo o cuello y una distal formada por el botón mamario (Figura 2), dichas porciones formarán, para los 19 días de gestación el pezón y los ductos primarios, secundarios y terciarios estos últimos más tarde terminarán en fondos de saco que en un futuro constituirán alveolos incluidos en un estroma adiposo (36,37,38). En la rata recién nacida los esbozos alveolares están compuestos de uno o más estratos de células epiteliales cuboidales, algunas de las cuales delimitan el lumen, estas células son circundadas por un estrato de células que por su orientación, posición y aspecto corresponden a las mioepiteliales (38,39,40) (Figura 3 A y B).

## V. MATERIAL Y METODOS

*El presente estudio es experimental, prospectivo y transversal.*

*Se seleccionaron 60 ratas hembras adultas jóvenes de la cepa Sprague Dawley de 2 meses de edad aproximadamente, con un consumo de agua y alimento ad libitum con ciclos de luz-obscuridad de 12/12 horas con temperatura controlada (23 C).*

*Se agruparon en 5 lotes de 12 ratas cada uno, revisándose diariamente sus ciclos sexuales mediante la toma de muestras para citologías vaginales, tiñéndose con la técnica de Papanicolaou.*

*Al lote 1 se le administró durante una semana alcohol al 10% v/v en el agua de bebida y Purina Lab-Chow ad libitum; en la segunda semana se aumentó la dosis de alcohol al 20% y se continuó así durante toda su gestación hasta el nacimiento de las crías (41).*

*El lote 2 (isocalórico 20%) recibió la misma cantidad de calorías aportadas por el alcohol pero sustituidas por sacarosa en el agua de bebida, así como Lab-Chow ad libitum.*

*Para el lote 3 se administró por una semana alcohol al 10% V/V en el agua de bebida y recibió Lab-Chow ad libitum. En la segunda semana se aumentó la dosis de alcohol al 20% y a partir del inicio de la gestación fue del 30% hasta el nacimiento de las crías (41).*

*Al lote 4 (isocalórico 30%) se le suministró la misma cantidad de calorías aportadas por el etanol pero sustituidas por sacarosa en*

el agua de bebida, así como Lab-Chow ad libitum.

El lote 5 recibió agua y Lab-Chow ad libitum (tabla 1).

Las ratas fueron apareadas de acuerdo al método de apareamiento matutino por período corto al presentarse el primer ostio (42,43), considerando como inicio de la gestación la presencia del tapón vaginal y de espermatozoides en el frotis vaginal (día 0 de la gestación). Diariamente se cuantificó el consumo de líquidos y alimento; se registró el peso de las ratas semanalmente y fueron sacrificadas a los 22 días de gestación previa anestesia con éter.

Se determinó el sexo de las recién nacidas, separando las hembras, las cuales se pesaron y se midieron en su longitud cráneo caudal. Se sacrificaron previa anestesia con éter y se fijaron por perfusión a través del ventrículo izquierdo e inmersión con formol neutro o glutaraldehído de acuerdo a la técnica histológica a seguir.

Se disecaron el par de glándulas mamarias abdominoinguinales seleccionándose por tabla aleatoria 20 piezas de cada lote, las cuales fueron procesadas para cortes seriados en parafina teñidos con hematoxilina y eosina o para cortes semifinos. Una vez obtenidos los cortes, se observó la morfología del pezón y del tejido glandular. Los campos seleccionados para dicho estudio fueron aquellos que mostraron el máximo crecimiento en profundidad y diámetro del pezón, así como del lumen y del epitelio del esbozo glandular. El análisis de este material incluyó: medir la profundidad del pezón desde el borde de la

epidermis hasta su límite más profundo, considerando el diámetro como la mitad de la distancia antes mencionada (Figura 4).

Medir el diámetro mayor de los núcleos de las células epiteliales así como la altura del epitelio del esbozo alveolar desde la base de las células mioepiteliales hasta el borde del lumen y el diámetro de este último (Figura 5), además de cuantificar las células mioepiteliales presentes. Para llevar al cabo dichas mediciones se seleccionaron en forma aleatoria 5 campos por laminilla en un total de 20 laminillas para cada lote de trabajo. Todas las medidas se hicieron con un micrómetro ocular Zeiss 10:100 y un micrómetro objetivo 5 + 100 x 100 calibrado según la fórmula:

$$K = \frac{\text{No. de intervalos en el micrómetro objetivo}}{\text{No. de intervalos en el micrómetro ocular}}$$

tomando en consideración los diferentes aumentos que se utilizaron, siendo éstos el objetivo 10x, 40x y 100x.

Se analizaron las características histológicas tanto del pezón como del esbozo glandular, empleando la técnica de Pass Shiff (44) para el estudio de la membrana basal y glucógeno así como la técnica de la diastasa (45).

Los datos obtenidos fueron procesados estadísticamente aplicando el análisis de varianza, comparaciones múltiples con intervalos al 95% de confianza, un estudio de correlación y además un

*análisis de dispersión.*

## VI. RESULTADOS

El consumo de kilocalorías aportadas por el alimento, por día durante la gestación fue menor en las ratas madres tratadas con etanol en comparación con los grupos *ad libitum* e isocalóricos (Tabla 2, Fig. 6). Sus críos presentaron un peso y longitud cráneo-caudal menores, evidente en el grupo tratado con etanol al 30% (Tabla 3, Fig. 7).

El estudio de los cortes seriados procesados con la técnica de parafina y los cortes semifinos de los grupos *ad-libitum* y experimentales mostraron los siguientes resultados:

El proceso del pezón para el lote *ad libitum* está conformado por una acantosis basal regular de la epidermis y una proporción conservada del estrato superficial (Fig. 3 B). Estas características se presentan de manera similar para ambos lotes isocalóricos. Para los lotes alcohólicos, aún cuando su configuración histológica es similar a expensas del estrato basal y espinoso, aparentemente están menos desarrollados, sobre todo el del lote de alcohol al 30%.

El estudio morfométrico del pezón mostró en los lotes isocalóricos un diámetro y profundidad menores a los encontrados en el grupo *ad libitum*; en el grupo isocalórico al 30% sólo el diámetro fue mayor (Fig. 8). Para ambos grupos tratados con etanol, se observó que la profundidad del pezón fue menor comparada con el del lote *ad libitum*; en cambio el diámetro fue

mayor para el grupo de etanol al 20% (Fig. 9) y para el grupo tratado con etanol al 30%, el pezón mostró un diámetro similar al encontrado en el grupo *ad libitum* (Fig. 10). Sin embargo, estadísticamente, no se encontraron diferencias en relación al pezón entre los lotes *ad libitum* y experimentales (Tabla 4, Figura 11).

Los primordios o esbozos glandulares en el lote *ad libitum* están constituidos por 2 a 3 capas de células epiteliales cúbicas y discretamente triangulares cuyos núcleos situados en la base, ocupan un tercio del diámetro mayor celular y contienen nucléolos prominentes. La actividad de división celular se manifiesta por tres a cuatro figuras mitóticas por cada primordio. Las células mioepiteliales, alargadas, con citoplasma finamente teñido, de núcleo ovoide y nucléolo puntiforme, se disponen en una sola capa formada por 5 a 6 células en promedio por primordio, las cuales se adhieren a una membrana basal aún no bien desarrollada (Figura 3 B). El grupo isocalórico al 20% muestra una estratificación dual del primordio glandular con la presencia de espacios intercelulares y un desplazamiento ordenado de los núcleos hacia la base, siendo menos aparentes las mitosis, esto mismo es observado en el lote isocalórico al 30% sólo que los espacios intercelulares son más acentuados. No se encontraron cambios importantes en la distribución de las células mioepiteliales para ambos grupos (Figura 12).

El esbozo alveolar en los grupos tratados con etanol al 20 y al

30% mostró ser bi o triestratificado con núcleos prominentes que ocupan dos tercios del diámetro mayor celular y nucléolos intensamente teñidos. Así mismo, la cantidad de las células mioepiteliales es menor, de dos a tres células por primordio encontrándose adheridas a una membrana basal poco desarrollada siendo esto más patente en el grupo de alcohol al 30% (Figura 13).

El estudio morfométrico de los núcleos de las células epiteliales alveolares mostró un aumento en el diámetro del mismo para los grupos tratados con etanol, los datos numéricos se muestran en la Tabla 5, Figura 14. En el estudio cuantitativo del número de mitosis de las células epiteliales del esbozo alveolar y de las células mioepiteliales para dichos grupos se encontró una disminución tanto en el número de mitosis como de las células mioepiteliales como lo muestran las Tablas 6 y 7, Figuras 15 y 16. La tinción con Pass shift en el grupo ad libitum mostró escaso material pass positivo en el citoplasma de las células epiteliales. En los grupos isocalóricos al 20 y 30% se encontró un aumento de material pass positivo, siendo mayor para el lote al 30%.

En los grupos tratados con alcohol al 20 y 30% se observó un incremento de material pass positivo mayor aún al encontrado en los grupos isocalóricos. En el lote de alcohol al 30% el depósito de material presentó una tendencia periférica. Para corroborar si dicho material pass positivo corresponde a glucógeno, fue sometido a digestión con diastasa observándose una pérdida total

del mismo, lo cual confirma la presencia de depósitos de glucógeno.

El estudio morfométrico del esbozo alveolar mostró que la altura del epitelio fué similar en todos los lotes sin diferencias significativas como se observa en la Tabla 8, Figura 17.

En relación al lumen, el estudio de comparaciones múltiples mostró que los grupos control ad libitum e isocalóricos se comportaron de modo similar, mientras que en los grupos alcohólicos el diámetro del lumen fue menor, a un nivel de significancia de  $p=0.0008$  (Tabla 9, Figura 18).

De acuerdo a los resultados encontrados en el estudio morfométrico del epitelio y del lumen del esbozo alveolar se hizo un estudio de dispersión, el cual mostró no relación entre dichas variables (Figura 19).

## VII. DISCUSION

El presente estudio muestra que las ratas madres tratadas con etanol consumieron menor cantidad de kilocalorías aportadas por el alimento por lo que tuvieron bajo peso en comparación con los lotes control. Así mismo los críos del grupo tratado con etanol al 30% mostraron también bajo peso y retardo en el crecimiento. Estos efectos tanto en las ratas madre como en los recién nacidos han sido reportados de igual manera por varios investigadores (3,10,13,17,23,25,27,28).

Las calorías que proporciona el etanol están disponibles como energía que no requiere digestión preliminar, se absorbe rápidamente por lo que al cubrirse los requerimientos calóricos, la rata deja de ingerir alimento y baja de peso (46).

Se conoce que el alcohol administrado a través del agua de bebida puede interactuar por tres diferentes vías para producir malnutrición: 1o. Por disminución en la ingesta de alimentos, 2o. Deteriorando la digestión y absorción de alimentos y 3o. Alterando la activación de nutrientes (47).

De acuerdo al material observado, el pezón mostró una configuración histológica similar entre los grupos ad libitum y experimentales; sin embargo los grupos tratados con etanol, presentaron el pezón con menor profundidad, siendo más marcado en el grupo alcoholizado al 30%.

El desarrollo normal del pezón y el crecimiento de la glándula mamaria al igual que otros órganos de la reproducción como el útero, trompas de falopio, ovario y vagina son estimulados por

los estrógenos, hormona producida por las células foliculares del ovario (48,49,50,51). Greene y Burrill encontraron un desarrollo precoz del pezón, así como un engrosamiento del cuerno uterino en ratas a las que se les administraron dosis altas de estradiol (52,53,54,55).

Se ha reportado en la rata así como en el humano, que la ingesta crónica de etanol, disminuye los niveles plasmáticos de estradiol (21,22,23,56,57). Bo. y cols. reportan en estudios hechos con ratas prepúberes tratadas con etanol al 5% en forma crónica un retardo en el desarrollo del ovario, útero y vagina así como un retraso en la apertura vaginal (20,23,26,58).

Van Thiel y cols (20,21,22,57) han encontrado daños morfológicos irreversibles en el ovario de ratas inmaduras, tanto recién nacidas como prepúberes; así como alteración de los ciclos ováricos con atrofia ovárica, carencia de folículos y de cuerpo lúteo por consumo de etanol al 5%.

Tales trastornos son ocasionados por la disminución en los niveles plasmáticos de estradiol, cuyo efecto sobre los órganos blanco también disminuye.

Aún cuando no se encontraron referencias específicas en relación a la acción del etanol sobre el pezón, el desarrollo disminuido del mismo podría explicarse como una respuesta similar a la de los demás órganos blanco para el estradiol en relación al efecto inhibitorio del etanol.

Las células del epitelio del esbozo alveolar en los grupos

tratados con etanol mostraron núcleos prominentes, menor número de mitosis y depósitos de glucógeno aumentados así como disminución en la cantidad de células mipepiteliales, siendo estos hallazgos más notables en el grupo de alcohol al 30%. Brown y cols. reportan inhibición de la proliferación celular del tejido nervioso, pulmonar, óseo, y de algunas estructuras faciales durante la gestación, por acción directa del etanol (27, 59,60,75). Inselman y colaboradores indican que la inhibición de la proliferación celular ocasionada por el consumo de etanol es medida por el contenido de DNA reflejado en el número de células (60). William Dilley menciona que el desarrollo alveolar y la síntesis de DNA en las células alveolares de la glándula mamaria de la rata inmadura de 4 semanas de edad in vitro es estimulada por la liberación de prolactina y que esta hormona actúa en etapa premitótica (61).

El aumento de tamaño en los núcleos así como la disminución en el número de mitosis pudieran ser fenómenos relacionados con la elevación de prolactina plasmática que existe en ratas recién nacidas hijas de madres alcohólicas como ha sido reportado por otros autores (23,26,27), dicha hormona actúa en la interfase o etapa premitótica de las células alveolares de la glándula mamaria (61). Durante esta etapa ocurre la duplicación del DNA en la célula siendo al final de la interfase cuando la célula contiene dos veces la cantidad de DNA lo que incrementa el tamaño de los núcleos y se conoce como etapa S de la interfase (62, 63);

para corroborar si existe relación entre la altura del epitelio alveolar y el diámetro luminal se llevó al cabo un análisis de dispersión el cual mostró que no tienen relación.

Para ahondar en el por qué del crecimiento de los núcleos, un análisis de citometría de flujo permitiría cuantificar la cantidad de DNA y por lo tanto conocer las condiciones de dichos núcleos; también es útil un estudio bajo microscopía electrónica.

Otros trastornos encontrados en el ciclo hormonal a nivel experimental y clínico producidos por el consumo agudo o crónico de etanol fueron bajas concentraciones de hormona luteinizante y progesterona mientras que los niveles plasmáticos de hormona folículo estimulante se mantienen normales; por lo antes mencionado existen referencias que afirman la acción directa del etanol a nivel del eje hipotálamo-hipófisis-gónada, a consecuencia de lo cual se ve afectada la producción de hormonas (22,23,26,27,28,56,57,64,65).

Ambas gonadotrofinas, tanto la LH como la FSH son liberadas por la hipófisis; la hormona luteinizante es una glucoproteína que actúa normalmente a nivel del ovario favoreciendo o estimulando la producción de estrógenos y progesterona, esta última actúa en el desarrollo de los lobulillos y alveolos en la mama (51,56,64). Respecto al aumento en los depósitos de glucógeno encontrados en nuestro estudio, recientemente se han encontrado alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos en ratas con retardo en el crecimiento expuestas al etanol in útero (66,67), como es sabido

los carbohidratos son almacenados como glucógeno, el cual es un polisacárido de gran peso molecular, compuesto de unidades de glucosa unidas por enlaces alfa-glucosídicos y que se almacena principalmente en el hígado y músculo; en nuestro análisis, las células del epitelio del esbozo alveolar en los grupos alcoholizados al 20% y 30% mostraron depósitos de glucógeno aumentados comparados con sus controles, estos resultados concuerdan con los de otros autores donde observaron tanto en animales de laboratorio como en el humano, un incremento de los gránulos de glucógeno en el interior de las células del miocardio y hepáticas después de la ingesta de etanol, donde a mayor concentración de etanol mayor depósitos de glucógeno, lo cual se atribuye a cambios en la permeabilidad de la membrana plasmática o disfunción del sistema generador de energía (mitocondria) (67,68).

En cuanto a las células mioepiteliales, éstas fueron descritas desde 1841 y su naturaleza ha sido ampliamente discutida ya que unos investigadores hablan de ellas como células de origen epitelial, mientras que otros las han descrito como similares al músculo liso (69,70,71). Aunque las descripciones de dichas células en tejido adulto son numerosas existe muy poca información perteneciente a su diferenciación (72); en la actualidad el proceso inicial del desarrollo del mioepitelio mamario en la rata no es muy claro, algunos autores mencionan que su diferenciación aparece al momento del nacimiento (39,40) en cambio otros la señalan a los dos días de la vida post-natal

(72).

En nuestro estudio, las células mioepiteliales se presentaron en una sola capa alrededor del esbozo alveolar (39), mostrando una variación en el número de dichas células siendo menor para los grupos alcoholizados respecto a sus controles, con un promedio de 2.6 y 5.9 respectivamente; esta alteración fue más significativa para el grupo alcoholizado al 30%, lo cual puede ser explicado por la inhibición que existe en la proliferación celular embrionaria ocasionada por el etanol como previamente ha sido reportado para los tejidos óseo, pulmonar y nervioso (27,59,60, 75).

La función de las células mioepiteliales es ayudar a la expulsión de la leche por su contracción en respuesta a la hormona oxitocina (hormona hipofisiaria disparada después del estímulo mecánico del pezón) cuya liberación está inhibida por acción directa del etanol sobre el eje hipotálamo-hipofisiario (40,73,74 ).

El análisis en forma integral de los datos presentados sugiere que la administración prenatal de alcohol altera el balance normal del sistema endócrino (29) ocasionando disturbios en el desarrollo normal del conjunto de órganos que integran el aparato de la reproducción entre ellos la glándula mamaria.

### VIII. CONCLUSIONES

1. La administración en forma crónica de etanol al 20% y 30% aumentó el tamaño del epitelio del esbozo alveolar en las ratas recién nacidas.
2. El desarrollo del pezón en profundidad se encontró disminuido en las crías de madres alcoholizadas siendo más significativa esta alteración en el grupo alcohólico al 30%.
3. La ingestión crónica de etanol a concentraciones de 20% y 30% ocasiona un aumento en el diámetro de los núcleos de las células epiteliales alveolares en la rata hembra recién nacida.
4. En los grupos tratados con etanol al 20% y 30% los depósitos de gránulos de glucógeno se encontraron aumentados.
5. Las células mioepiteliales en cada esbozo alveolar están disminuidas en las ratas recién nacidas pertenecientes a los grupos de alcohol al 20 y 30%.

## IX. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* 1973; 999-1001.
- 2.- Swinyard EA. *Pharmaceutical Necessities*. En: *Remington's pharmaceutical sciences*, ed. 15a. Easton Pennsylvania: Mack Publishing Co., 1975: 67:1221-1269.
- 3.- Jones KL, Smith DW. The fetal alcohol syndrome. *Teratology* 1975;12:1-10.
- 4.- Criteria Committee, National Council on Alcoholism: Criteria for the diagnosis of alcoholism. *Ann Intern Med* 1972; 77:249-258.
- 5.- Dullette EM, Rosett HL, Rosman P, Weiner A. Adverse effects of offspring of maternal alcohol abuse during pregnancy. *N Engl J Med* 1977; 297:528-530.
- 6.- Teschke R, Matsukai S, Ohnishi K, Hasumura Y, Lieber CHS. Metabolism of alcohol at high concentrations: Role and biochemical nature of the hepatic microsomal ethanol oxidizing system. *Adv Exp Med Biol* 1977; 85: 257-280.
- 7.- 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.

8.- Kalant H. Alcohols and disulfiram. En: Bevan JA, Thompson JH. *Essentials of pharmacology*. 3a. ed. Philadelphia: Harper & Row, 1983: 265-271.

9.- Padmanabhan R, Hameed MS, Sugathan TN. Effects of acute doses of ethanol on pre- and postnatal development in the mouse. *Drug Alcohol Depend* 1984; 14:197-208.

10.- Harford TC. The social context of alcohol consumption. In: *Metabolic effects of alcohol*. Eds. P. Avogaro, CR Sirtori and E Tremoli. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam 1979: 3-12.

11.- Perin AA, Sessa Desiderio MA. Ethanol and liver protein synthesis. In: *Metabolic effects of alcohol*. Eds. P. Avogaro CR Sirtori and E Tremoli. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam 1979: 281-292.

12.- Salerno FD, Cocchi P, Zanardi F, Casanueva Muller EE. Growth hormone and prolactin secretion in cirrhotic patients. In: *Metabolic effects of alcohol*. Eds P. Avogaro CR Sirtori and E Tremoli. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam 1979: 77-88.

- 13.- Abel EL, Sokol RJ. Maternal and fetal characteristics affecting alcohol's teratogenicity. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1986; 8:329-334.
- 14.- Kikahana R, Butte JC, Moore JA. Endocrine effects of maternal alcoholization: Plasma and brain testosterone, dihydrotestosterone, estradiol and corticosterone. *Alcoholism* 1980; 4:1:57-60.
- 15.- Wright JT, Toplis PJ. Alcohol in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:201-202.
- 16.- Chernoff G. The fetal alcohol syndrome in mice: An animal model. *Teratology* 1977; 15:223-229.
- 17.- Little RE, Kevin WA, Ervin CH, Roberts-Worthington B, Clarren SK. Maternal alcohol use during breast-feeding and infant mental and motor development at one year. *N Engl J Med* 1989; 321:7:425-430.
- 18.- Jones KG, Smith DL, Ulleland CN, Streissguth AP. Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet* 1973; 1:1267-1271.
- 19.- Sulik KK, Johnston MC, Webb MA. Fetal alcohol syndrome:

*embryogenesis in a mouse model. Science 1981; 214 (20 November): 936-938.*

20.- Krueger WA, Bo WJ, Rudeen PK. *Female reproduction during chronic ethanol consumption in rats. Pharmacol Biochem Behav 1982; 17:629-631.*

21.- Bo WJ, Krueger WA, Rudeen KP. *Ethanol-induced alterations in the morphology and function of the rat ovary. Anat Rec 1982; 202:255-269.*

22.- Hadi HA, Hill JA, Castillo RA. *Alcohol and reproductive function: A review. Obstet Gynecol 1987;42:2:69-74.*

23.- Sanchis R, Esquifino A, Guerri C. *Chronic ethanol intake modifies estrous cyclicity and alters prolactin and LH levels. Pharmacol Biochem Behav 1985; 23:221-224.*

24.- Kesaniemi YA. *Ethanol and acetaldehyde in the milk and peripheral blood of lactating women after ethanol administration. J Obstet Gynecol 1974;81:84-86*

25.- Clarren SK, Smith DW. *The fetal alcohol syndrome. N Engl J Med 1978; 498:19:1063-1067.*

26.- Esquifino AI, Sanchis R, Guerri C. *Effect of prenatal*

alcohol exposure on sexual maturation of female rat offspring. *Neuroendocrinology* 1986; 44:483-487.

27.- Guerri C, Esquifino A, Sanchis R, Grisolia S. Growth, enzymes and hormonal changes in offspring of alcohol-fed rats. *Ciba Found Symp* 1984; 105:85-102.

28.- Lee M, Wakabayashi K. Hormonal changes in rats consuming alcohol prior to and during gestation. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1985; 9:5:417-420.

29.- Jones WL, Stewart DB. Effects of orally-administered ethanol on mammary gland morphology and functional efficiency in lactating rats. *Exp Pathol* 1984; 25:205-213.

30.- Steven WM, Bulloch B, Seelig LL. A morphometric study of the effects of ethanol consumption on lactating mammary glands of rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1989; 13:2:209-212.

31.- Lawton ME. Alcohol in breast milk. *Aust NZ J Obstet Gynaec* 1985;25:71-73.

32.- Vilaró S, Viñas O, Remesar X, Herrera E. Effects of chronic ethanol consumption on lactational performance in rat: Mammary gland and milk composition and pups' growth and metabolism.

*Pharmacol Biochem Behav* 1987; 27:333-339.

33.- Myers JA. *Studies on the mammary gland: II. The fetal development of the mammary gland in the female albino rat.* *Am J Anat* 1917; 22:195-223.

34.- Hardy MH. *The development in vitro of the mammary glands of the mouse.* *J Anat* 1950; 84:388-393.

35.- Arredondo AG, Banda ER, Arreola MA, Cardona HS, Gutiérrez JP. *Estudio del desarrollo normal de la glándula mamaria en la rata Sprague Dowley.* *En: IX Encuentro de Investigación Biomédica, 1991: 141.*

36.- Ceriani R, Pitelka DR, Bern HA, Colley VB. *Ultrastructure of rat mammary-gland anlagen in vivo and after culture with hormones.* *J Exp Zool* 1970; 174:79-100.

37.- Sekhri KK, Pitelka DR, Deome KB. *Studies of mouse mammary gland. I. Cytomorphology of the normal mammary gland.* *Journal of the National Cancer Institute* 1967; 39:3:459-490.

38.- Rudland PS, Barraclough R. *Stem cells in mammary gland differentiation and cancer.* *J Cell Sci* 1988; 10:95-114.

39.- Dulbecco R, Ross AW, Bologna M, Bowman M. *Marker evolution*

during the development of the rat mammary gland: Stem cells identified by markers and the role of myoepithelial cells. *Cancer Res* 1986; 46:2449-2456.

40.- Mahendran RS, O'Hare MJ, Ormerod MG, Edwards PAW, McIlhinney RAJ. A new monoclonal antibody to a cell-surface antigen that distinguishes luminal epithelial and myoepithelial cells in the rat mammary gland. *J Cell Sci* 1989; 94:545-552.

41.- Gavaler JS, Van Thiel DH, Lester R. Ethanol: a gonadal toxin in the mature rat of both sexes. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1980; 4:3:271-276.

42.- Endo A, Watanabe T. Interlitter variability in fetal body weight in mouse offspring from continuous, overnight, and short-period matings. *Teratology* 1988; 37:63-67.

43.- Watanabe T, Endo A. Digit development and embryonic weight in mice: analysis of sex-related time difference and mating period-related interlitter variability. *Teratology* 1988; 38:157-163.

44.- Mallory FB. *Pathological Technique*. New York: Hafner Publishing Co., 1961: 126-129.

45.- Saunders AM: *J. Histochem Cytochem* 1964; 12:164-170.

46.- Anderson L, Dibble MV, Turkki PR, Mitchell HS, Rynbergen HJ. *Utilización de nutrimentos. En: Nutrición y dieta de Cooper. 17a. ed. México, D.F.: Nueva Editorial Interamericana, 1985: 189-212.*

47.- Vilaró S, Viñas O, Remesar X. *Altered ultrastructure of lactating rat mammary epithelial cells induced by chronic ethanol ingestion. Alcoholism: Clinical and Experimental Research 1989; 13:1:128-136.*

48.- Clark JH, Peck EJ Jr. *Female sex steroids receptors and function. Monog Endocrinol 1979; 14:4-36.*

49.- Chan L, O'Malley BW. *Mechanism of action of the sex steroid hormones. N Engl J Med 1976; 294:1322-1328, 1372-1381, 1430-1437.*

50.-Greene RR, Burrill MW, Ivy AC. *Experimental intersexuality: Modifications of embryonic sexual development obtained by giving large amount of estrogens to pregnant rat. Am J Physiol 1939:94.*

51.- Hisaw FL, Greep RO, Fevold HL. *Effects of progesterone on the female genital tract after castration atrophy. Proc Soc Exp Biol Med 1937; 36:840-842.*

52.- Greene RR, Burrill MW, Ivy AC. *Experimental intersexuality. Anat Rec 1939; 74:4:429-438.*

53.- Clark JH, Peck EJ Jr. Receptor estrogen complex in the nuclear fraction of the rat uterus during the estrous cycle. *Science* 1972; 176:528.

54.- Greene RR, Burrill MW, Ivy AC. Experimental intersexuality: The production of feminized male rats by antenatal treatment with estrogens. *Science*, 1938; 88:130.

55.- Hartman CG, Geschickter GF, Speert H. Effects of continuous estrogen administration in very large doses. *Anat Rec* 1941; 79 (Supl 2): 31.

56.- Halmesmaki E, Autti I, Granstrom ML, Stenman UH, Ylikorkala O. Estradiol, estriol, progesterone, prolactin, and human chorionic gonadotropin in pregnant women with alcohol abuse. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64:1:153-156.

57.- Van Thiel DH, Gavalier JS, Lester R. Alcohol-induced ovarian failure in the rat. *J Clin Invest* 1978; 61:624-632.

58.- Bo WJ, Krueger WA, Rudeen PK, Symmes SK. Ethanol-induced alterations in the morphology and function of the rat ovary. *Anat Rec* 1982; 202:255-260.

59.- Ritchie JM. Alcoholes alifáticos. En: Goodman GA, Rall TW, Nies AS, Tylor P, *Las bases farmacológicas de la terapéutica*.

6a. ed. México, D.F.: Editorial Médica Panamericana, 1980: 364-374.

60.- Inselman LS, Fisher SE, Spencer H, Atkinson M. Effect of intrauterine ethanol exposure on fetal lung growth. *Pediatr Res* 1985; 19:1: 12-14.

61.- Dilley WG. Morphogenic and mitogenic effects of prolactin on rat mammary gland in vitro. *Endocrinology* 1971; 88:514-517.

62.- Gall J. Chromosome fibers from an interphase nucleus. *Science* 1963; 139:120-121.

63.- Frenster JH. Mechanisms of repression and derepression within interphase chromatin. *In Vitro* 1965; 1:78-101.

64.- Schade RR, Bonner G, Gay VC, Van Thiel DH. Evidence for a direct inhibitory effect of ethanol upon gonadotropin secretion at the pituitary level. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1983; 7:2:150-152.

65.- Salonen I, Huhtaniemi I. Effects of chronic ethanol diet on pituitary-testicular function of the rat. *Biol Reprod* 1990; 42:55-62.

66.- Singh SP, Snyder K, Pullen GL. Fetal alcohol syndrome.

glucose and liver metabolism in term rat fetus and neonate. *Alcoholism* 1986;10:1:54-58.

67.- Cox DJ, Sugden MC, Palmer N. Ethanol and glucose disposal in the rat. *Biochem Soc Trans* 1987;16:247-249.

68.- Mikami K, Sato S, Watanabe T. Acute effects of ethanol on cultured myocardial cells: an ultrastructural study. *Alcohol* 1990;25:6:651-660.

69.- Henle J. Allgemeine Anatomie. In: Vom Bau des menschlichen Körpers. Ed. Sommering. Leipzig Voss. 1841; 916-920.

70.- Retterer E, Lelievre A. Structure comparée de la glande mammaire à l'état normal et pathologique. *Journal de l'anatomie et de la physiologie normales et pathologiques de l'homme et des animaux*. Paris 1911; 47:101-168.

71.- Linzell, JL. The silver staining of myoepithelial cells, particularly in the mammary gland, and their relation to the ejection of milk. *J Anat* 1952; 86:49-57.

72.- Radnor CJ. Myoepithelial cell differentiation in rat mammary glands. *J Anat* 1972;111:3:381-398.

73.- Raubenheimer EJ. The myoepithelial cell: Embryology,

function and proliferative aspects. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1987;25:2;161-193.

74.- Fuchs AR. Ethanol and the inhibition of oxytocin release in lactating rats. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1969; 62:546-554.

75.- Naus CCG, Bechberger JF. Effect of prenatal ethanol exposure on postnatal neural gene expression in the rat. *Developmental Genetics* 1991; 12:293-298.

***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. Kilocalorías por alimento

GRUPO	n	PROMEDIO mm	ERROR ESTANDARD PONDERADO	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%	
				Cuart. Inf.	Cuart. Sup.
1	20	36.350284	.4994774	35.656969	37.043599
2	20	17.903766	.5339638	17.162582	18.644951
3	20	19.656452	.5322385	18.917662	20.395241
4	20	18.219136	.4467462	17.599017	18.839256
5	20	10.470859	.4709118	9.817195	11.124522

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

TABLA No. 3  
Promedios. Longitud Cráneo-Caudal

GRUPO	n	PROMEDIO mm	ERROR ESTANDARD 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. 4

Promedios. Profundidad del Pezón

GRUPO	n	PROMEDIO mm	ERROR ESTANDARD PONDERADO	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%	
				Cuart. Inf.	Cuart. Sup.
1	20	23.740000	1.0134989	22.316947	25.163053
2	20	20.250000	1.0134989	18.826947	21.673053
3	20	23.450000	1.0134989	22.026947	24.873053
4	20	23.320000	1.0134989	21.896947	24.743053
5	20	21.530000	1.0134989	20.106947	22.953053

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

TABLA No. 5  
Promedios. Núcleos de Células Epiteliales

GRUPO	n	PROMEDIO mm	ERROR ESTANDAR PONDERADO	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%	
				Cuart. Inf.	Cuart. Sup.
1	20	.4455000	.0146138	.4249808	.4660192
2	20	.3690000	.0146138	.3484808	.3895192
3	20	.3640000	.0146138	.3434808	.3845192
4	20	.5580000	.0146138	.5374808	.5785192
5	20	.5355000	.0146138	.5149808	.5560192

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

TABLA No.6

Promedios. Mitosis por Esbozo Alveolar

GRUPO	n	PROMEDIO mm	ERROR ESTANDARD PONDERADO	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%	
				Cuart. Inf.	Cuart. Sup.
1	20	7.0000000	.5440588	5.8648384	8.1351616
2	20	8.2000000	.5440588	7.0648384	9.3351616
3	20	6.8000000	.5440588	5.6648384	7.9351616
4	20	2.6000000	.5440588	1.4648384	3.7351616
5	20	2.2000000	.5440588	1.0648384	3.3351616

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

TABLA No. 7  
Promedios. Células Mioepiteliales

GRUPO	n	PROMEDIO mm	ERROR ESTANDARD PONDERADO	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%	
				Cuart. Inf.	Cuart. Sup.
1	20	5.9600000	.2890905	5.5551764	6.3648236
2	20	4.7200000	.2890905	4.3151764	5.1248236
3	20	4.9600000	.2890905	4.5551764	5.3648236
4	20	3.0000000	.2890905	2.6951764	3.4048236
5	20	2.6400000	.2890905	2.2351764	3.0448236

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

TABLA No. 8  
Promedios. Epitelio del Esbozo Alveolar

GRUPO	n	PROMEDIO mm	ERROR ESTANDARD PONDERADO	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%	
				Cuart. Inf.	Cuart. Sup.
1	20	1.270000	.0775479	1.1611150	1.3788850
2	20	1.300000	.0775479	1.1911150	1.4088850
3	20	1.430000	.0775479	1.3211150	1.5388850
4	20	1.300000	.0775479	1.1911150	1.4088850
5	20	1.330000	.0775479	1.2211150	1.4388850

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

TABLA No. 9  
Promedios. Lumen del Esbozo Alveolar

GRUPO	n	PROMEDIO mm	ERROR ESTANDARD PONDERADO	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%	
				Cuart. Inf.	Cuart. Sup.
1	20	.6900000	.0555262	.6120357	.7679643
2	20	.5200000	.0555262	.4420357	.5979643
3	20	.6900000	.0555262	.6120357	.7679643
4	20	.4100000	.0555262	.3320357	.4879643
5	20	.4800000	.0555262	.4020357	.5579643

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

*XI. FIGURAS*

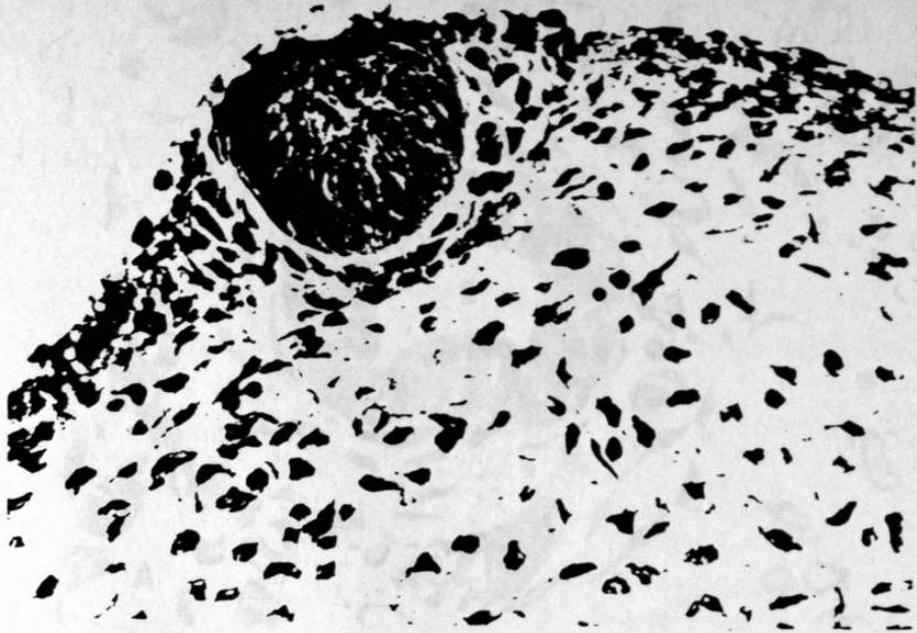


FIGURA 1. Corte histológico del botón mamario primitivo en la rata a los 14 días de gestación penetrando al mesénquima subyacente.

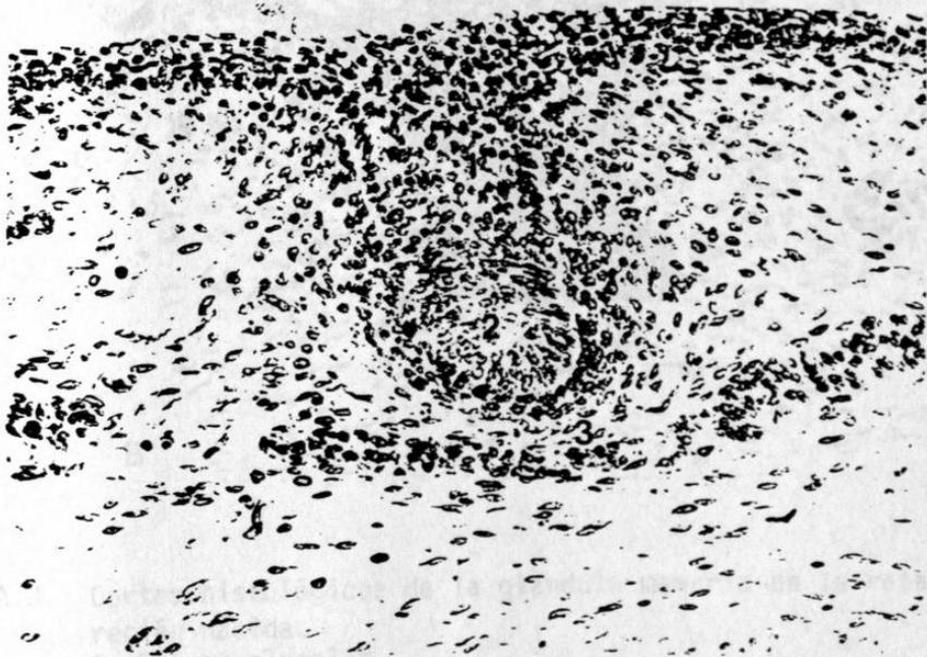


FIGURA 2. Corte histológico del botón mamario primitivo en la rata a los 17 días de gestación. 1. Pedículo o cuello. 2. Botón mamario. 3. Mesénquima subyacente.

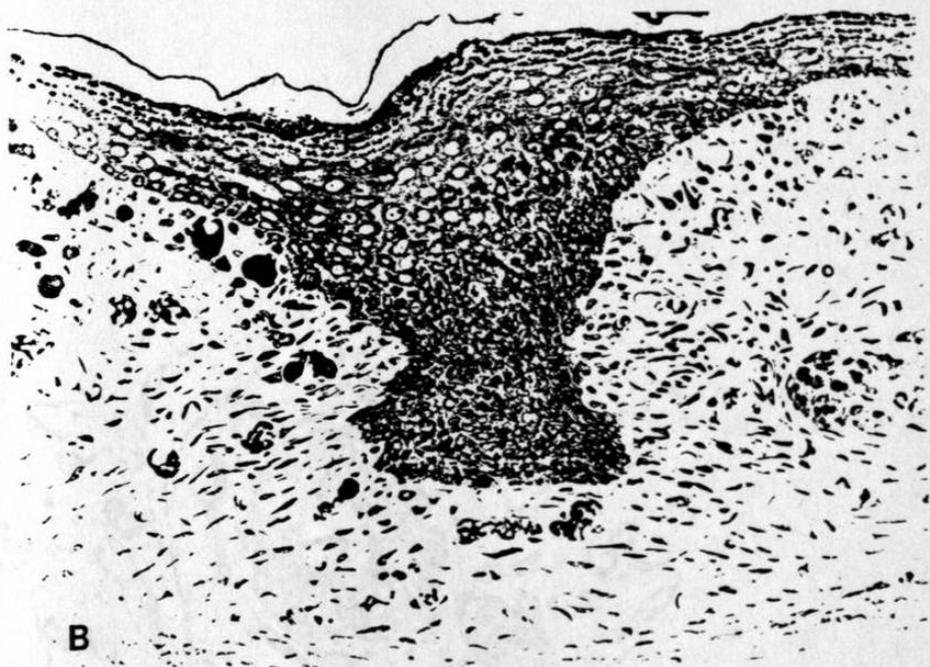
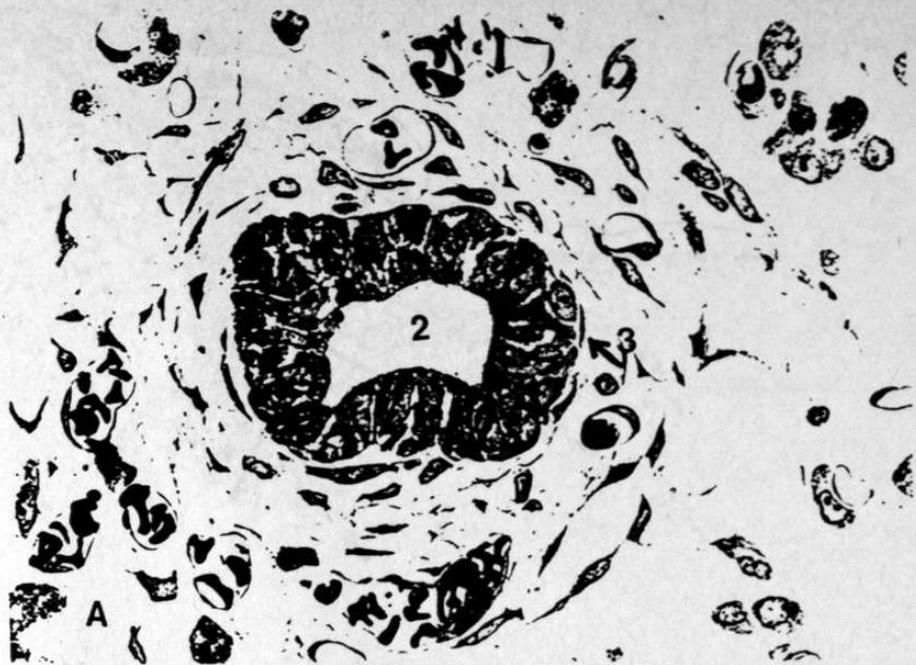


FIGURA 3. Cortes histológicos de la glándula mamaria en la rata recién nacida.

A. Esbozo alveolar.  
 1. Epitelio alveolar. 2. Lumen. 3. Células mioepi  
 teliales.

B. Pezón conformado por una acantosis basal regular de la epidermis.

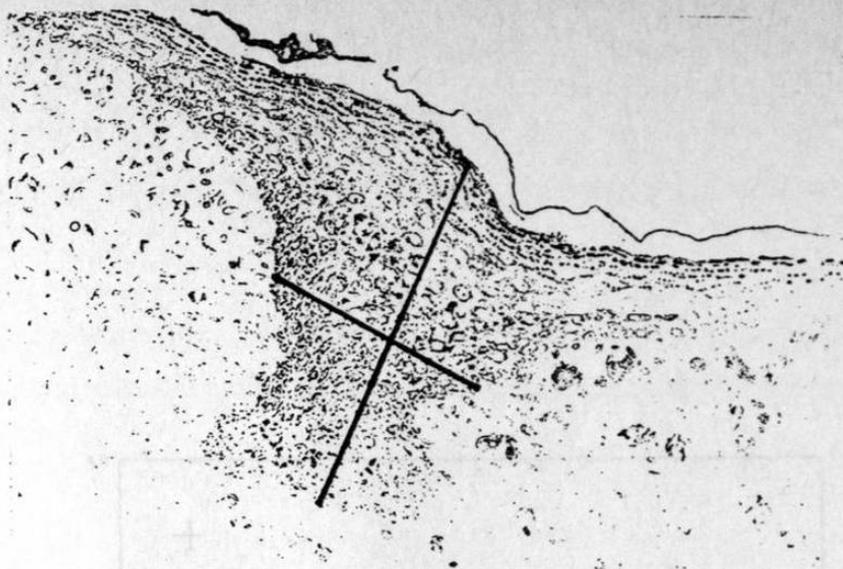


FIGURA 4. Fotografía que muestra la forma de medición del pezón tanto en profundidad como en diámetro.

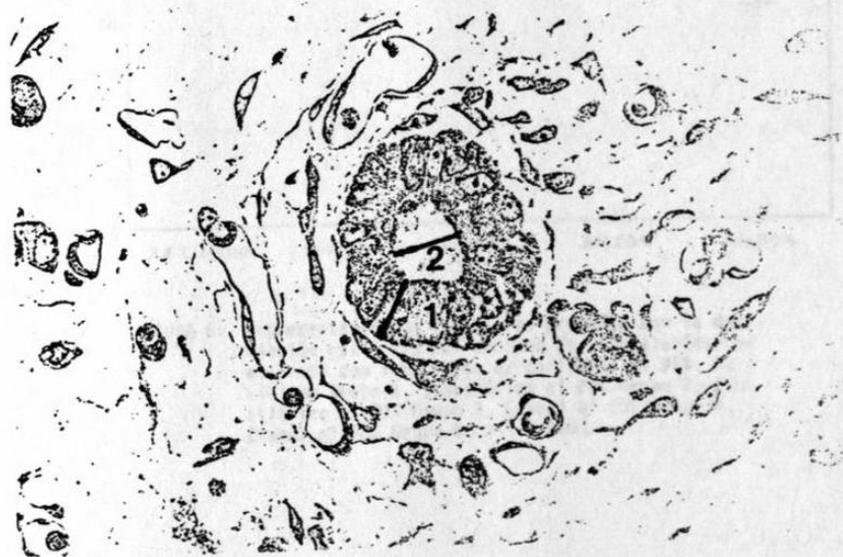


FIGURA 5. Fotografía que muestra la forma de medición del esbozo alveolar. 1. Epitelio alveolar. 2. Lumen.

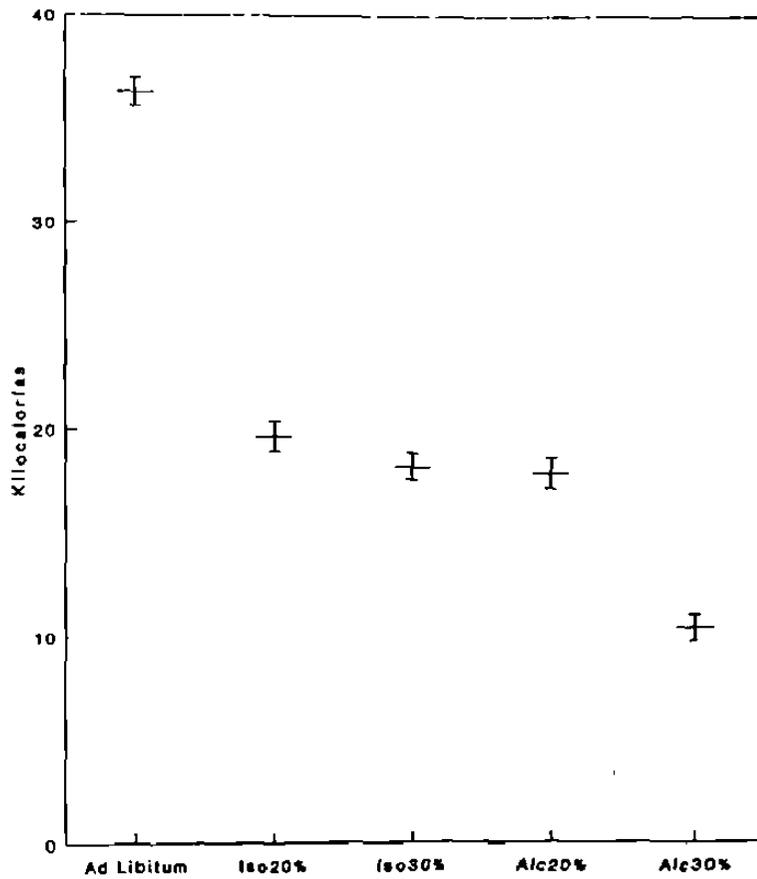


FIGURA 6. Representación de las cifras promedio con la desviación estándar del consumo de kilocalorías por alimento con intervalos de confianza al 95%. Ad Libitum Grupo 1, Isocalórico al 20% Grupo 2, Isocalórico al 30% Grupo 3, Etanol al 20% Grupo 4, Etanol al 30% Grupo 5.  $p = 0.0000$ .

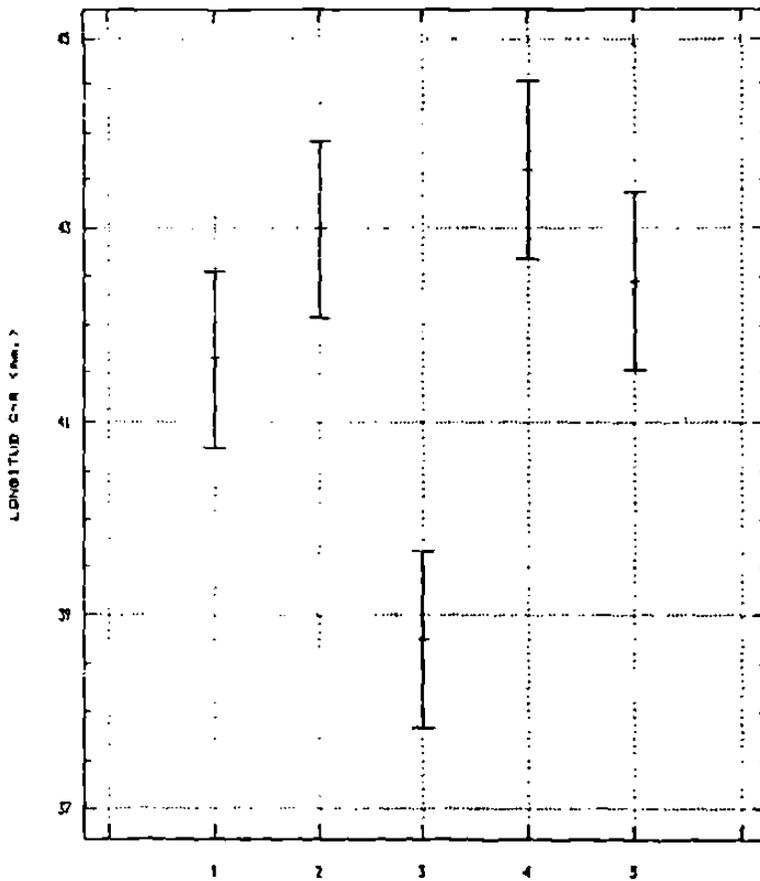


FIGURA 7. Representación de las cifras promedio con la desviación estandar de la longitud craneo caudal con intervalos de confianza al 95%. 1. Grupo etanol al 20%, 2. Grupo isocalórico al 20%, 3. Grupo etanol al 30%, 4. Grupo isocalórico al 30%, 5. Grupo ad libitum.

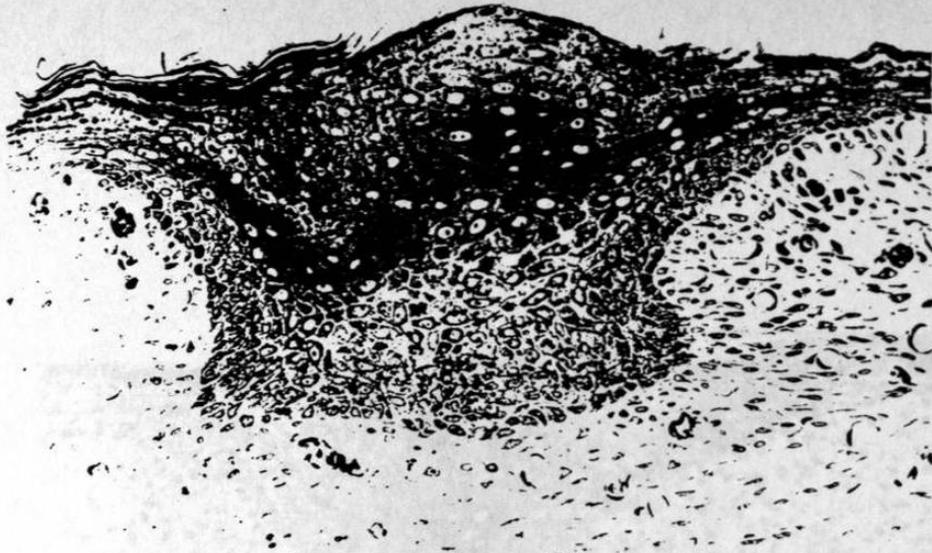


FIGURA 8. Corte semifino. Pezón lote isocalórico al 30% mostrando menor profundidad con diámetro mayor comparado con el lote ad libitum.

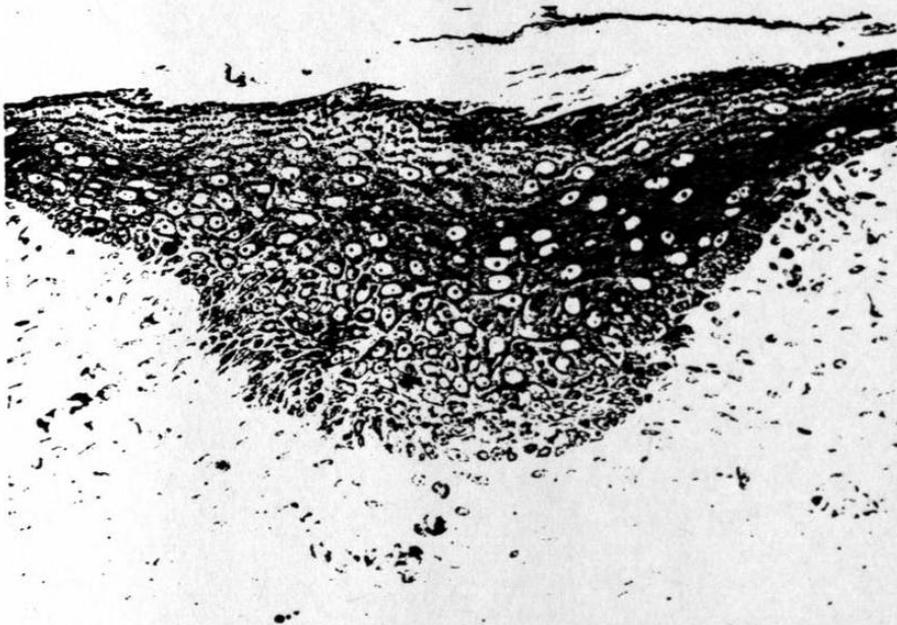


FIGURA 9. Corte semifino. Pezón tratado con etanol al 20% el cual muestra profundidad menor con diámetro mayor respecto al grupo ad libitum.

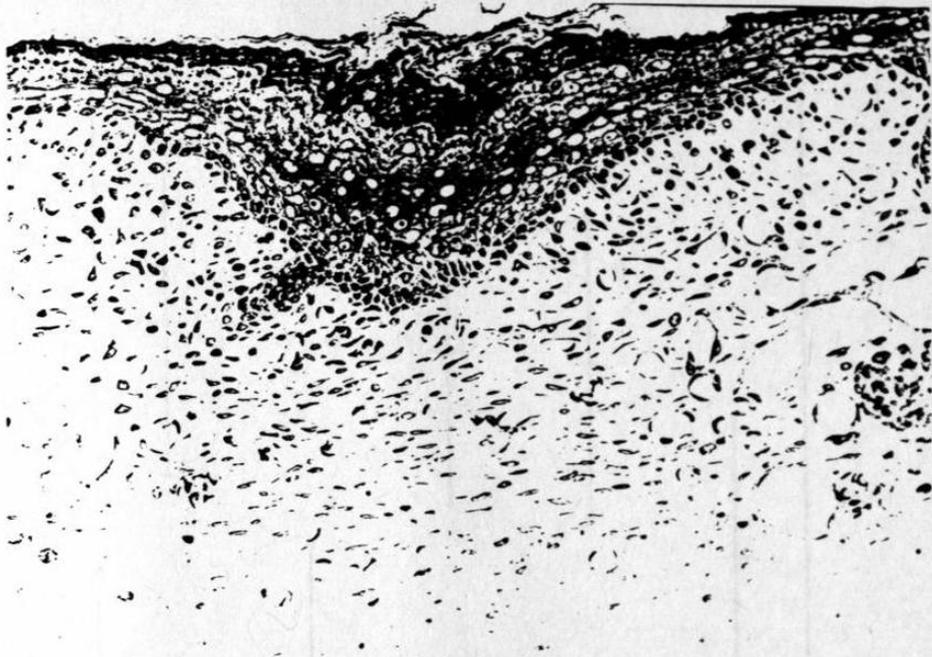


FIGURA 10. Corte semifino. Pezón tratado con etanol al 30% el cual - muestra una disminución en su profundidad respecto al grupo ad libitum.

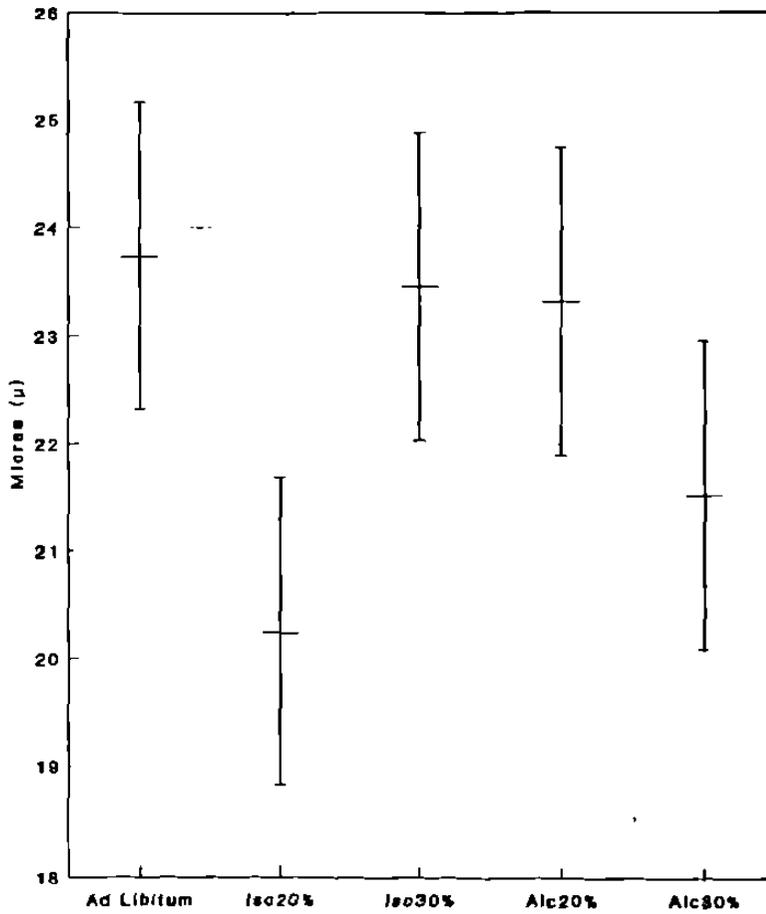


FIGURA 11. Representación de las cifras promedio con la desviación estandar comparando la profundidad del pezón con intervalos de confianza al 95%. Ad libitum Grupo 1, Isocalórico al 20% Grupo 2, Isocalórico al 30% Grupo 3, Etanol al 20% Grupo 4, Etanol al 30% Grupo 5.  $p = 0.0730$ .

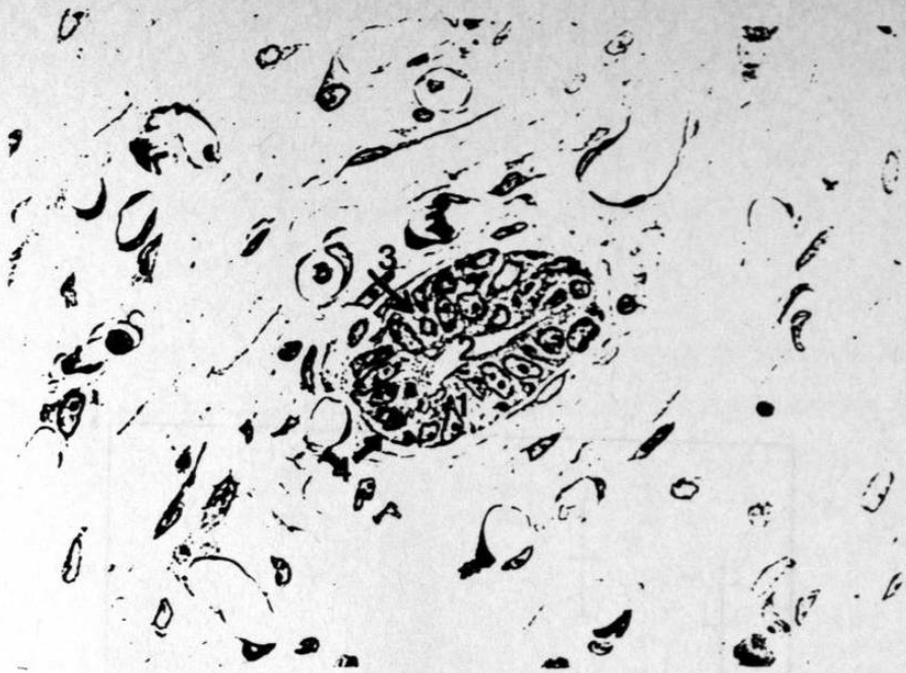


FIGURA 12. Corte semifino del esbozo alveolar del grupo isocalórico al 20%. 1. Epitelio alveolar. 2. Lumen. 3 Espacios intercelulares. 4. Células mioepiteliales.

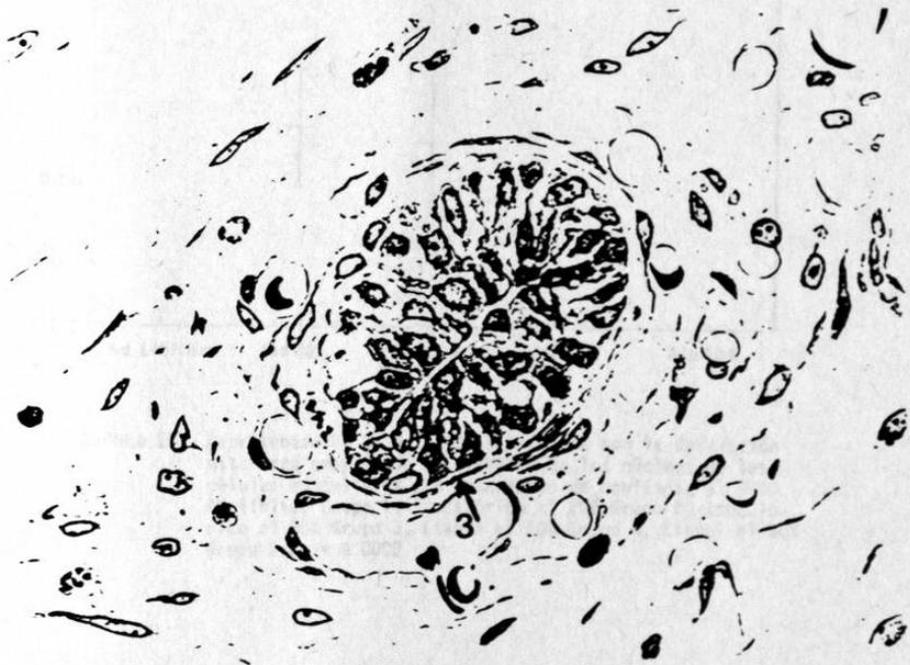


FIGURA 13. Corte semifino del esbozo alveolar para el grupo tratado con etanol al 30%. 1. Epitelio alveolar. 2. Núcleo. 3. Células mioepiteliales.

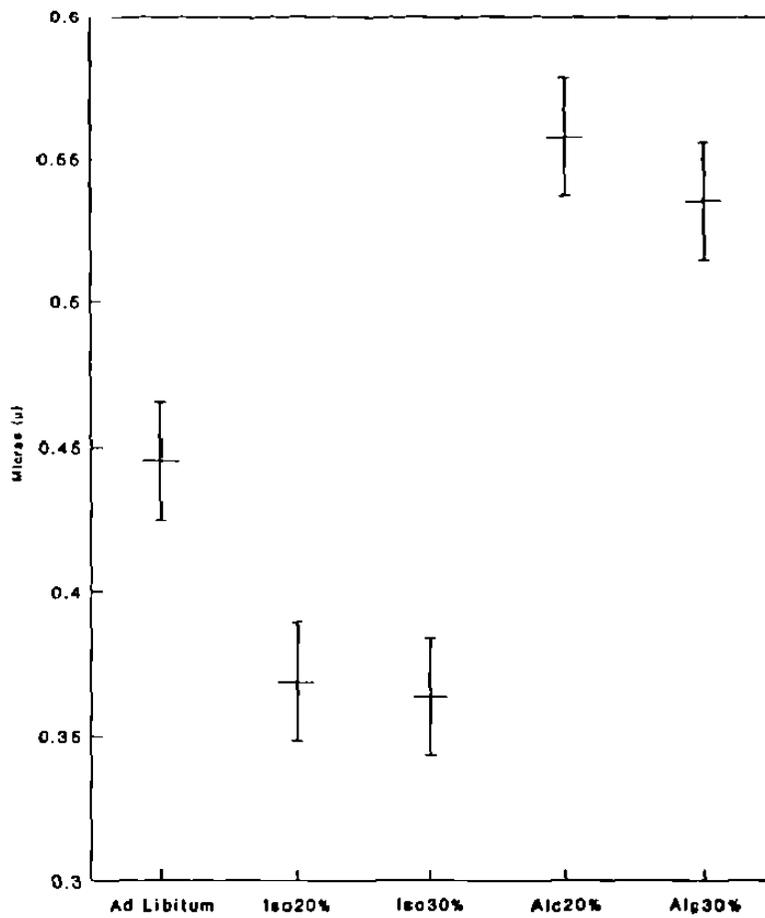


FIGURA 14. Representación de las cifras promedio con la desviación estandar comparando el diámetro de los núcleos de las células epiteliales con intervalos de confianza al 95%. Ad libitum Grupo 1, Isocalórico al 20% Grupo 2, Isocalórico al 30% Grupo 3, Etanol al 20% Grupo 4, Etanol al 30% Grupo 5.  $p = 0.0000$

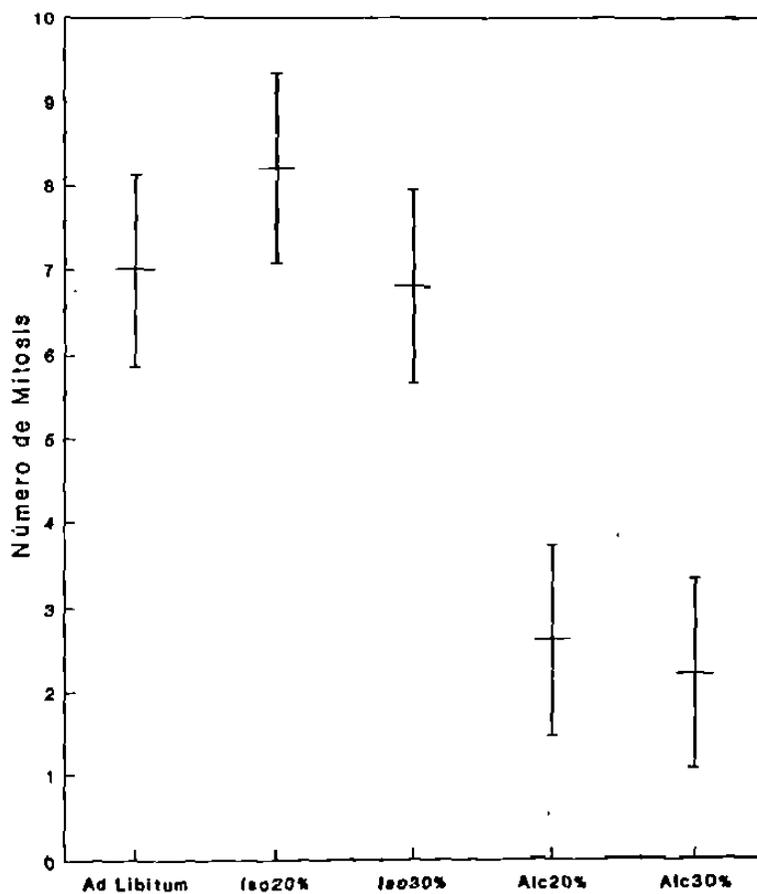


FIGURA 15. Representación de las cifras promedio con la desviación estandard comparando la cantidad en el número de mitosis por esbozo alveolar con intervalos de confianza al 95%. Ad Libitum Grupo 1, Isocalórico al 20%, Grupo 2, Isocalórico al 30% Grupo 3, Etanol al 20% Grupo 4, Etanol al 30% Grupo 5.  $p = .000000131$ .

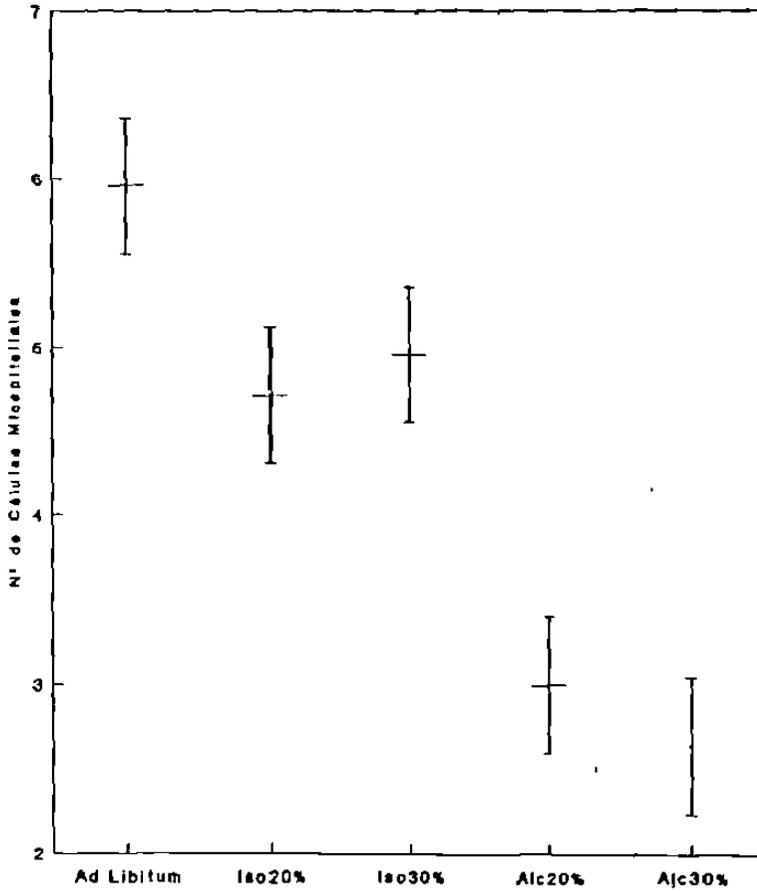


FIGURA 16. Representación de las cifras promedio con la desviación estandard comparando la cantidad de células mioepiteliales por esbozo alveolar con intervalos de confianza al 95%. Ad libitum Grupo 1, Isocalórico al 20% Grupo 2, Iso calórico al 30% Grupo 3, Etanol al 20% Grupo 4, Etanol al 30% Grupo 5.  $p = 0.0000$ .

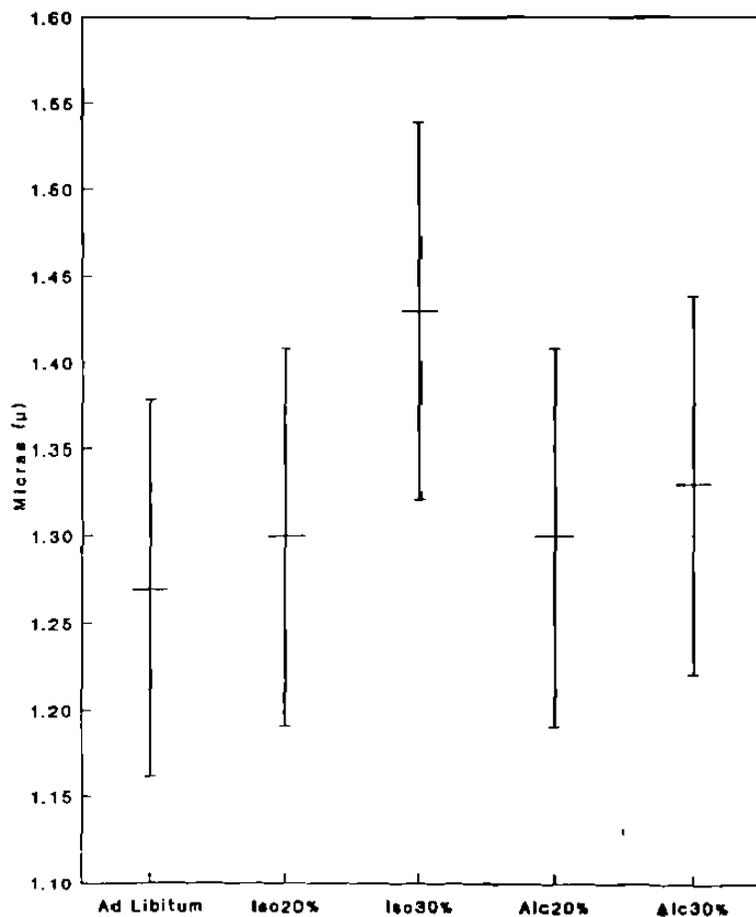


FIGURA 17. Representación de las cifras promedio con la desviación estandar de la altura del epitelio del esbozo alveolar con intervalos de confianza al 95%. Ad Libitum Grupo 1, Isocalórico al 20% Grupo 2, Isocalórico al 30% Grupo 3, Etanol al 20% Grupo 4, Etanol al 30% Grupo 5.  $p = 0.6374$ .

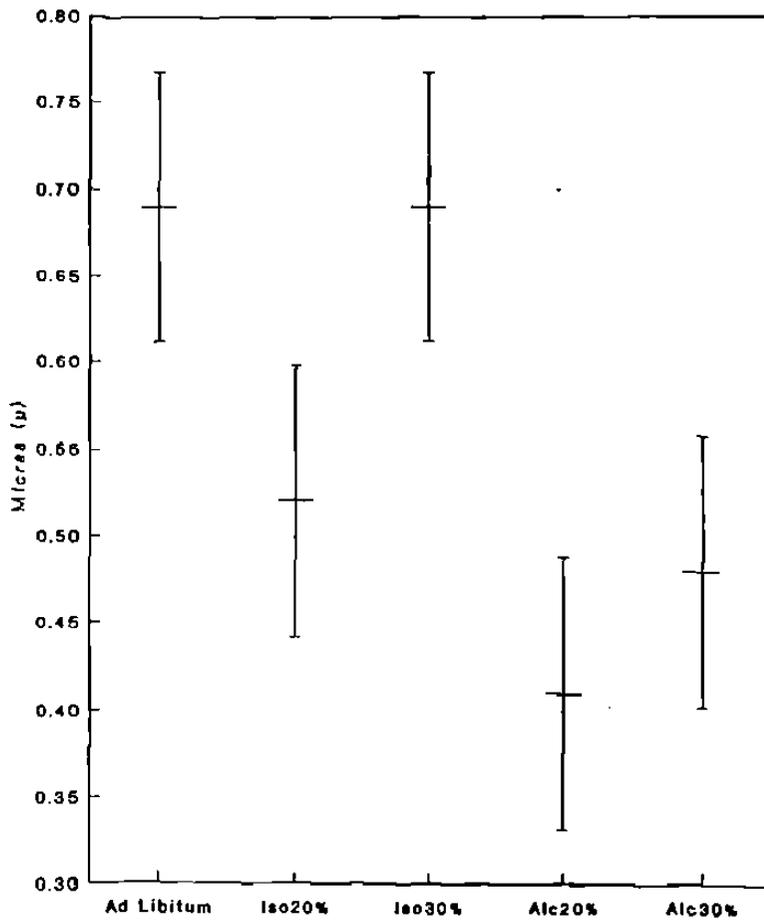


FIGURA 18. Representación de las cifras promedio con la desviación estandar del diámetro del lumen del esbozo alveolar con intervalos de confianza al 95%. Ad libitum Grupo 1, Iso-calórico al 20% Grupo 2, Isocalórico al 30% Grupo 3, Etanol al 20% Grupo 4, Etanol al 30% Grupo 5.  $p = 0.0008$ .

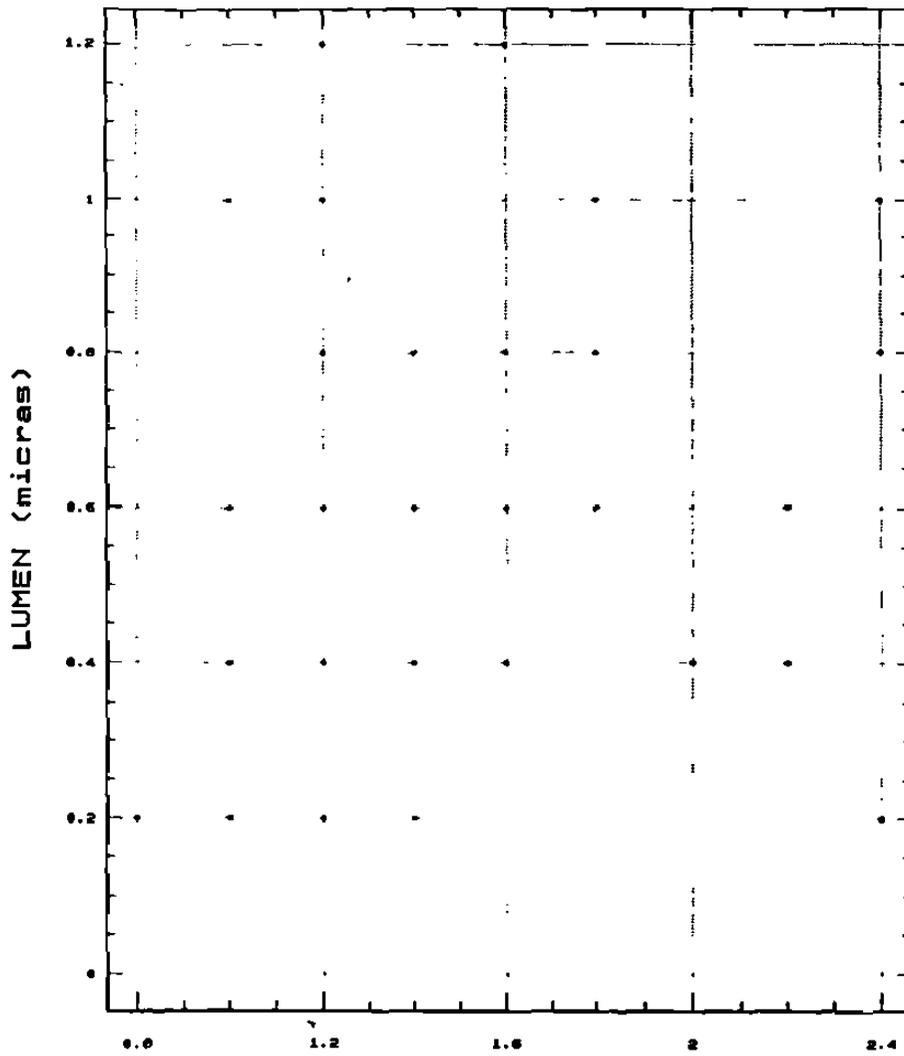


FIGURA 19. Gráfica de dispersión donde se muestra la nula relación que existe entre epitelio alveolar y lumen.

## AGRADECIMIENTOS

A mis padres: Sr. Ramiro Banda Romero y Sra. Emma Elizondo de Banda a quienes debo lo que soy, que gracias a su ejemplo y apoyo moral pude lograr esta meta.

A mis hermanos: Fernando, Laura, Leopoldo y Guillermo.

Al Dr. med. Alfredo Piñeyro López, Director de nuestra Institución, el cual nos impulsa con su ejemplo a la superación.

A la Dr. med. Guadalupe Arredondo de Arreola. Mi Asesor, por su esfuerzo y dedicación en la transmisión de conocimientos en las áreas de docencia e investigación, así como por su apoyo moral y estímulo constante para la realización de esta meta.

Al Dr. Alvaro Barboza Quintana. Mi Co-Asesor, por su tiempo y contribución para las observaciones en el aspecto histopatológico del tema.

Al Dr. Miguel Angel Arreola por sus conocimientos brindados y orientación los cuales fueron necesarios para el logro de esta tesis.

Al Dr. med. Norberto López Serna, M.C.P. Ma. Guadalupe Treviño Alanís a las Q.C.B. Vladimira Torres, Evangelina Alvarez, Guadalupe Esparza, Griselda Laredo, M.V.Z. Ruth Alvarez, así como a las Sritas. Hilda Sosa Ramos y Consuelo García Meléndez, por su apoyo y ayuda en la elaboración del material y redacción del escrito.

Al Centro Internacional de Biología Molecular y Celular A.C. y al Dr. Guillermo Elizondo Riojas por el apoyo otorgado para el financiamiento de parte de esta tesis.

Mi más sincero agradecimiento a mis amigos y compañeros.



