



4/21

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

ESTUDIO ULTRAESTRUCTURAL EN
CARTILAGO CONDILAR MANDIBULAR EN
CRIAS DE RATON CEPA CD-1 CON SINDROME
DEL FETO ALCOHOLICO

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE:
CIRUJANO DENTISTA

PRESENTA:

ROBERTO ELIAS/CARRERA VAZQUEZ

Director de Tesis

DR. JUAN CARLOS HERNANDEZ GUERRERO

Asesores de Tesis

C.D.M.O. ALEJANDRO MIRANDA GOMEZ

DRA. SANTA PONCE BRAVO

DR. en C. JAVIER PORTILLA ROBERTSON

Este estudio fue apoyado por PAPIIT No. 201293

México, D.F. 1996



FACULTAD DE
ODONTOLOGIA
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A Mis Padres.-

*Gracias por todo su apoyo y
confianza para seguir adelante.*

A Mi Esposa.-

Gracias por iluminar mi vida

A Mis Hijos.-

*Roberto y Alexander a
quienes dedico esta tesis.*

*A Mi Hermana, Rigoberto,
Laura, Angélica y Riguito.-*

*Que formaron un capítulo
maravilloso de mi vida, gracias por
ser una familia para mi.*

A Mi Hermano.-

*José J. que siempre está en mi
mente.*

A la UNAM

*Y a la Facultad de Odontología
gracias por haberme formado.*

A Mi Asesor.-

*Dr. Juan Carlos Hernández
Guerrero gracias por su valioso
apoyo y por haberme dado la
oportunidad de realizar esta
investigación.*

*Con Agradecimiento a todos Mis
Profesores.*

*Al Honorable Jurado
con todo respeto.*

INDICE.

1.0. Introducción	1
2.0. Alcohol Bioquímica	6
2.1. Absorción, distribución y metabolismo	6
2.2. Mecanismo de acción del alcohol	9
2.3. Toxicología del alcohol	9
3.0. Síndrome del feto alcoholizado	11
3.1. Disfunción del sistema nervioso central	17
3.2. Deficiencia de crecimiento	18
3.3. Características faciales	19
4.0. Osificación endocondral e intramembranosa	21
4.1. Formación del hueso intramembranoso	24
4.2. Osificación endocondral	26
5.0. Crecimiento y desarrollo mandibular	30
5.1. Articulación temporo mandibular	46
6.0. Hipótesis	51
6.1. Hipótesis nula	51
7.0. Justificación	52

8.0. Objetivo general.....	53
8.1. Objétivo específico	53
9.0. Material y método.....	54
10.0. Resultados.....	57
11.0. Conclusión	64
12.0. Discusión.....	65
13.0. Bibliografía.....	68

1.0. INTRODUCCION

Desde épocas bíblicas la ingesta de alcohol por mujeres embarazadas ha sido reportada como causante de efectos teratogénicos. Originalmente el término "teratogenia" se usó en alianza con anomalías físicas; literalmente significaba "formación de monstruos" ⁽¹⁾. Teratógeno es el término adoptado, para referirse a las sustancias causantes en menor o mayor grado de las malformaciones durante el desarrollo intrauterino. El alcohol se ha identificado como causante del SÍNDROME DEL FETO ALCOHOLICO (SFA), en el cual los efectos perjudiciales son pronunciados e irreversibles. ⁽²⁾.

Muchas de las investigaciones sobre los efectos del alcohol en los productos del (SFA), son enfocadas a las anomalías físicas caracterizadas en dicho síndrome, en estos estudios se ha puesto especial atención a los patrones de vida, grados de inteligencia y procesos de lectura principalmente. Los mecanismos bioquímicos responsables del conjunto de daños causados por la exposición intrauterina al alcohol, no han sido bien identificados. Por otro lado la dosis responsable de la teratogenicidad del alcohol no se ha determinado, esta información es vital para valorar los niveles de seguridad y patrones de la ingesta de alcohol durante el embarazo y el desarrollo prenatal.

Las perturbaciones en el crecimiento celular, también se han asociado con el consumo de etanol ⁽²⁾. El consumo crónico de alcohol está relacionado con la cirrosis alcohólica, la cual se caracteriza por la presencia de un desprendimiento celular hepático, seguido por inflamación y necrosis del tejido. ⁽²⁾

Se han desarrollado diferentes estrategias metodológicas, para estudiar los efectos inhibitorios en el crecimiento celular por ingesta de etanol; por ejemplo, se han empleado modelos experimentales en ratas con cirugía hepática parcial, para observar los efectos del mismo sobre el crecimiento y la regeneración celular ^(3,4); también, los estudios de administración crónica y aguda de etanol, han indicado la inhibición del crecimiento celular normal ^(3,4). Los cultivos de hepatocitos se han utilizado para comprobar los efectos inhibitorios del etanol con alteraciones a nivel ultraestructural sobre los procesos metabólicos regenerativos en la célula. ^(3,5,6,7,8).

La Dirección General Mexicana de Epidemiología y el Instituto Mexicano de Psiquiatría en 1988, se interesaron por estudiar los posibles efectos del consumo de alcohol en mujeres embarazadas; se sabe hoy con exactitud que el alcohol atraviesa la barrera placentaria y produce efectos teratogénicos en el feto. Estos efectos forman parte de unas anomalías congénitas importantes que se presentan en el (SFA) ⁽⁹⁾. Las instituciones antes mencionadas llevaron a cabo la primera Encuesta Nacional de Adicciones que arrojó información representativa prevalente a nivel nacional y regional sobre el uso del alcohol, tabaco y drogas psicotrópicas. El cuestionario incluyó preguntas a mujeres que habían estado embarazadas por

lo menos una vez en su vida; los objetivos de éste estudio fueron los de obtener información sobre el consumo de alcohol durante el embarazo; y obtener estimación de los riesgos del consumo del mismo, sobre el producto.

En el estudio realizado en 1993 por las mismas instituciones se compararon los patrones de relación, entre el consumo del alcohol, bajo peso al nacimiento y parto prematuro; éste es un estudio que cuantifica reportes propios del consumo de alcohol en los últimos 12 meses (1994) y los síntomas de Síndrome de Dependencia Alcohólica (S.D.A.). Todas las mujeres de familias seleccionadas al azar, que reportaron haber tenido hijos con bajo peso al nacimiento, de parto prematuro o con ambas situaciones; se involucraron en el estudio, encontrándose un número total de 5234; 169 mujeres con hijos con bajo peso al nacimiento. Este es hasta el momento el documento mas actualizado en cuanto a datos estadísticos sobre el consumo de alcohol de mujeres en México.

Como resultado del estudio anterior se obtuvo que la prevalencia de bajo peso al nacimiento fue de 169 (3.2%) casos de los 5234 estudiados y de parto prematuro fue de 227 (4.3%), de los 5234 analizados, en las mujeres que presentaron ambas situaciones, la incidencia fue de 396/5234 es decir el 7.6%, pero el hallazgo más importante en los tres casos fue que el consumo de alcohol durante el embarazo no se relacionaba con el bajo peso de los bebés al nacimiento o al parto prematuro, sin embargo sólo en las madres que tuvieron alto consumo de alcohol y mujeres con (S.D.A.), se observó la alta incidencia, en el

bajo peso al nacer o el parto prematuro. Este estudio sugirió que se mantiene la dirección de los resultados hacia el (S.D.A.) y hacia el patrón de consumo ,pero oscurece la importancia de variables de las mujeres no tomadoras.

En México los estudios de agrupamiento por edades que consumen mayor cantidad de alcohol están entre los 14 y los 34 años : 14 a 21 años (35%), 18 a 24 años (38%), y de 25 a 34 años (37%). De ahí que de cada 10 personas entre 14 y 34 años, en promedio 3.5 beben alcohol en una manera regular, y es en este periodo de edad en el que hay mayor número de embarazos. Estas cifras adquieren mayor relevancia cuando se sabe que existen por cada 100 hombres alcohólicos, 40 mujeres alcohólicas, infiriéndose que un gran número de mujeres mexicanas, en edad de procrear consumen alcohol. Esta situación no es ajena en otros países, por ejemplo se conoce que en Estados Unidos el 86% de las mujeres en edad reproductiva beben alcohol; en México este porcentaje es de alrededor del 40%, por su parte, las mujeres mexicanas, aunque en menor número que las estadounidenses, consumen mayores cantidades de bebidas alcohólicas en episodios esporádicos comparados con las primeras. Situación que adquiere importancia por el hecho de que ingestas agudas de alcohol en mujeres embarazadas son suficientes para producir alteraciones fetales.

En vista de que los aspectos inhibitorios del etanol sobre la regeneración celular y la alta incidencia de alcoholismo en mujeres mexicanas, el presente estudio esta enfocado a determinar por medio de técnicas de microscopia

Electrónica Ultraestructural la inhibición del crecimiento celular en el cartílago condilar mandibular en productos de madres alcohólicas, bajo un modelo experimental en crías de ratón cepa CD-1 que podría ser aplicable en un futuro a la problemática de las madres alcohólicas del mundo e intentar rutas para su solución.

2.0. ALCOHOL BIOQUIMICA

La unión de un grupo -OH a un átomo de carbono saturado da como resultado la familia de los compuestos denominados alcoholes, R-OH.

Los alcoholes se clasifican de la siguiente forma:

Alcohol primario	RCH ₂ -OH)
Alcohol secundario	(R ₂ CH-OH)
Alcohol terciario	(R ₃ C-OH)

Por otro lado, al grupo R pueden estar unidos otros grupos funcionales, pero la necesidad de que el grupo -OH esté unido a un átomo de carbono saturado es rígida ⁽¹²⁾.

2.1 ABSORCION DISTRIBUCION Y METABOLISMO

El alcohol se absorbe, específicamente en el intestino, en donde la porción superior el intestino delgado (duodeno) representa el principal sitio de absorción, el mecanismo es rápido y virtualmente total.

Lo que determina el grado de absorción de alcohol en el organismo, es el vaciamiento del estómago, el cual está sujeto a diferentes influencias, además, el papel crucial del estómago como un impedimento temporal de la absorción, se ha

podido ilustrar por los hallazgos en pacientes alcohólicos a los que se les ha practicado gastrotomías masivas; estos pacientes, usualmente se intoxican rápidamente con pequeñas cantidades de alcohol, ya que el alcohol es distribuido inmediatamente al sitio donde es absorbido en el intestino delgado.

Tomando en cuenta que el coeficiente de partición del alcohol entre el agua y la grasa es de 0.10, así observamos que la distribución del alcohol a todo el cuerpo es muy similar a la del agua. El rango de entrada de alcohol a los tejidos, varía directamente con el suministro de sangre, así, la concentración de alcohol en el S.N.C. por su gran vascularización alcanza pronto un equilibrio con respecto a la concentración de alcohol existente en el sistema arterial, mientras que las concentraciones de alcohol en sangre venosa que proviene del músculo esquelético tarde 45 minutos o más. lo anterior explica por qué una persona con el estómago vacío puede intoxicarse tan rápidamente luego de consumir poca cantidad de bebida alcohólica, (el alcohol viaja con buena profusión al cerebro), y gradualmente el individuo en el curso de los siguientes 30 minutos estará ebrio (el alcohol es distribuido a los órganos menos irrigados). Esto explica por qué se encuentra esa intoxicación a menudo más profunda durante la fase de ascenso de los niveles de alcohol en sangre que en la fase de descenso.

El alcohol que se absorbe en el cuerpo es metabolizado principalmente en hígado en más de un 90%. El primer paso en la degradación del alcohol es la conversión a acetaldehído, un proceso que es limitado en cierta forma por el

suministro del cofactor NAD; debido a que la velocidad del metabolismo del alcohol es limitada mas por la disponibilidad de dicho cofactor que por la cantidad de sustrato, el alcohol es una de las pocas drogas cuya eliminación es una cinética de orden cero; la velocidad es constante, sin tener en cuenta la cantidad de alcohol en el sistema, hasta que los niveles de alcohol en sangre son reducidos a pequeñas cantidades. El segundo paso metabólico, supone la conversión de acetaldehído a acetilcoenzima A o acetato, la mayoría de los cuales son oxidados a CO_2 y agua.

El alcohol no metabolizado en hígado se excreta en gran parte sin ningún cambio por orina y aire exhalado, y se encuentran pequeñas cantidades en saliva lágrimas y sudor; La concentración de alcohol en orina es aproximadamente de 1.25 veces mayor que en sangre y la concentración en saliva es 1.12 veces mayor que en sangre; mientras la concentración en sangre es 2.100 veces mayor que en el aire alveolar. Un porcentaje máximo de alcohol que puede ser metabolizado, es 7g (9ml) de alcohol por hora en una persona de 70Kg; esto debe ser considerado sólo como un valor promedio en el cual las variaciones individuales pueden ser tan grandes como alrededor de un 50%, en el alcoholismo crónico los grados de metabolismo de alcohol pueden con el tiempo duplicar el rango del promedio aceptado; el promedio de ingestión de alcohol que un individuo es capaz de metabolizar en un periodo de 24hrs es aproximadamente 500ml.

2.2 MECANISMO DE ACCION DEL ALCOHOL

Se encuentran varias fases en los efectos de la ingestión de alcohol en el humano, el mecanismo de la fase depresora no ha sido definitivamente determinado. Los efectos farmacológicos son similares en muchos aspectos a los de los otros compuestos como los barbitúricos y las benzodiazepinas, debido a que se han observado sus efectos en el S.N.C. en las que las acciones de estas drogas y el alcohol pueden traslaparse.

En particular ha sido foco de atención encontrado en el cerebro un complejo receptor asociado con el neurotransmisor inhibitor, llamado ácido Gama aminobutírico (GABA); cuando el GABA se une a un éster receptor los canales de Cl⁻ se abren; resultando así un decremento en la actividad de un largo grupo de neuronas del S.N.C. El alcohol produce en general un aumento en la fluidez de las membranas, lo que ocasiona un flujo alterado de iones a través de las membranas neuronales y una sensibilidad alterada de esas neuronas ante la actividad eléctrica.

2.3 TOXICOLOGIA DEL ALCOHOL

Desde el punto de vista farmacológico, el alcohol es un depresivo primario del S.N.C., y la estimulación aperente que ocurre con niveles moderados de alcohol en sangre, es el resultado de los mecanismos inhibidores que operan en el

cerebro. A altas concentraciones, la acción depresora del alcohol produce en las membranas una reducción progresiva del sitio receptor específico, manifestándose como: estado de alerta, típica embriaguez, y, finalmente un período de anestesia farmacológica⁽¹³⁾.

En intoxicaciones agudas, la muerte es causada por depresión irreversible de la respiración con hipoglicemia, ocasionada por la acción depresora de la gluconeogénesis. Se da lugar a consecuencias psiquiátricas y neurológicas de la intoxicación crónica con etanol entre lo que se incluyen trastornos del sueño, deterioro mental, psicosis, polineuritis y síndrome amnésico de Korsakoff.

Además, un gran número de efectos de la ingesta del etanol se conocen en el sistema cardiovascular (vasodilatación, cardiomiopatía), en la función hepática (hepatitis y cirrosis), en lipoproteínas del plasma (aumentando las lipoproteínas de alta densidad HDL3), triglicérido elevados y aumento de la secreción gástrica, además en sangre (anemias megaloblásticas y sideroblásticas), aumento de la diuresis, en la función sexual (impotencia y esterilidad) y en la temperatura corporal (perdida de calor), entre otras.

3.0. SINDROME DEL FETO ALCOHOLICO

En 1968 (Lemoin y cols.) describieron con detalle las características de los niños con malformaciones fetales nacidos de madres alcohólicas ,de 127 infantes estudiados que fueron expuestos a etanol en útero 25 de ellos tenían malformaciones faciales, anomalías de corazón, problemas de desarrollo psicomotor y del lenguaje.⁽¹⁴⁾ En 1973 (Jones y cols) describieron un patrón similar de anomalías en niños, designándolo como Síndrome del Feto Alcohólico (SFA).⁽⁹⁾ Tres características definieron al SFA: Deficiencia en el crecimiento prenatal, fisuras palpebrales cortas y microcefalia; posteriormente se concluyó que, las tres evidencias para el diagnóstico del SFA son: retardo en el crecimiento, ciertas anomalías faciales: (fisuras palpebrales cortas, labio superior hipoplásico, nariz corta con puente bajo unido al pliegue epicantal labio y/o paladar fisurado, entre otras.) y disfunciones del S.N.C.

Generalmente los niños que presentan SFA provienen de madres diagnosticadas como alcohólica crónicas, sin embargo el mínimo nivel perjudicial de consumo de alcohol de la madre durante la gestación es difícil de determinar, al igual que el grado en que el feto es afectado, pues depende no sólo de la cantidad sino también del momento de gestación en que el consumo de alcohol ocurre, además, por la interacción adicional de otros factores como lo son el

desplazamiento de fuentes de nutrientes de la dieta por el alcohol, sin embargo, existe debate entre la ingesta de etanol y la reducción o no reducción de ingesta calórica de las mujeres embarazadas que causaran retardo al desarrollo fetal; otro factor de riesgo incluye el uso de varias drogas que pueden tener efecto aditivo cuando se combinan con el alcohol; la susceptibilidad del genotipo materno y fetal a efectos teratogénicos; la edad de la madre y estado de salud de la misma. Las manifestaciones del SFA no requieren constantemente niveles sanguíneos altos y continuos de alcohol durante el embarazo.

Los niveles de alcohol necesitan ser elevados únicamente durante los periodos críticos; un ejemplo de los efectos perjudiciales de la intoxicación aguda durante el primer trimestre de embarazo es el desarrollo anormal ocular. El consumo de alcohol durante el primer trimestre de embarazo ha sido ligado también con muerte fetal y aborto espontáneo, particularmente de la segunda a la octava semana se forman órganos fetales y miembros, siendo así el embrión más susceptible a la teratogénesis, las malformaciones en este primer estado de desarrollo son tan severas que son incompatibles con la vida, la teratogénesis en este periodo ocurre a nivel cromosomal.

El estadio mas crítico o periodo crítico para el desarrollo del SNC humano son los primeros 85 días de gestación, el consumo ocasional o moderado durante este periodo tiene definitivamente serias repercusiones en el feto. En forma general se llega a la conclusión de que el promedio total del consumo de alcohol a lo largo

del embarazo puede ser de menos importancia que la presencia de altas concentraciones en etapas sensibles del desarrollo. ⁽¹⁵⁾

La incidencia del SFA en el mundo occidental ha sido estimada en 1.9 casos por 1000 nacidos vivos, con un promedio de 36000 infantes al año en Estados Unidos ⁽¹⁶⁾, estos datos varían dependiendo de la población específica estudiada.

Aunque la circulación materna y fetal son mutuamente independientes, el etanol atraviesa la barrera hematoplacentaria fácilmente, los niveles en sangre materna y fetal son aproximadamente iguales después de la ingesta materna de alcohol; el transporte ocurre por mecanismo de difusión pasiva a favor de un gradiente de concentración entre la madre y el feto, y los niveles de etanol permanecen iguales hasta que todo el alcohol es eliminado. El líquido amniótico actúa como un reservorio de etanol "in útero", de manera tal, que el feto puede estar expuesto al alcohol durante un largo período.

Las enzimas hepáticas fetales, en particular la deshidrogenasa, está presente en niveles muy bajos, por lo que el alcohol tendrá que atravesar nuevamente la placenta para ser metabolizado. El mecanismo por el cual el etanol actúa como agente teratogénico no está claramente conocido; pero consiste en múltiples aspectos dependientes del estadio; hasta ahora se han propuesto siete mecanismos en particular: Deterioro del transporte placentario, organogénesis anormal de músculos, hipoxia fetal, cambios en el metabolismo de

prostaglandinas, metabolismo hormonal alterado, el papel del acetaldehído y etilésteres de ácidos grasos.

En cuanto al primer mecanismo: El impedimento de transporte de nutrientes, se sabe que los aminoácidos que atraviesan la placenta se reducen por la exposición al etanol, y no así todos los nutrientes restantes. Existe otro mecanismo por el cual el transporte placentario es impedido, se refiere al efecto del etanol sobre las enzimas placentarias específicamente la $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPasa; se encontró que dicha enzima en contacto con el alcohol, decrece su actividad, lo cual disminuye el transporte de aminoácidos y azúcares, por consiguiente el crecimiento fetal se inhibe.

El segundo mecanismo por medio del cual se piensa que el alcohol puede causar teratogénesis es a través del desarrollo anormal de filamentos musculares; los músculos expuestos al alcohol durante el desarrollo se presentan en general con miocitos mas pequeños que los normales con un núcleo central, esto hace que las anomalías en el SFA puedan resultar en gran parte de las anomalías estructurales en proteínas del citoesqueleto, si el movimiento de la células se inhibe durante el desarrollo fetal, sin embargo los músculos que presentan estos miocitos anormales también contienen gran número de miocitos normales.

El tercer mecanismo, la hipoxia fetal, está bien establecido; cuando el alcohol está presente el flujo sanguíneo, el hígado para metabolizarlo consume mas del 100% del oxígeno que normalmente utiliza; si el flujo sanguíneo no se incrementa

en otros tejidos, la privación de oxígeno traerá como resultado un incremento en la demanda del mismo. Esto explica el hecho de que las mujeres bebedoras de alcohol muestran tan alta incidencia de abortos espontáneos durante el primer trimestre del embarazo; aunque también, hay controversia sobre si la hipoxia fetal es la causa de los defectos morfológicos observados en el SFA, y si es la responsable de causar algunas de las deficiencias en el SNC.

En cuanto al cuarto mecanismo que involucra a las prostaglandinas como inhibidoras en el crecimiento; el alcohol causa la elevada liberación de prostaglandinas en los tejidos fetales, así como la inhibición de las enzimas correspondientes. Dicha elevación de prostaglandinas a su vez estimula la producción de AMP-cíclico, cuando están presentes niveles altos de cAMP se produce disminución de la división celular. Penington en 1985 ha demostrado que niveles cerebrales incrementados de cAMP pueden afectar el desarrollo del SNC.

El metabolismo hormonal alterado: las madres de niños con SFA presentan bajos niveles de estradiol y estriol durante el embarazo, bajos niveles de progesterona (semana 16 a la 24), y altos niveles de prolactina durante el mismo periodo, no es del todo aceptado que las alteraciones de las concentraciones hormonales durante el embarazo contribuyan al SFA, pero en estudios con ratas se ha encontrado que el etanol obtenido de la leche materna, produjo una disminución en la hormona del crecimiento, hecho que se traduce en el retraso del crecimiento posnatal, sin embargo, estudios clínicos no corroboran esta evidencia.

El papel del Acetaldehído, el cual es el producto metabólico primario del alcohol puede contribuir a la teratogenicidad, ya que en el hígado fetal, hay una muy baja actividad de la alcohol-deshidrogenasa, comparada con el hígado materno; en modelos animales se ha apreciado la microcefalia en pacientes con SFA a partir del suministro de acetaldehído, tomando muy en cuenta que cualquier papel desempeñado por el acetaldehído pudiera ser más significativo en los estadios tempranos de la gestación.

Los etilésteres de los ácidos grasos; este es el mecanismo bioquímico propuesto más recientemente en la génesis del SFA. Se basa en el hecho de que virtualmente no existe alcohol-deshidrogenasa en el feto, la vida media corta del etanol en sangre, y los efectos observados a dosis bajas de etanol hacen pensar que el efecto directo del etanol y/o sus metabolitos oxidativos no parecen ser el principal mecanismo para el síndrome. Bearer y cols. (1992) demostraron que la exposición de los tejidos fetales a niveles de etanol producen acumulación de etil ésteres de ácidos grasos: el etil palmitato, etil estearato y etil oleato. Estos etil ésteres de ácidos grasos se han identificado después de la ingesta de etanol, en páncreas, hígado, tejido adiposo, médula ósea, leucocitos periféricos, corteza cerebral, músculo esquelético y aorta, pudiendo representar un mecanismo de toxicidad inducida por el etanol en órganos que carezcan de alcohol-deshidrogenasa. Por lo tanto, la identificación de éstos lípidos pudiera representar

un marcador útil para el diagnóstico precoz de SFA, ya que su acumulación puede tener un efecto tóxico sobre el metabolismo celular.

La incidencia en el mundo de SFA es de 1.9 de cada 1000 individuos nacidos vivos y el consumo de alcohol durante el embarazo se considera, como la causa prevalente de retardo mental; se calcula que aproximadamente que 1 de cada 30 embarazadas abusan del alcohol; por lo que se establece que el 6% de los niños de estas personas nacen con anormalidades. ⁽¹⁶⁾

3.1. DISFUNCION DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El retardo mental es uno de los más serios problemas asociados con efectos teratogénicos ,en la ingesta de alcohol, la más importante evidencia de su efecto prenatal en el cerebro son las alteraciones ultraestructurales, malformaciones causadas por daño o interrupción en la migración neuronal y glial. Las anomalías mas comunes son las displasias cerebrales (grupos de células heterotópicas), especialmente en la superficie del cerebro; la microcefalia es una importante característica del SFA; esta entidad generalmente, ha sido de inicio prenatal y refleja deficiente crecimiento del cerebro pero así como lo han demostrado estudios neuropatológicos y psicológicos, la normocefalia no necesariamente pronostica estructura o función normal del cerebro luego de la exposición intrauterina de alcohol, por otra parte la hidrocefalia puede ser una variante ocasional en el SFA si las malformaciones que usualmente causan el crecimiento

ilimitado del cerebro también interfieren en la dinámica de los fluidos cerebroespinales.

Desde que el alcohol se ha presentado como un agente que interfiere con la organización cerebral, se conoce como, un agente etiológico en la producción de defectos tubo-neurales. Las anormalidades neurológicas se manifiestan después de varias semanas o meses de nacidos, como niños irritables, y que no pueden succionar correctamente, tiempo después se presentan alteraciones ligeras en las funciones cerebrales, e hipotonicidad; la hipertonidad severa se observa en menor grado en pacientes de edades mayores, y ambas se manifiestan con brazos hipotónicos y piernas hipertónicas. La hiperactividad es un componente frecuente en los niños y púberes con el síndrome.

3.2. DEFICIENCIA DE CRECIMIENTO

Los infantes con S.F.A. al nacer presentan características de crecimiento deficiente en cuanto a tamaño y peso; se reporta que los pequeños pacientes presentan mas alteraciones en peso corporal que en tamaño, pocos logran adquirir el desarrollo normal después del nacimiento. En general los niños con SFA quedan con más de dos desviaciones por debajo del término medio de peso y talla, el peso es severamente limitado. Ocasionalmente los niños afectados presentan crecimiento prenatal normal, para llega a ser cada vez mas deficiente el desarrollo conforme pasa los meses de gestación.

El decremento del tejido adiposo es casi una constante de los niños con SFA. Se ha demostrado que éstos pacientes tienen niveles normales de hormona del crecimiento, las deficiencias de crecimiento en éstas condiciones, reflejan entonces, la escasa proliferación celular que conduce a la disminución del número de células fetales con la consecuente limitación de tamaño final en el feto.

3.3. CARACTERISTICAS FACIALES

Con respecto a las características faciales, que son ocasionadas por el abuso del alcohol durante el período de gestación, los infantes presentan al nacer fisuras palpebrales cortas, labio superior hipoplásico, filtrum disminuido o ausente y bermellón delgado. Con frecuencia la facie es alterada con deficiencia del crecimiento mandibular e hipoplasia facial media. En cuanto a las alteraciones que más comunmente se observan en boca están las siguientes: labio y/o paladar fisurado, retrognatismo en un 80% en la infancia y en algunos casos los adolescentes llegan a presentar prognatismo en un 50%, los dientes son cortos, se presenta hipoplasia del esmalte, además de deformidades esqueléticas, principalmente en la mandíbula existe deficiencia de crecimiento.

El crecimiento de los ojos como el resto del sistema nervioso se afecta de modo adverso por la exposición al alcohol. El crecimiento limitado de los ojos se refleja en las fisuras palpebrales cortas. La facie en general es dada por el aspecto del bermellón delgado, el filtrum hipoplásico y se acentúa mas por la

hipoplasia facial media; la mandíbula retrusiva contribuye a aplanar el perfil y ocasionalmente a bajar las fisuras palpebrales. La nariz es corta con puente bajo unido al pliegue epicantal, la nariz corta da la impresión real o aparente de que la distancia del ala nasal al labio superior es larga. Pueden presentar orejas en forma de concha. La mandíbula es generalmente pequeña, en algunos niños la micrognacia permanece con el aumento de la edad; en otros individuos el crecimiento es relativamente mejor que en el tercio medio de la cara, y un aparente prognatismo se observa en los adolescentes.

En general la facie de los pacientes con SFA es distinta a la de los pacientes con síndrome de Down ya que en estos se puede apreciar claramente en los recién nacidos. Sin embargo, las anomalías importantes, tomadas individualmente, son ligeras y no se encuentran en un promedio de malformaciones.

4.0. OSIFICACION ENDOCONDRALE INTRAMEMBRANOSA

La formación endocondral ósea involucra un desarrollo en cascada durante la diferenciación y maduración celular, culminando con la mineralización de la matriz celular, primero en condrocitos y más tarde en osteoblastos. Este proceso se da en el crecimiento y desarrollo normal óseo y en ciertas clases de reparación ósea. La diferenciación de la placa de crecimiento durante la osificación endocondral es regulada por un intrincado intercambio de hormonas, factores de crecimiento y fuerzas mecánicas. Además de esto la condrogénesis de la placa de crecimiento es complicada por la falta de vascularización y la baja tensión de oxígeno. Esto trae por consecuencia la necesidad de una compleja regulación autócrina y parácrina en la maduración y función de la célula.⁽¹⁷⁾

Durante la regulación autócrina de la función celular, las células liberan y secretan factores que actúan en la misma célula. En la regulación parácrina, los factores secretados actúan localmente cercanos a las células. Es posible que acontecimientos en la matriz extracelular puedan ser regulados vía la acción de los factores de organelos presentes en la matriz.

Los condrocitos producen "*in vivo*" vesículas en la matriz extracelular y en cultivos. las vesículas de la matriz se edifican en el territorio de la matriz de las células, embebidas en una red o cadenas de colágena-proteoglicana. Aunque ellas derivan de la membrana plasmática de los condrocitos, las vesículas de la

matriz son organelos discretos en términos de contenido iónico, composición y metabolismo de fosfolípidos y actividad enzimática.

Es claro que las vesículas de la matriz maduran como maduran las células de la placa de crecimiento. Lo último es que los cristales de hidroxapatita de dentro de la vesícula de la matriz rompen su membrana produciendo la mayor parte de la mineralización de la matriz. Quizá esto sea un proceso pasivo, asociado simplemente con la deposición de minerales, así observamos que los condrocitos juegan un papel mucho más activo, usando hormonas locales para modular la maduración de las vesículas de la matriz y su subsecuente calcificación. ^(17-18 -19)

Por otra parte se puede observar que los factores de crecimiento peptídicos están implicados en tres aspectos del crecimiento y metabolismo del cartilago:

1. La inducción del mesodermo y diferenciación de un esqueleto cartilaginoso en etapas tempranas del embrión.
2. El crecimiento y diferenciación de los condrocitos, dentro de la placa epifisaria de crecimiento, llevan a la calcificación endocondral.
3. Los procesos de desgaste y reparación en el cartilago articular.

Tres clases de factores de crecimiento peptídicos están implicados fuertemente en los procesos de remodelación y desgaste óseo.

1. El factor familiar de crecimiento fibroblástico (FGF).
2. La insulina como factor de crecimiento (IGFs), incluyendo la insulina.

3. El factor beta de transformación de crecimiento (TGF-beta), y moléculas relacionadas.

Cada uno de estos grupos peptídicos se expresan en el embrión temprano.

Básicamente FGF, TGF-beta en su actividad muestran la aparición del mesodermo desde el neuroectodermo primitivo.

TGF-beta y las proteínas morfogenéticas óseas relacionadas, pueden inducir la diferenciación del cartilago desde el mesénquima primitivo, y junto con FGF básico e IGFs promueven el crecimiento cartilaginoso. ⁽²⁰⁾

Cada clase de factor de crecimiento se expresa dentro de la placa epifisaria de crecimiento, donde sus funciones autócrinas y parácrinas interacciones regulan el grado de proliferación de condrocitos, síntesis de matriz proteínica, diferenciación y mineralización terminal. El FGF básico podría probar utilizarse en la reparación de cartílagos articulares, mientras que el FGF, IGFs y TGF beta han estado entre un número de factores de crecimiento y citocinas implicados en enfermedades cartilaginosas. ⁽²⁰⁾

En todas las áreas de crecimiento esquelético, el hueso crece de manera intramembranosa en las áreas de tensión y de manera endocondral en las áreas de presión. Los "cartílagos de crecimiento" toman parte en el último proceso de osificación. Brindan un crecimiento lineal de un hueso hacia la dirección de la presión. Conforme la ampliación del cartilago intersticial proporciona crecimiento adaptado a la presión sobre el lado de la placa cartilaginosa en que se ejerce

ésta, en el otro lado se elimina una cantidad igual de cartilago que es substituida por hueso. Esto permite al hueso alargarse hacia un sitio de contacto articular que recibe fuerza y carga-peso. El resto del hueso, incluso todas sus láminas corticales, crecen por osificación membranosa en conjunto con las membranas perióstica y endóstica.

4.1. FORMACION DE HUESO INTRAMEMBRANOSO.

En un centro de osificación (fig-4.1.) (a), las células y la matriz de tejido conjuntivo indiferenciado (mesénquima tardío) experimentan una serie de cambios que producen pequeñas espículas de hueso. Algunas células (1) se conservan relativamente indiferenciadas, pero otras (2) se convierten en osteoblastos que depositan la primera matriz ósea fibrosa (osteóide), la cual a continuación experimenta mineralización (etapa b). Los vasos sanguíneos se retienen dentro de espacios entre las trabéculas óseas en formación (3). Conforme los osteoblastos siguen depositando hueso, algunos quedan encerrados por sus propios depósitos y, por consiguiente, se convierten en osteocitos (4). Algunas células indiferenciadas se convierten en nuevos osteoblastos (6), y los preosteoblastos restantes experimentan división celular para adaptarse al crecimiento de las trabéculas. Se ilustra el contorno de una espícula ósea incipiente (5) en las trabéculas aumentadas de tamaño, para que se tome como punto de referencia. Los espacios contienen fibras diseminadas, células

indiferenciadas de tejido conjuntivo y osteoblastos. A mayor ampliación puede observarse la naturaleza porosa fina característica e la corteza en desarrollo. Este tipo de tejido óseo está distribuido ampliamente en el esqueleto prenatal lo mismo que en el esqueleto posnatal joven. Es un variedad de tejido óseo de crecimiento particularmente rápido. Obsérvese que el periostio (formado también a partir de células indiferenciales en el centro de osificación) se ha distribuido en capas interiores (celulares) y exteriores (fibrosas).⁽²²⁾

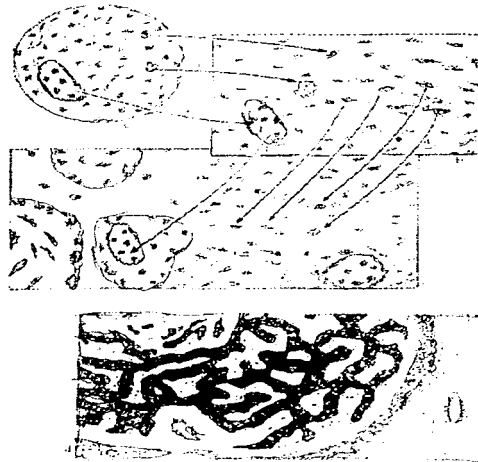


Fig. (4.1.)

4.2. OSIFICACION ENDOCONDRALE

En el primordio cartilaginoso de un hueso (fig-4.2.1) (a), aparece un centro primario de osificación (B); el resto del elemento sigue siendo cartilaginoso (A). El "hueso" crece en dos direcciones longitudinal y circunferencial (flechas en la etapa b). Las epífisis aún están compuestas por cartilago (C), pero las superficies articulares son de pericondrio. La masa subyacente de cartilago sigue experimentando proliferación intersticial rápida (D). Conforme crece en sentido lineal es substituida por hueso endocondral, que por consiguiente también se alarga en sentido lineal en la región medular (E). El pericondrio anterior ahora funciona como periostio (F), y deposita el hueso subperióstico (intramembranoso) de la corteza ósea circundante (G). Al proseguir el crecimiento en direcciones tanto longitudinal como diametral (etapa c, flechas), aparecen centros secundarios de osificación (J) que forman las epífisis óseas. La placa epifisaria del "cartilago de crecimiento" se queda entre las partes primaria y secundaria (K). En el cartilago articular (H), se desarrolla una clase especial de cartilago "secundario" Conforme prolifera la placa epifisaria por crecimiento intersticial dirigiéndose hacia el propio extremo del hueso al que pertenece ocurre restitución sucesiva por hueso endocondral (L). Al mismo tiempo experimenta eliminación (P) el tejido óseo poroso que ocupaba previamente el centro del hueso. El periostio (M) sigue depositando hueso, y aumentan tanto el espesor como la longitud de la corteza (N).⁽²²⁾

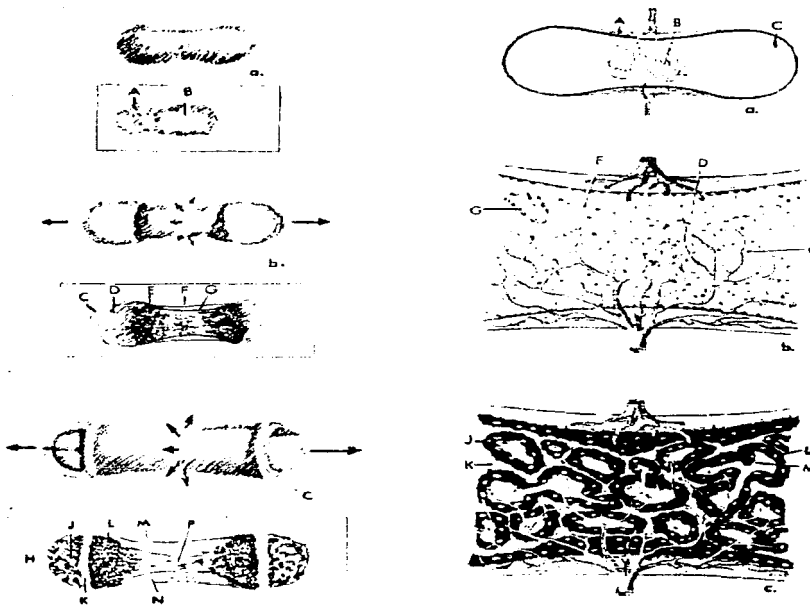


Fig:(4.2 1)

Fig:(4.2.2)

El prototipo cartilaginoso del hueso (fig-4.2.2) (a), tiene un centro primario de osificación (C), que se caracteriza por hipertrofia de los condrocitos (B), calcificación de la matriz e invasión por yemas vasculares desde el periostio (A), y lleva hacia el mismo células indiferenciadas de tejido conjuntivo. Durante la etapa

(b) la matriz calcificada (E) ha sido atravesada por túneles anastomosantes de erosión, y cada espacio (D) contiene vasos y células indiferenciadas (H). A partir de estas células se desarrollan los osteoblastos y en la etapa (c) se ha depositado una lámina delgada de hueso (J) sobre los residuos de la matriz cartilaginosa calcificada (K). Como tipo, el hueso endocondral se puede reconocer fácilmente en cortes por la presencia de estas espículas de identificación. Se han incorporado como osteocitos (L), algunos de los osteoblastos (M) en las trabéculas de hueso poroso fino. ⁽²²⁾

Cuando existe compresión, como ya se mencionó, el mecanismo intramembranoso de crecimiento (que depende de las membranas vasculares, como su nombre lo indica) carece de capacidad funcional. Por tanto, los extremos articulares de un hueso y las placas epifisarias están compuestos de cartílago, que puede crecer y funcionar en un ambiente bajo presión. El cartílago crece hacia el sitio de compresión. Las placas epifisarias, las sincondrosis y otros "cartílagos de crecimiento" dan el aumento de tamaño lineal a los huesos que tienen contacto de presión en sus extremos. El cartílago crece de manera intersticial sobre un lado, y conforme lo hace se elimina y la parte más vieja del mismo queda substituida por hueso. El cartílago funciona esencialmente como un tipo de ariete de avance que protege a la membrana ósea endóstica sensible situada por debajo y, lo que es más importante, al hueso le proporciona

crecimiento por alargamiento al mismo tiempo. Las otras áreas del hueso crecen de manera intramembranosa.

5.0. CRECIMIENTO Y DESARROLLO MANDIBULAR

El crecimiento del cráneo, cara y hueso mandibular es un proceso diferencial en el cuál algunas partes crecen más que otras, en múltiples direcciones de crecimiento regional. Es un proceso de maduración gradual que toma muchos años y que requiere una sucesión de cambios proporcionados en las regiones y en las relaciones de las diversas zonas faciales (fig-501). Se producen muchas alteraciones localizadas, que están asociadas con un proceso continuo de remodelación de los tejidos duros y blandos. ⁽²¹⁾

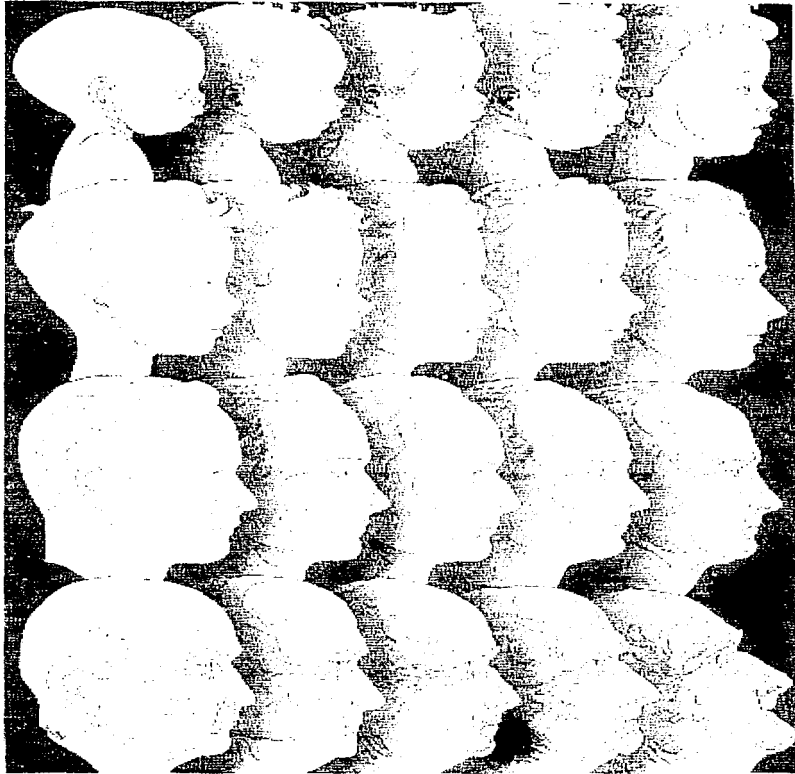


Fig. (5.0.1.)

La cabeza es una región del cuerpo con un número de funciones relativamente independientes que desde su interior se relacionan y son llevadas al exterior; respiración, olfato, visión, oído, equilibrio, masticación, digestión, deglución, lenguaje e integración neural. Cada una de estas funciones es llevada a cabo separadamente por un componente funcional craneal, cada componente craneal consiste de tejidos órganos, espacios, y partes (óseas) esqueléticas necesarias para llevar y dar la función completa. Los tejidos, órganos y espacios funcionales, son tomados como un todo incluyendo la matriz funcional; a la vez que los tejidos esqueléticos (óseos, como también cartilagosos) se relacionan específicamente a la matriz funcional y son la unidad esquelética. ⁽²³⁾

Antes de nuestra exposición de la matriz funcional, es bueno discutir ciertas propiedades de la Unidad Esquelética. Los llamados huesos de la Osteología Formal no lo son de ninguna manera, igualmente la unidad esquelética no lo es, tal como no son biológicamente reales los términos Maxilar y Mandíbula. Cada uno de estos puede mostrar estar compuesto de un número de Unidades Esqueléticas Contiguas.

Entonces cualquier hueso de la osteología formal, esta compuesto de varias unidades esqueléticas contiguas, nuestro termino a esto es Micro Unidades. Por ejemplo, la mandíbula tiene dentro de sus límites: Alveolos, ángulo, cóndilo, gonial, mental, apófisis coronoides, y unidades microesqueléticas basales entre otras. (Fig-5.0.2.) (Es una representación esquemática de algunas de las

unidades esqueléticas mandibulares, enfatizando que las líneas divisorias entre estas relativamente independientes unidades, probablemente puedan no existir, pero se muestra de esta forma solo con fines didácticos.

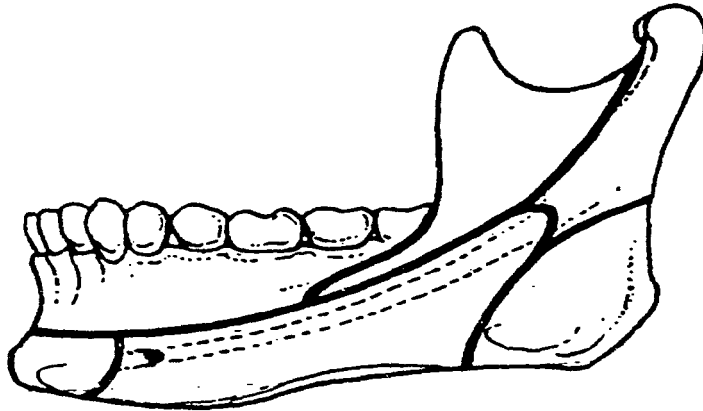


Fig. (5.0.2.)

Algunas unidades microesqueléticas son adyacentes más que contiguas, dos unidades esqueléticas que sirven a la misma matriz funcional pero que están separadas en espacio, un ejemplo es, la superficie lateral del proceso del ángulo de la mandíbula y una porción del arco cigomático las cuales, ambas, están relacionadas a las demandas funcionales del músculo masetero. En aquellos

casos en que la unidad esquelética esta compuesta de varios huesos adyacentes, en el sentido de la osteología formal, las llamaremos unidades macroesqueléticas; la superficie completa endocraneal de la calvaria, es semejante a una macro unidad, sirve para proteger y soportar la masa neural incluida, a la vez que las superficies de los huesos anexo a ésta comprimen formando la protuberancia orbital ,así otra macrounidad sirve a las demandas funcionales de la masa orbital.

En la (fig-5.0.2.) las microunidades mandibulares contiguas se muestran separadas por una serie de líneas, esta descripción es usada solo para fines didácticos, en realidad allí puede haber un considerable grado de traslape al hacerse la representación de las unidades microesqueléticas contiguas.

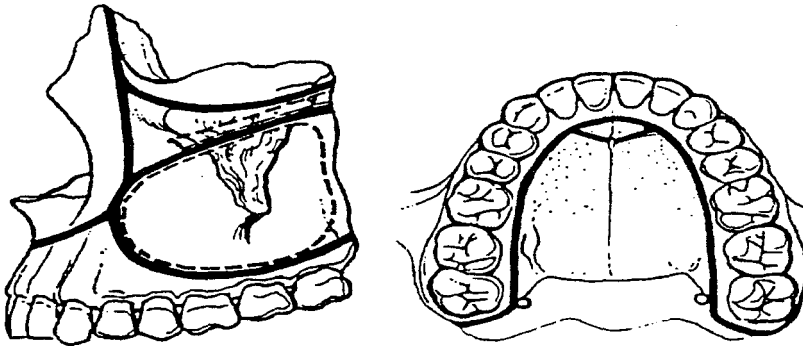


Fig:(5.0.2.)

Nuestra consideración más elevada es que los componentes funcionales craneales, son relativamente independientes unos de otros, así consideramos que hay un considerable grado de traslape entre unidades.

La representación morfológica de cualquier unidad esquelética puede ser descrita con el modelo de una curva de distribución. Algunas unidades tienen una distribución normal (Gaussiana) (fig-5.0.3. A) implicando un promedio de expresividad Mesokurtic, otras unidades tienen una expresividad muy discreta como el proceso estiloides, Leptokurtic (fig-5.0.3. B), mientras que otras unidades esqueléticas son espaciosas como la calvaria, Platykurtic (fig-5.0.3. C).

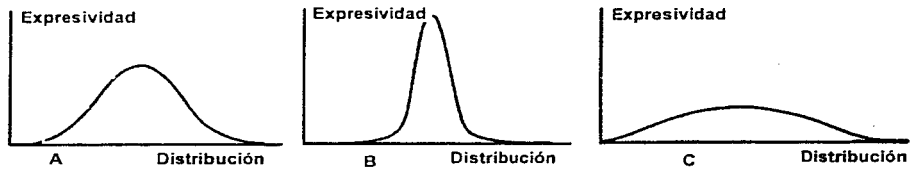


Fig. (5.0.3.A:B:yC)

Limitemos nuestra discusión a la distribución normal, permitamos considerar un posible grado de interrelación entre unidades microesqueléticas contiguas, tal como el proceso del ángulo de la mandíbula que responde a las demandas funcionales de los músculos masetero y pterigoideo medial.

Básicamente nuestro postulado es que el tamaño, forma, posición y mantenimiento de cada unidad esquelética es una respuesta a las demandas de protección y o sustento de sus específicas matrices funcionales conexas. Si dos matrices funcionales contiguas son totalmente independientes una de otra, sus dos unidades esqueléticas aspiraran a ser similarmente independientes en su expresión morfológica (fig 5.0.4.). Como quiera que sea cuando dos matrices funcionales participan parcialmente juntas en la evocación de sus unidades esqueléticas, entonces la representación de estas dos unidades se sobrepondrá o traslapara una a la otra, en este caso hay una área de unidad de tejido esquelético que simultáneamente responde a las demandas de ambas matrices funcionales. (

25)

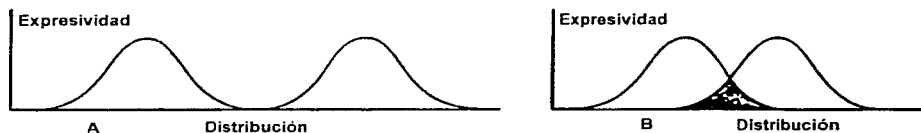


Fig. (5.0.4.)

La matriz funcional provee las influencias extrínsecas del medio ambiente que son morfogenéticamente primarias para: la forma, crecimiento, posición y mantenimiento a las unidades esqueléticas.

Un entendimiento más completo del proceso por el cual las matrices funcionales influyen a las unidades esqueléticas es obtenido por una definición de la palabra crecimiento.

Antes nosotros definíamos al crecimiento como un cambio en cualquier parámetro morfológico que fuera capaz de medirse.

Ahora nuestra definición es que básicamente hay dos tipos de crecimiento en la unidad esquelética ósea: (1) Cambios en la forma ej: Tamaño y Forma; y (2) Cambios en la posición espacial. Por ejemplo, el tamaño y la forma del ángulo de la mandíbula y de la apófisis coronoides son secundarios y compensatorios, a cambios primarios en las demandas funcionales de los músculos masetero, pterigoideos y temporal respectivamente.

No obstante, la forma de esas unidades esqueléticas puede alterarse sin incurrir en cambios de la posición mandibular en el espacio. Esto es claro de verse en adultos con hipertrofia del músculo masetero (hipertrofia masetérica), como también en parálisis del músculo masetero postraumática o postinfectiva. En el primer caso, (hipertrofia) el ángulo de la mandíbula incrementa su lamina lateral. Mientras que en los últimos la apófisis coronoides decrece en tamaño y altera su forma sin incurrir en una alteración de la posición espacial del complejo mandibular. No obstante es cierto que en los adolescentes y durante todo el desarrollo maxilo-facial, usualmente ocurren cambios en la forma simultáneamente con la relocalización espacial de la mandíbula. Este movimiento

de la mandíbula en el espacio demuestra el segundo tipo de crecimiento, que algunas veces es independiente del primer tipo.

Antes de describir estos dos procesos de crecimiento en detalle, definamos sus correspondientes tipos de matrices funcionales con precisión.

Relacionadas con sus unidades esqueléticas óseas, nosotros les hemos dado el término *perióstica* y *capsular*. La matriz funcional perióstica actúa directa y activamente sobre sus respectivas unidades esqueléticas. Alteraciones en sus demandas funcionales produce una transformación secundaria y compensatoria en el tamaño y/o forma de sus unidades esqueléticas. Tales transformaciones son llevadas a cabo por procesos recíprocos de reabsorción y depósito de hueso. Excelentes ejemplos de estas matrices periósticas son los músculos masetero, temporal y pterigoideos.

Las Matrices Funcionales Capsulares difieren completamente en su acción. Ellas actúan indirecta y pasivamente en sus respectivas unidades esqueléticas, produciendo una translación en el espacio secundaria y compensatoria. Estas alteraciones en la posición espacial de las unidades esqueléticas son llevadas a cabo por la expansión de la cápsula orofacial que dentro de los huesos faciales les da crecimiento y mantenimiento. Las unidades esqueléticas faciales son movidas en el espacio pasiva y obligatoriamente así como la cápsula que las envuelve se expande. ⁽²³⁻²⁵⁾

Por otra parte las superficies interior y exterior óseas están totalmente cubiertas de campos de crecimiento en mosaico. La superficie exterior, no toda es de depósito como se podría suponer. Alrededor de la mitad de las superficies externas (periósticas) de la mayoría de los huesos de la cara y el neurocráneo poseen una distribución característica de campos de resorción (fig-5.0.5.) (áreas punteadas oscuras), el resto está cubierto por un patrón característico de campos de depósito (áreas punteadas claras). Si un área perióstica determinada tiene un campo cuyo tipo es de resorción, la superficie interior opuesta (endóstica) tendrá un campo de depósito; en cambio si el campo perióstico es de depósito, el campo endóstico interno de la corteza será de resorción.



Fig. (5.0.5.) Campos de crecimiento y remodelación los de reabsorción están grisados, no así los de aposición.

Estas combinaciones producen los movimientos de crecimiento característicos (esto, es la deriva) de todas las partes de un hueso. El hueso producido por la membrana de recubrimiento (hueso peristilo) comprende alrededor de la mitad de todo el tejido óseo que está presente. El hueso depositado por la membrana de revestimiento (hueso endóstico) constituye aproximadamente la otra mitad. Obsérvese en la (fig-5.0.6.) la manera en que el periostio forma la corteza de la derecha y el endostio la de la izquierda al desplazarse ambos lados en dirección al crecimiento (ir a la deriva). ^(21,22)

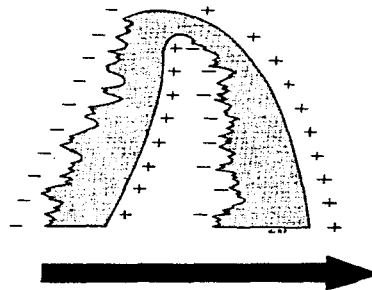


Fig. (5.0.6.) Ir a la deriva o relocalización.

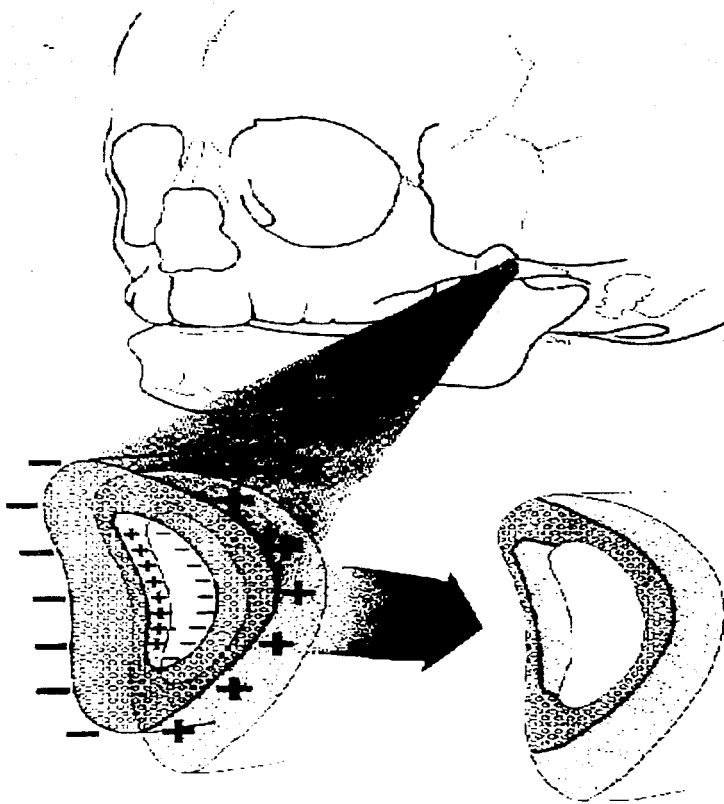


Fig. (5.0.6.) Proceso de relocalización. Este proceso es la base de la evolución del desarrollo y el remodelado. Se ha indicado la aposición con signos positivos y la reabsorción con signos negativos.

A medida que el maxilar inferior aumenta de tamaño, se remodela primariamente en dirección superior y posterior, como se ilustra en la (fig-5.0.7.); es un movimiento de desplazamiento lo que lleva a la mandíbula hacia abajo y adelante, la rama montante se reubica hacia atrás, debido a que la progresiva cantidad de hueso depositado sobre sus superficies posteriores excede ligeramente la cantidad de hueso reabsorbido en sus superficies anteriores, la rama se agranda simultáneamente a medida que se mueve lentamente hacia atrás durante años.

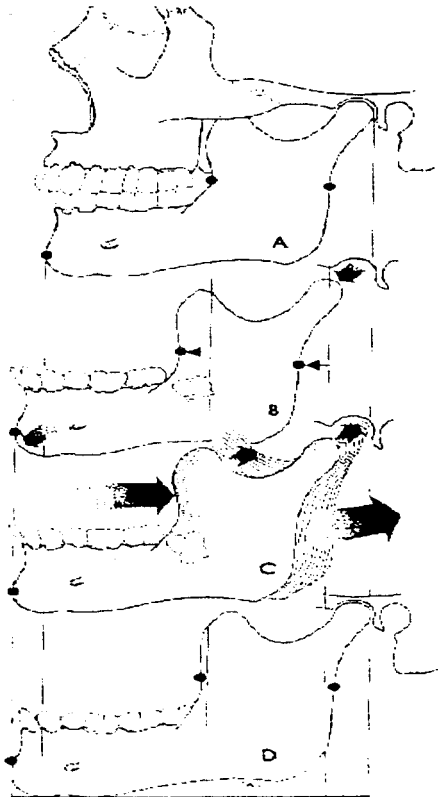


Fig:(5.0.7.). Remodelado mandibular.

Debido a la relocalización posterior de la rama, el cuerpo de la mandíbula tiene espacio dentro del cual elongarse. Esto se hace mediante la remodelación, es decir, lo que antes era parte de la rama se convierte, por remodelación ósea, en un agregado al cuerpo, el cual consecuentemente alarga el arco mandibular para alojar a los gérmenes dentarios en crecimiento y los dientes que erupcionan (fig-5.0.8.). Este es un proceso continuo, persistente y secuencial que se hace desde el periodo fetal hasta lograr la forma y tamaño adultos.



Fig.(5.0.8.). Las direcciones de crecimiento que tienen que ver con resorción perióstica están señaladas con flechas que apuntan hacia la superficie ósea, y las direcciones de crecimiento que consisten en depósito perióstico están representadas por flechas que apuntan en sentido contrario desde la misma.

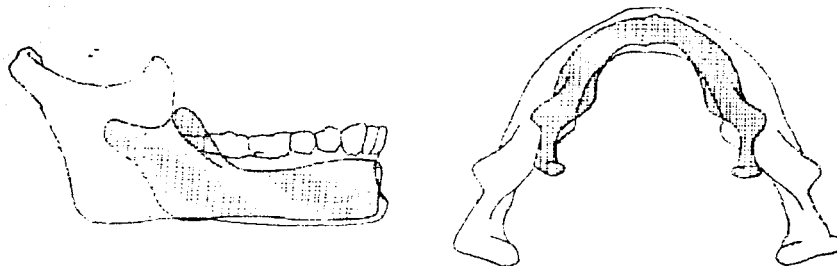


Fig. (5.0.8.). Direcciones posterior y superior del remodelado del condilo y la rama. Esto produce una relocalización posterior de toda la rama. A su vez el cuerpo del maxilar inferior se alarga mediante conversiones remodeladoras de partes primigenias de la rama que se movieron en dirección posterior.

El término centro de crecimiento se usa a menudo para designar alguna zona o parte que tiene un papel notable en el proceso de crecimiento, tal como el cóndilo maxilar. Sin embargo, la operación que efectúan los campos de crecimiento que recubren y revisten las superficies de un hueso, es en realidad efectuada por las membranas y otros tejidos circundantes, más que por la parte dura del hueso. ⁽²³⁾ El hueso no crece por si mismo el crecimiento es producido por la matriz de tejido blando que recubre por completo a cada hueso. Los factores genéticos y funcionales determinantes del crecimiento óseo se encuentran en los tejidos blandos. El crecimiento no está "programado" desde la parte calcificada del propio hueso.

El patrón para el diseño, construcción y crecimiento del hueso se encuentra en el conjunto de músculos, lengua, labios, carrillos, tegumentos, mucosas, tejido

conjuntivo, nervios, vasos sanguíneos, vías respiratorias, faringe, el cerebro como masa orgánica, amígdalas, adenoides y demás. ⁽²³⁾

Así podemos resumir, que el proceso de crecimiento por remodelación está condicionado por el complejo de tejidos blandos que albergan los huesos, y las funciones de dicho proceso son:

1. Aumentar progresivamente el tamaño de cada hueso, de manera global.
2. Reubicar en sucesión cada una de las partes componentes de todo el hueso para permitir el crecimiento global del mismo.
3. Modelar el hueso para que cumpla con sus diversas funciones de acuerdo con las acciones fisiológicas que se ejercen sobre el mismo.
4. Efectuar ajustes estructurales regionales, de modo que se logre un ajuste funcional entre todos los respectivos huesos y con sus tejidos blandos.

5.1. ARTICULACION TEMPORO MANDIBULAR

La articulación del maxilar inferior con el cráneo y el esqueleto facial superior implica a ambas articulaciones temporomandibulares y los dientes en oclusión. La articulación temporomandibular es una articulación sinovial clasificada ulteriormente como gínglimoide (o bisagra deslizante). Es importante reconocer que la articulación está compuesta en realidad por un hueso único, el maxilar inferior, que se relaciona por medio de articulaciones sinoviales bicondilares con los huesos temporales del cráneo, y que cada articulación es capaz de actuar

tanto independientemente como sincrónicamente. También hay una articulación entre el maxilar inferior y el maxilar superior dada por los dientes cuando se hallan en oclusión.

Los huesos implicados en la articulación son los cóndilos del maxilar inferior ,las fosas glenoideas y las eminencias articulares de cada hueso temporal. El cóndilo es de forma exageradamente elíptica, con su eje mayor orientado posteromedialmente. La fosa glenoidea es una depresión cóncava del hueso temporal, limitada hacia atrás por el borde ligeramente elevado y la cisura escamotimpánica.

La capa superficial que cubre a ambos huesos es siempre un tejido conectivo fibroso denso y avascular, compuesto principalmente por haces de fibras colágenas con algunas fibras elásticas ocasionales entremezcladas con las colágenas. Los fibroblastos están situados entre los haces de fibras, pero nunca se hallan en la superficie que reviste la cavidad articular. Con el desarrollo de la eminencia articular, hay cambios en el tejido fibroso que cubre esta parte de la articulación, de manera que consta (desde adentro hacia afuera) de hueso, una capa de fibrocartilago, una capa muy delgada de células que constituyen la capa proliferativa, germinativa del fibrocartilago o precondroblástica - Capa Orthopedica A. G. Petrovic.- (33) y finalmente una capa fibrosa algo mas gruesa.

Las cubiertas del cóndilo varían con la edad. En los niños en crecimiento y en los jóvenes la superficie condilar ésta cubierta por la capa fibrosa avascular

descrita antes. Esta capa se adelgaza en la periferia del cóndilo para unirse al periostio de la mandíbula. Por debajo de la capa hay una zona proliferativa que consta de una capa de células desde la cual se diferencian células cartilaginosa por división celular, formando una capa de cartilago, (fig-5.1-1-) y (fig- 5-1-1-A) Este cartilago permite la osificación endocondral con hipertrofia de sus células y mineralización de la matriz. De este modo el cartilago ayuda al crecimiento del maxilar inferior. Cuando el crecimiento cesa, al final de la segunda década, todas las capas celulares arriba mencionadas persisten, pero la capa proliferativa esta ahora muy reducida y el cartilago se convierte de Hialino a fibrocartilago, (fig 5.1.- 2-) La capa fibrosa superficial permanece sin cambios. ⁽²¹⁾

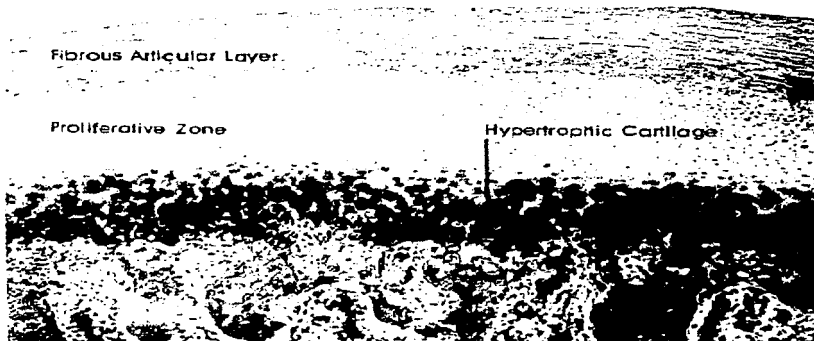


Fig.(5.1.1.). Corte del cartilago condilar en crecimiento de un niño de 13 años. capa articular fibrosa, zona proliferativa y cartilago hipertrofico.

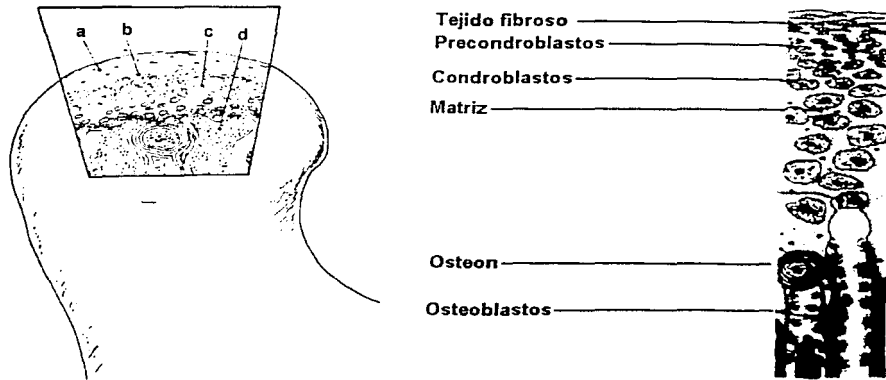


Fig. (1.2.2.)

El cartílago condíleo se puede comparar, tanto en estructura como en conducta de crecimiento, con un cartílago articular (de tipo secundario) más que con un cartílago de placa epifisaria.

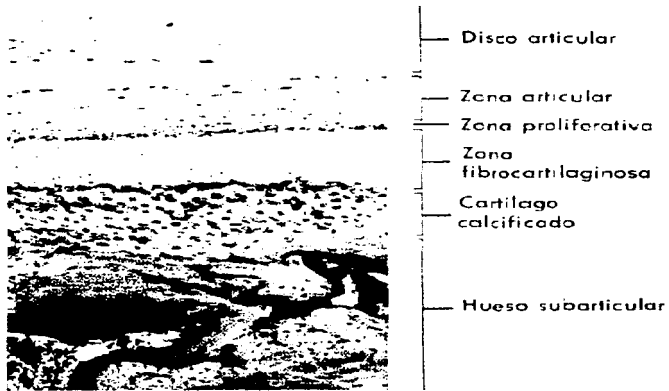


Fig:(5.1.2.). Corte de la cubierta articular del c6ndilo maxilar adulto.

6.0. HIPÓTESIS

El consumo crónico de alcohol inhibe el crecimiento celular del cartilago condilar mandibular

6.1. HIPÓTESIS NULA

El consumo crónico de alcohol no inhibe el crecimiento celular del cartilago condilar mandibular.

7.0 JUSTIFICACIÓN

El análisis del crecimiento y desarrollo del cartílago del cóndilo mandibular, por observaciones con métodos ultraestructurales no ha sido suficientemente estudiado bajo las condiciones del Síndrome del Feto Alcohólico. Nuestra intención es analizar y comparar el crecimiento y desarrollo del cartílago, en un grupo experimental contra un grupo control bajo las condiciones de este síndrome.

8.0. OBJETIVO GENERAL

Determinar el grado de inhibición en el crecimiento de las células del cartilago del cóndilo mandibular en crías, posterior al suministro de alcohol en forma crónica a las madres gestantes.

8.1. OBJETIVO ESPECIFICO

Determinar por medio de métodos Ultraestructurales el grado de inhibición de crecimiento en condrocitos cóndilo mandibulares en crías, posterior al suministro de alcohol en forma crónica a las madres gestantes.

9.0. MATERIAL Y MÉTODO

Se utiliza un grupo de 15 ratones hembras vírgenes experimentales y un grupo de 9 ratones hembra controles de la cepa CD-1, con edad de 3 a 4 semanas, con peso aproximado de 20 grs al inicio de la fase experimental y bajo condiciones normales de laboratorio, con temperatura controlada de 26 °C más o menos con un ciclo de 12 horas de luz controlada y 12 de oscuridad.

Ambos grupos se colocan en cajas de laboratorio para ratón, en grupos de 3 animales por caja.

Al grupo experimental se le administra alcohol diluido en agua como único fluido y purina comercial ad libitum. El alcohol se incrementa en su porcentaje de dilución del 2%, 4%, 6%, 8%, 10%, 12%, 14%, 16%, 18%, 20%, Y 22%.

Todos los animales se pesan cada tercer día y a la octava semana del periodo experimental los animales se distribuyen en cajas para el apareamiento tanto el grupo control como el experimental son apareados, se revisa a todas las hembras de ambos grupos para verificar la existencia del tapón vaginal y así poder establecer el día 0.5, la ingesta de alcohol se mantuvo durante la gestación

El día del nacimiento, las crías se pesan y se observan en microscopio de disección para determinar si existen alteraciones microscópicas, inmediatamente se sacrifican mediante la técnica de desnucamiento y se realiza la disección de las mandíbulas junto con el cartilago condilar de las crías recién nacidas.

Se fijan los cóndilos en formaldehído y glutaraldehído durante 6hrs, se lavaran durante 15 min con Bofer de fosfato salino. (PBS). El tejido es postfijado con teroxido de ósmio 1:1 con PBS 1hr, posteriormente lavar con PBS durante 15 mins.

A continuación se deshidrata el tejido con alcoholes graduales

- 1) Alcohol al 50% durante 15 min.
- 2) Alcohol al 70% durante 15 min.
- 3) Alcohol al 95% durante 15 min.
- 4) Alcohol al 100% durante 15 min. (dos veces)
- 5) Oxido de propileno para deshidratar 15 min. (dos veces).

A continuación se incluirá el tejido 1:1 en Oxido de propileno y Medcast resina por 1hr, a la hora se coloca en resina pura sin diluir durante 1hr. Después en su capsulita llena de resina Medcast se embebe el tejido y se deja polimerizar a 80°C en la estufa toda la noche. Al día siguiente se hacen cortes semifinos en el microtomo para microscopia óptica, estos cortes se contrastan con soluciones para contraste.

- a) 1% de Azufre II (Disolver 1gr de Azufre II en 100.0 ml de agua destilada.
- b) 1% de Borato de Sodio (Disolver 1gr de Borato de Sodio en 100 ml de agua destilada.
- c) 1% de Azul de metileno (Disolver 1 gr de Azul de metileno en 100 ml al 1% de borato de sodio -filtrarse antes de usar-).

Después de realizado el proceso de tinción el tejido es observado al microscopio óptico, para saber si es representativo de lo que se desea observar, si es así se realizarán cortes finos en el ultramicrotomo a 60um, ya hecho el corte, en una rejilla de cobre se hace una impregnación con metales pesados de la siguiente forma:

- a) Colocar en una caja de petri papel parafilm y fijarlo, colocar lentes de hidróxido de sodio para hacer una cámara seca.
- b) Poner en el parafilm tantas gotas de Uranilo alcohólico como rejillas se vayan a teñir.
- c) Poner a cada gota una rejilla con el lado opaco en contacto con la gota por 20 min.
- d) Lavar cada rejilla con dos baños de agua bidestilada.
- e) Limpiar el parafilm con papel filtro.
- f) Colocar gotas de tinción de plomo a solución B (Citrato de sodio), colocar el lado opaco de la rejilla por 15 min.
- g) Lavar la rejilla en un baño de agua bidestilada con dos gotas de Extran y luego darle otro baño en agua pura y secar.
- h) La rejilla estará lista para ser observada en Microscopia Electrónica de Transmisión.

10.0. RESULTADOS

En los resultados de nuestro estudio no existió muerte maternal atribuida a la ingesta crónica de alcohol en ningún animal experimental.

Las curvas de peso de las hembras alcoholizadas no fueron igual a las hembras control, las hembras tratadas con alcohol presentaron disminución en el peso corporal, después de cada aumento en la concentración de alcohol bebido en agua (2%, 4%, 6%, 8%, 10%, 12%, 14%, 16%, 18%, 20%, y 22%.) (fig-11.0.1).

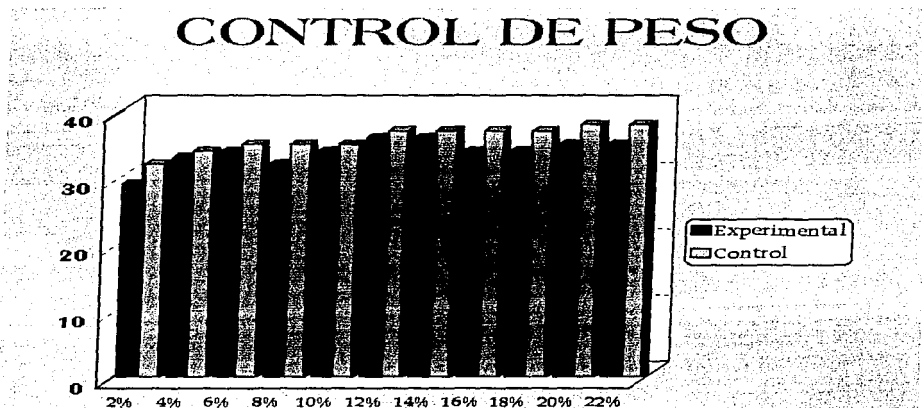


Fig. (11.0.1)

El periodo de gestación fue más prolongado en las hembras alcoholizadas, en las cuales fue mayor comparado con el grupo control de 23 vs 21 días de gestación.

Hubo diferencias muy marcadas en el número de crías nacidas del grupo control al experimental, existiendo mayor número de crías en el grupo control en una proporción de 12 a 8 crías experimentales, lo cual nos indica el alto índice de mortalidad fetal y reabsorción fetal en nuestro grupo experimental, también se dieron algunas muertes post fetales.

Existieron diferencias muy marcadas en el tamaño corporal de las crías experimental y control al nacimiento, teniendo un tamaño y un peso corporal superior en un 20% las crías control respecto a las experimental.

Los resultados fueron obtenidos por medio de la:

Observación por método Ultraestructural en Cartilago condilar mandibular en crías de ratón cepa CD-1, con Síndrome del feto alcohólico.

Resultados Fotografía Electrónica

Control (condrocitos) Fig:(11.0.2. y11.0.3)

1. Células ovoides normal

Experimental (condrocitos) Fig(11.0.4 , 11.0.5 y 11.0.6)

1. La célula esta contraída.
2. Hay menor cantidad de citoplasma.
3. Existen prolongaciones citoplasmáticas debido a la contracción celular.

4. Procesos citoplasmáticos con yema que posee múltiples vesículas ó yema citoplasmática con múltiples vesículas.
5. La membrana citoplasmática esta engrosada.



Fig:11.0.2). Control. Células ovoides normales 1. Condrocitos.



Fig.(11.0.3.). Control. Celulas ovoides normales 1. Condrocito.

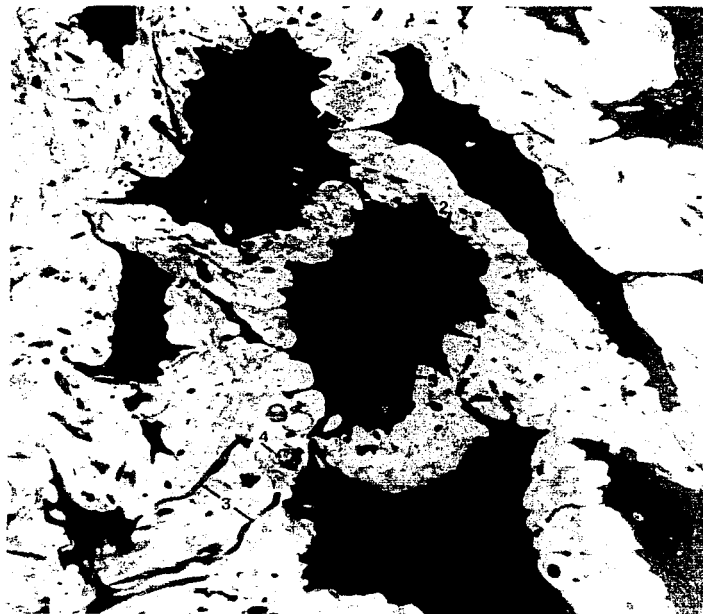


Fig:(11.0.4). Experimental. Condrocitos; 1) La célula esta contraída.2) Hay menor cantidad de citoplasma, 3) Existen prolongaciones citoplasmáticas debido a la contracción celular, 4) Procesos citoplasmáticos con yema que posee múltiples vesículas ó yema citoplasmática con múltiples vesículas, 5) La membrana citoplasmática esta engrosada.



Fig:(11.0.5) Experimental condrocitos. 3) Prolongaciones citoplasmáticas debido a la contracción celular, 4) Procesos citoplasmáticos con yema que posee múltiples vesículas ó yema citoplasmática con múltiples vesículas, 5) La membrana citoplasmática esta engrosada.

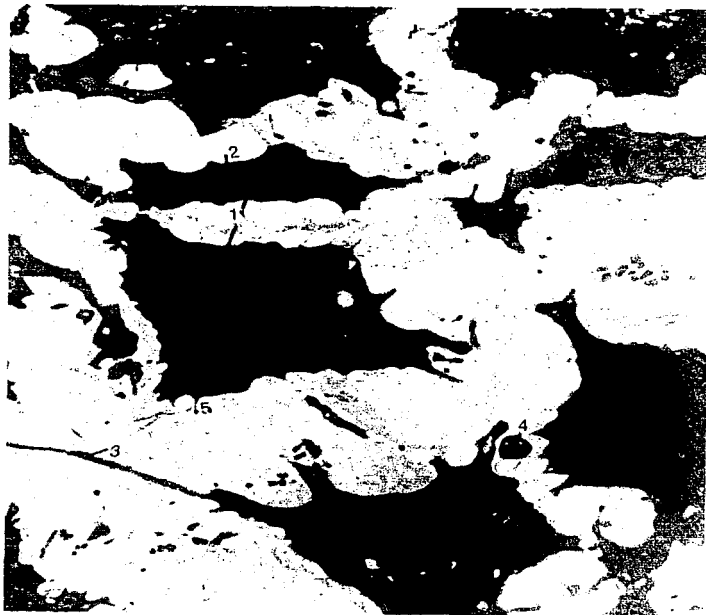


Fig:(11.0.6.) Experimental Chondrocytos. 1) La célula esta contraída. 2) Hay menor cantidad de citoplasma, 3) Existen prolongaciones citoplasmáticas debido a la contracción celular, 4) Procesos citoplasmáticos con yema que posee múltiples vesículas ó yema citoplasmática con múltiples vesículas. 5) La membrana citoplasmática esta engrosada.

ÍNDICE DE FRECUENCIA

	CÉLULA OVOIDE NORMAL	CÉLULA CONTRAIDA	MENOR CANTIDAD DE CITOPLASMA	PROLONGACIONES CITOPLASMÁTICAS	PROCESO CITOPLASMÁTICO CON YEMAS	MEMBRANA CITOPLASMÁTICA ENGROSADA
* CONTROL	5	0	0	0	0	0
+ EXPERIMENTAL	0	5	5	5	5	5
TOTAL	5	5	5	5	5	5

* El número total de células observadas control fue de 5.

+ El número total de células observadas experimentales fue de 5.

11.0. CONCLUSIÓN

Si existen alteraciones a nivel celular (Ultraestructural) en las muestras experimentales con SFA.

12.0. DISCUSIÓN

Al estar expuestas las crías al etanol durante el periodo crítico que corresponde a los días 7,8,9,10,11 y 12, sufren efectos teratogénicos, muerte fetal y post fetal. ⁽²⁶⁾

El etanol uno de los mayores factores teratogénicos para el humano tiene su mayor efecto teratogénico en el ratón, los días 7 y 8 periodo crítico, tiempo correspondiente a la tercera semana de gestación humana. ⁽²⁷⁾

El bajo peso corporal al nacimiento un índice seguro de mortalidad y morbilidad prenatal y neonatal. por ejemplo el rango de muerte neonatal para infantes con bajo peso al nacimiento (<2500 g) es 30 veces mayor que el normal. Este factor es asociado con el retardo de crecimiento postnatal, y es un importante elemento en el desarrollo futuro; algunos agentes como el alcohol, el cual causa reducciones marcadas en el peso del nacido, son por lo tanto de importancia considerable. ⁽²⁸⁾

La exposición intrauterina al alcohol es expresada evidentemente en una reducción en el peso de los animales recién nacidos. El peso materno y la ingesta de alimentos es reducida también por el consumo de alcohol; en algunos modelos animales se ha postulado que alteraciones nutricionales pueden ser un factor interactivo en el SFA; por otro lado las madres alcohólicas presentan decremento en el peso corporal y en el número de crías comparadas con los

controles ;este dato refleja los efectos directos del alcohol; el efecto perjudicial en el peso fetal está potencializado en las crías de las madres tratadas con alcohol (29)

La composición del cuerpo de los animales al nacimiento esta afectado, el principal efecto es un incremento en el contenido total de agua en el cuerpo y decremento en la materia lipídica.

La baja de proteínas y DNA (índices indirectos del tamaño y número celular respectivamente): La reducción en el número de células es especialmente importante debido a que la hipoplasia celular es irreversible y no hay duda que interfiere en el retardo del crecimiento posnatal, característico del SFA. (30).

En muchos casos, a los animales pueden suministrárseles muy altas dosis de alcohol para obtener los mismos efectos que podrían ocurrir en los humanos ;los animales pueden metabolizar drogas más rápidamente que los humanos, por ejemplo los ratones pueden metabolizar de 300 a 500 mg/kg/hr mientras que los humanos sólo 100mg/kg/hr.

La prolongación del período gestacional en animales alcoholizados también ha sido reportado (31,32,29); un alto rango de reabsorción embrionica obtenido en este estudio sugiere que la ingesta moderada de alcohol durante el periodo de prefertilización y embarazo pueden tener efectos adversos en la gestación de ratones como generalmente se ha encontrado en otros experimentos con animales y en humanos.

El alcohol atravesando la barrera placentaria tiene los ya mencionados efectos teratogénicos en el crecimiento de órganos y efectos enzimáticos en el metabolismo de electrolitos; sin embargo los subsiguientes efectos en cuanto al balance del calcio en las crías no ha sido reportado, excepto por algunos casos de hipocalcemia transitoria en niños con SFA. El alcohol puede retardar el desarrollo fetal aún en ausencia de malformaciones físicas .

La exposición al etanol afecta el desarrollo de la placa neural en su temprano estado de gestación (esto es los días 7 y 8 en el ratón, en el humano la tercera semana)- el embrión desarrolla la gastrulación embriogénica , o formación del mesodermo. El ectodermo es responsable de la inducción y mantenimiento del neuroepitelio. Asimismo pronunciados cambios histológicos son notados solo en el neuroepitelio, es posible que la disrupción de el ectodermo es al menos parcialmente responsable de las deficiencias neurales , que alteran a las células mesenquimatosas.

Nuestro estudio a nivel ultraestructural en cartilago condilar de ratón muestra alteraciones e inhibiciones de crecimiento y desarrollo en condrocitos de cóndilo de productos de hembras alcoholizadas gradualmente hasta alcanzar estados de alcoholismo crónico durante su etapa de apareamiento y gestación. Logrando desarrollar productos con SFA.

13.0. BIBLIOGRAFÍA

1. Lemoine P, Harrouseu J, Borteyra J, Menuet J. *Quest Med.* 1968;21: 476-82.
2. Rubin E, Lieber C. Fatty liver, alcoholic hepatitis and cirrhosis produced by alcohol in primates. *N. Engl J Med.* 1974;290:128.
3. Wands JR, Carter EA, Bucher N, Isselbacher K. Inhibition of hepatic regeneration in rats by acute and chronic ethanol intoxication. 1979;77:528-37.
4. Frank W, Rayyes A, Washington A. Effect of acute ethanol administration upon hepatic regeneration. *J Lab Clin Med.* 1979;93:402-13.
5. Poso H, Salaspuro M, Poso A. Effects of ethanol on liver regeneration after partial hepatectomy in rats. *Med Biol.* 1980;58:329-36.
6. Poso R, Poso H, Vaananen H, Salaspuro M. Inhibition of macromolecules by ethanol in regenerating rat liver. *Adv Exp Biol Med.* 1980;132:551-60.
7. Duguay L, Coutu D, Hetu C, Joly J. Inhibition of liver regeneration by chronic alcohol administration. *Gut.* 1978;23:8.
8. Weesner R, Mendenhall C, Morgan E, Kessier V, Krome c. Supression of liver regeneration in ethanol-treated rats. *Gastroenterology.* 1978;75:993.
9. McNeil G, Chen T, Leevy C. Reversal of ethanol and indomethacin-induced suppression of hepatic DNA synthesis by 16,16 prostaglandin E2. *Hepatology* 1985;5:43-8.

10. Jones K, Smith D, Ulleland C, Streissguth A. Patterns of malformation in offspring of chronic alcoholic women. *Lancet*. 1973;1:1267-71.
11. Oullete E, Rosett M, Rosman N, Weinwer L. Adverse effects on offspring of maternal alcohol abuse during pregnancy. *N England J Med*. 1977;297:528-30.
12. Goplin R, Pindborg J, Cohen M. *Syndromes of the head and neck*. 2nd Ed. McGraw-Hill. 1976:96-7.
13. Marck S, Hoehberg, Sheppard W. Fetal alcohol syndrome:report of case. *Journal American Dental Association*. 1988: 166;196-8.
14. Waldman B.H. Fetal Alcohol Syndrome and realities of our time. *J. of Dentistry for Children*. 1989;435-7.
15. Barbara D. Boyan, Zvi Schwartz, Larry D. Swain. *In Vitro Studies on the Regulation of Endochondral Ossification by Vitamin D*. *Crit. Rev. Oral Biol. Med*. 1992;3:15-30.
16. Howard H.T. Hsu, H. Clarke Anderson. Calcification of isolated matrix vesicles and reconstituted vesicles from fetal bovine cartilage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1978;75:3805-3808.
17. Clarke A, Vesicles associated with calcification in the matrix of epiphyseal cartilage. *J. Cell Biol*. 1969;41:59-72.
18. Hill D. J, Logan A. Peptide growth factors and their interactions during chondrogenesis. *J. Prog. Growth Fact. Research*. 1992;4:45-68.

19. R. Ten Cate. *Histología Oral, desarrollo, estructura y función*. 1986; 2ª De: 449-462, De. Medica Panamericana.
20. Enlow D. H. Harris D.B. General pattern in amount and direction of growth of the mandible. *Amer. J. Orthodon.* 1964;50:25-50.
21. L. Moss, R. M. Rankow. The Role of the Functional Matrix in Mandibular Growth. 1968;38:95-103.
22. L. Moss, The Primacy of Functional Matrices in Orofacial Growth. 1968;19-2.
23. L. Moss, The primary role of functional matrices in facial growth. 1969;55:6-77.
24. J. B. Kronick. Teratogenic effects of ethyl alcohol administered to pregnant mice. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 1976;124:7.
25. Kathleen K. Sulik. M. C. Johnston. Fetal Alcohol Syndrome: Embryogenesis in a mouse model. *Science.* 1981;214.
26. Little R. Graham J. Samson H. Fetal alcohol effects in humans and animals. By the Harworth press. 1982;103-22.
27. Hernández Guerrero J: C: Morfologic effects of maternal alcohol intake on skull, mandible and tooth of the offsprings in mice. *Japanese Journal of Oral Biology.* 1990;32:1-10.
28. Abel. E. L. Procedural concideration in evaluating prenatal effects of alcohol in animals. *Neurobehaivoral Toxicologi.* 1980;2:167-74.

29. Gianoulakis C. Effect of prenatal exposure to ethanol on body growth and the pituitary B-endorphin. *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* 1980;11:567-73.
30. Abel E. L. In utero alcohol exposure and developmental delay of response inhibition . *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* 1982;6:369-76.
31. A. G. Petrovic. Mechanisms and regulation of Mandibular Condylar Growth. *Acta. Morphol. Neerl.-Scand.* 1972;10:25-34.

RESUMEN.

Estudio ultraestructural en cartilago condilar mandibular en crías de ratón cepa CD-1, de madres alcohólicas.

Se utiliza un grupo de 15 ratones hembras vírgenes experimentales y un grupo de 9 ratones hembra controles de la cepa CD-1, con edad de 3 a 4 semanas, con peso aproximado de 20 gr. al inicio de la fase experimental y bajo condiciones normales de laboratorio.

Al grupo experimental se le administra alcohol diluido en agua como único fluido y purina comercial ad libitum. El alcohol se incrementa cada 5 días en su porcentaje de dilución del 2%, 4%, 6%, 8%, 10%, 12%, 14%, 16%, 18%, 20%, y 22%.

A la octava semana del periodo experimental los animales se distribuyen en cajas para el apareamiento, se revisa a todas las hembras de ambos grupos para verificar la existencia del tapón vaginal y así poder establecer el día 5, la ingesta de alcohol se mantuvo durante la gestación.

El día del nacimiento, las crías se pesan y se observan en microscopio de disección para determinar si existen alteraciones macroscópicas, inmediatamente se sacrifican mediante la técnica de desnucamiento y se realiza la disección de las mandíbulas junto con el cartilago condilar para su fijación y tratamiento con metales pesados para obtener muestras que se observan en microscopía electrónica de transmisión.

En los resultados de nuestro estudio no existió muerte maternal atribuida a la ingesta crónica de alcohol en ningún animal experimental.

Los resultados obtenidos por medio de la observación en fotografía electrónica por método ultraestructural en cartilago condilar mandibular son

Control (Condrocitos). Fig.:(11.0.2. y 11.0.3.)

1. Células ovoides normal

Experimental (Condrocitos). Fig.:(11.0.4, 11.0.5 y 11.0.6.)

1. La célula esta contraída.

2. Hay menor cantidad de citoplasma.
3. Existen prolongaciones citoplasmáticas debido a la contracción celular.
4. Procesos citoplasmáticos con yema que posee múltiples vesículas ó yema citoplasmática con múltiples vesículas.
5. La membrana citoplasmática esta engrosada.

CONCLUSION.

Si existen alteraciones a nivel celular (Ultraestructural) en las muestras experimentales con Síndrome Fetal Alcohólico.

ABSTRACT.

Ultrastructural study on mandibule condyle cartilage in mouse offspring, root CD-1, of alcoholic mothers.

A 15 female virgin mice experimental group and a 9 female control group, both root CD-1, are used. Aged 3-4 weeks, weighing about 20 gs. At the beginning of the experimental phase under normal laboratory conditions.

The experimental group is given diluted-in-water alcohol as the only fluid an comercial "purina" ad libitum. The dosis of alcohol is increased in its dilution percent (2%, 4%, 6%, 8%, 10%, 12%, 14%, 16%, 18%, 20% y 22%) every 5 days.

In the 8th. Week of the experimental perio de animals are distributed in boxes for mating. All the females of both groups are checked the vaginal tampon so as to set day 5. Alcohol ingestion was kept during gestation.

On the birth the offspring is weighed and observed under dissection microscope in order to determine whether macroscopic alterations exist. Right after this the animals are sacrificed by poleaxing and the mandibule as well as the condyle cartilage dissection is done. The are fixed and treated with heavy metal so as to get samples which are observed in electronic transmission microscope.

The results of our study do not show maternal death in any experimental subject related to chronic ingestion of alcohol.

The results obtained by means of the ultrastructural method observations in electronic photography of mandibular condyle cartilage are:

Control (condrocytes) Fig:(11.0.2. y 11.0.3.)

1. Normal ovoide cell.

Experimental (condrocytes) Fig:(11.0.4, 11.0.5 y 11.0.6.)

1. Contracted cell.

2. Less cytoplasma.

3. Cytoplasmatic elongations due to cell contraction.

4. Cytoplasmatic processes with multiple vesicle yolk.
5. Cytoplasmatic membrane enlarged.

CONCLUSION.

Alterations at cell (Ultrastructural level) do exist in our experimental fetal alcoholic syndrome samples.