

01421  
235



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ANÁLISIS MORFOMÉTRICO DE ESTRUCTURAS FACIALES  
EN FETOS DE RATAS EN EL SÍNDROME DE ÉTERES DE GLICOL  
(SÍNDROME DE SAAVEDRA)

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

NOYA PINEDA TANIA

*Vº Bº Santa Ponce Bravo*

TUTORA: DRA. SANTA PONCE BRAVO  
COTUTOR: C.D. ISRAEL MORALES SÁNCHEZ  
ASESORA: MTRA. ARCELIA MELÉNDEZ OCAMPO



México D.F.

Ciudad Universitaria, 2003

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.

Contenido de  
NOMBRE:  
FECHA:

Los sabios son los que buscan la sabiduría;  
los necios piensan ya haberla encontrado.

Napoleón Bonaparte

Aula de Bibliotecas  
UNAM  
contenidos  
NOMBRE: Lucy Pineck  
Fecha: 21 abril 2003

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

.....y ahora me pregunto, ¿qué es lo que sigue?, he cumplido con una meta, el camino apenas comienza, ha sido duro, pero creo que ha valido la pena.

Cuando me preguntaba el por qué de tantas cosas, y no encontraba una respuesta, pedí a Dios que me iluminara y me ayudara a salir adelante, cuando le reclamé el arrebató de una de las persona pilar de consejos, cariño y enseñanza me brindó grandes privilegios... la vida, una familia que amo, grandes amigos y sin dejar a un lado personas que creyeron en mí y me enseñaron que el recuerdo es señal de vida.

Y con el ejemplo esa persona tan especial que no se dejó caer a pesar de los imprevistos de la vida, me enseñó que tan importante es el valor del respeto, la responsabilidad, la confianza, de la perseverancia, de la reflexión, de la lucha por la vida...del amor, pues gracias a ello estoy aquí creciendo como ser humano y gracias a personas que han creído en mí ahora visualizo un futuro alentador.

Ahora sé que los tropiezos son parte de la vida, pues de los errores se aprende y creo que la vida me tiene deparada grandes sorpresas, sé que no defraudaré a todas aquellas personas que han estado conmigo.

No es necesario nombrar a alguien en especial pues cuando leas esta nota, sabrás que tu eres parte de las personas que creyeron en mí, que ha sido muy importante el que hayas estado conmigo pues tu has sido y eres parte de mi vida, que contigo he aprendido tantas cosas, que eres parte de mi formación y te doy las gracias por estar ahí siempre que lo necesite.....sinceramente

*Tania Noya Pineda*

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## ÍNDICE

RESUMEN.....	3
I INTRODUCCIÓN.....	4
II MARCO TEÓRICO.....	5
A. MALFORMACIONES GENÉTICAS.....	5
• DEFINICIÓN.....	6
• FACTORES CROMOSÓMICOS Y GENÉTICOS.....	7
• ANOMALÍAS DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES.....	7
• FACTORES AMBIENTALES.....	8
B. SOLVENTES.....	9
• ETILÉN GLICOL.....	12
• METIL CELOSOLVE.....	13
• ORGANOS AFECTADOS POR SOLVENTES.....	14
C. EMBRIOLOGÍA DEL SISTEMA ESQUELÉTICO.....	25
• CRÁNEO.....	26
• NEUROCRÁNEO.....	27
• VISCEROCRÁNEO.....	28
• LENGUA.....	28
• CARA.....	29
D. PATOGENIA DE LAS MALFORMACIONES.....	30
E. ANTECEDENTES DEL SÍNDROME DE ÉTERES DE GLICOL.....	31
F. ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN: RATAS.....	34
• EMBRIOLOGÍA DE LAS RATAS.....	34
• ADMINISTRACIÓN DE SUSTANCIAS.....	37
III PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	39
IV JUSTIFICACIÓN.....	39
V OBJETIVO.....	41
• GENERAL.....	41
• ESPECÍFICO.....	41
VI HIPÓTESIS.....	42
VII MATERIALES Y MÉTODOS.....	43

1. TIPO DE ESTUDIO.....	43
2. PROCEDIMIENTO Y METODOLOGÍA.....	43
• PUNTOS MORFOMÉTRICOS.....	44
3. VARIABLES.....	45
• VARIABLES DEPENDIENTES.....	45
• VARIABLES INDEPENDIENTES.....	45
4. CRITERIOS.....	45
• CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	45
• CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	45
5. GRUPOS DE ESTUDIO.....	46
• DISTRIBUCIÓN.....	46
• GRUPOS CONTROL.....	46
• GRUPOS EXPERIMENTALES.....	46
6. RECURSOS.....	47
• RECURSOS MATERIALES.....	47
• RECURSOS HUMANOS.....	47
VIII RESULTADOS.....	48
• CLÍNICOS.....	48
• ESTADÍSTICOS.....	50
IX DISCUSIÓN.....	66
X CONCLUSIONES.....	71
XI GLOSARIO.....	72
XII REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	73

## RESUMEN

La contaminación ambiental esta generando un problema de salud pública importante, sobre todo la exposición a solventes orgánicos como el etilén glicol (EG) y metil celosolve (MC) durante la etapa de gestación lo que dio origen a un nuevo síndrome teratogénico. El presente estudio consiste en analizar diferencias morfométricas de puntos craneofaciales como son: distancia biparietal (DB), intercantal (DI), longitud naso-occipital (LNO), mento-occipital (DMO), naso-auricular (DNA), mento-auricular (DMA), longitud nasal (LN) y del mentón (LM) en productos de ratas de grupos experimentales (GE) sometidas a la administración de la mezcla a diferentes concentraciones y por vía oral (VO) e intraperitoneal (VIP) de los solventes EG y MC en comparación con las de los productos de los grupos control (GC). Los resultados de los GEs que recibieron la administración de solventes EG y MC por VO y por VIP se compararon con los GCs.

Medidas	CONTROL		EXPERIMENTALES	
	F	p	F	p
DB	4.17	0.0175	4.1701	0.017
DI	16.276	<0.004	6.173	<.0026
LNO	5.513	<0005	7.280	<0.0009
DMO	4.776	<0.009	6.920	<0.001
DNA	0.351	<0.704	6.214	<0.0025
DMA	8.863	<0.00024	6.620	<0.0017
LN	8.665	<0.0002	2.64	<0.007
LM	27.536	<0.00109	3.158	<0.045

Con lo anterior se determina que existen diferencias estadísticamente significativas en lo que corresponde a los diámetros y distancias morfométricas, las cuales presentaron una cordedad, esto debido a la falta de desarrollo, ya que el daño aumenta conforme la dosis se incrementa, así mismo la agresión es mayor dependiendo la vía de administración, ya que la VO permite el desarrollo y la VIP permite la fecundación más no el desarrollo. Es importante señalar que la agresión teratogénica que pueda generar la exposición a solventes orgánicos en humanos se pueda determinar mediante estudios que establezcan dicha agresión para prevenir alteraciones en periodo de gestación. Los resultados obtenidos solo corresponden a la administración por VO, debido a que en la administración de los solventes por VIP sólo se obtuvieron reabsorciones y productos muertos, mismos que no se incluyeron en las mediciones.

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

## I INTRODUCCIÓN

Dentro de los problemas prioritarios de salud se encuentran aquellos causados por la contaminación ambiental. Esto afecta a grandes o pequeños núcleos poblacionales expuestos a diversos agentes tóxicos, algunos de uso industrial.

La exposición a solventes se produce durante toda la vida, desde la concepción hasta la muerte. Pese a la creciente preocupación sobre la salud ambiental casi nunca se considera al producto de la gestación como sujeto factible de ser contaminado. Esto es debido básicamente a la poca cultura inculcada a trabajadores, obreros o simplemente a las personas que manejan diferentes materiales tóxicos, y también debido a que las empresas no proporcionan la información necesaria para el manejo de productos tóxicos.

Los vapores orgánicos que inhala una mujer embarazada pueden alcanzar al feto.<sup>1</sup> Dichos solventes son capaces de atravesar la barrera placentaria y dañar al feto, así mismo actúan como un factor de riesgo para la producción de malformaciones o daño cerebral, también se producen exposiciones en el curso de la vida cotidiana, que pueden variar desde la inhalación de vapores a la penetración por cualquier vía de un solvente.<sup>2,3</sup>

Los efectos de la exposición pueden variar desde un simple desagrado a un olor, o la muerte cuando la concentración es muy alta. La toxicidad de los químicos aún no es ampliamente conocida y varía dependiendo de la susceptibilidad individual determinada por la edad, sexo, factores genéticos, temperatura corporal, estado nutricional, estados patológicos asociados, diferencias anatómicas en la permeabilidad de la piel y las membranas del tracto respiratorio y digestivo. Todos estos factores son individuales y específicos.

La patología ambiental incluye el estudio de los procesos debidos a cualquier factor patogenético, que no sea genético, incluyendo factores nutricionales, infecciones, productos químicos y factores físicos. Se denominan enfermedades ocupacionales las que se derivan del trabajo del individuo.<sup>4</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## II MARCO TEÓRICO

### A. MALFORMACIONES GENÉTICAS

El desarrollo de un individuo comienza con la fecundación, fenómeno por el cual el espermatozoide del varón y el ovocito de la mujer se unen para dar origen a un nuevo organismo, el cigoto.<sup>5</sup>

Los efectos causados por numerosos compuestos químicos que acceden al organismo durante la vida fetal o los primeros años de vida posnatal consisten en cambios en la diferenciación de algunos tipos celulares que se encuentran en períodos críticos de su desarrollo, que son irreversibles y pueden detectarse después del nacimiento.<sup>4</sup>

Las malformaciones congénitas se pueden definir como defectos estructurales presentes al nacimiento, pero algunos como los defectos cardíacos y las anomalías renales pueden manifestarse años más tarde. El término congénito no implica ni excluye una base genética para las malformaciones congénitas, es indispensable definir algunos de los términos empleados para describir errores de la morfogénesis.

Las malformaciones se definen como "defectos estructurales macroscópicos presentes en el neonato. Teratología (del griego terato, monstruo) es el estudio de los defectos de nacimiento y sus causas e incluye investigaciones relacionadas con anomalías estructurales como de la conducta. Teratógenos son factores que ocasionan estas anomalías.<sup>5</sup>

- **MALFORMACIONES:** Representan errores primarios de la morfogénesis. Pueden adoptar varios patrones, algunos implican un solo sistema del cuerpo, en tanto que en otros casos pueden coexistir múltiples malformaciones que afectan muchos órganos y tejidos.

- **DEFORMACIONES:** En contraste con las malformaciones, se originan en una etapa posterior de la vida fetal y representan alteraciones de forma o estructura como resultado de factores mecánicos.
- **DESGARROS:** Tercer error mayor en la morfogénesis, son resultado de efectos secundarios sobre la órgano-génesis de una sola aberración localizada. El suceso inicial puede ser malformación, deformación o desgarro.
- **SÍNDROME DE MALFORMACIÓN:** Se refiere a la presencia de varios defectos que no pueden explicarse con base en un solo error inicial localizado en la morfogénesis. Los síndromes son causados con mayor frecuencia por un solo factor etiológico (por ejemplo, infección viral o anomalía cromosómica específica) que afecta a varios tejidos al mismo tiempo.

Algunos términos generales se aplican a malformaciones de órganos específicos, por ejemplo:

- **AGENESIA:** Se refiere a la ausencia completa de un órgano o de su primordio.
- **ATRESIA:** Es la falta de abertura, casi siempre de una viscera hueca o de un conducto como el intestino o los conductos biliares.
- **APLASIA E HIPOPLASIA:** Indican la ausencia de desarrollo o desarrollo incompleto de un órgano. A diferencia de agenesia, el órgano está presente pero poco desarrollado.

Las causas más comunes de malformaciones humanas se pueden agrupar en dos categorías principales: genéticas y ambientales. Casi la mitad no tiene causa conocida.

## FACTORES CROMOSÓMICOS Y GENÉTICOS

La célula somática humana normal posee 46 cromosomas. Cuando esta cantidad varía, como en el caso de algunos pacientes, se dice que se trata de anomalías numéricas. Algunas de estas anomalías se refieren a los autosomas y, por lo general existe un cromosoma de más; otras, a los cromosomas sexuales, por lo común al cromosoma X. Si se encuentra un cromosoma adicional, de manera que en el lugar del par acostumbrado hay tres unidades, se dice que el individuo es trisómico para ese cromosoma y el estado se llama trisomía. Se han comprobado cuatro trisomías: a) Trisomía 21 que se halla en las células somáticas de pacientes con síndrome de Down, los cuales presentan rasgos faciales característicos, pliegue simiano en las manos y con frecuencia retardo mental y malformaciones cardíacas congénitas. b) Trisomía 17-18, los pacientes que presentan esta disposición cromosómica muestran las siguientes características que sugieren una entidad clínica definida: retraso mental, defectos cardíacos congénitos, orejas de implantación baja y flexión de los dedos y de las manos. Es frecuente que presenten micrognatia, anomalías renales, sindactilia y malformaciones del esqueleto. Los niños suelen morir antes de los dos meses de edad; c) Trisomía 13-15, las principales anomalías de este síndrome son retardo mental, defectos cardíacos congénitos, sordera, labio fisurado y fisura del paladar, y defectos oculares como microftalmia y coloboma. La mayoría de los recién nacidos mueren a la edad de tres meses. d) Trisomía X. <sup>5</sup>

### ✂ ANOMALÍAS DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES

Los estudios de cromosomas han demostrado que algunos casos de esterilidad se caracterizan por la presencia de un complemento anormal del cromosoma sexual. Lo mismo que en el caso de las anomalías de los autosomas, es probable que estas sean ocasionadas por la no disyunción de los cromosomas.

TESIS CON  
VALIA DE OXIGEN

### **SÍNDROME DE KLINEFELTER**

Las características de este síndrome, que sólo se observa en varones con esterilidad, atrofia testicular, hialinización de los túbulos seminíferos y, por lo común ginecomastia.

### **SÍNDROME DE TURNER**

Esta enfermedad que se observa en mujeres de aspecto inconfundiblemente femenino, se caracteriza por la falta de ovarios (disgenesia gonadal). Otras anomalías frecuentes son la membrana cervical (cuello de esfinge), linfedema de las extremidades, deformaciones esqueléticas y retardo mental.

### **SÍNDROME DE TRIPLE X**

Las pacientes con síndrome de triple X son infantiles, presentan escasa menstruación y cierto grado de retardo mental. <sup>5</sup>

### **✂ FACTORES AMBIENTALES**

Las influencias ambientales como infecciones virales, fármacos, químicos e irradiación a las cuales la madre fue expuesta durante el embarazo pueden causar malformaciones fetales.

Varios fármacos y sustancias químicas han estado bajo sospecha de ser teratógenos, por ejemplo talidomida, antagonistas de folato, hormonas androgénicas, anticonvulsivos, warfarina, y el alcohol que es la sustancia más utilizada hoy en día y es un teratógeno importante. Sus efectos sobre los lactantes son retraso en el crecimiento, microcefalia, defectos del tabique interauricular, abertura palpebral deficiente, hipoplasia maxilar y varias anomalías menores. En conjunto se conocen como síndrome del feto alcohólico. <sup>6</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## B. SOLVENTES

Los efectos más conspicuos de diversos contaminantes ambientales sobre la salud humana se producen por exposición aguda a concentración alta de dichos contaminantes, lo cual se traduce en efectos precoces como el desarrollo y agravamiento de diversas enfermedades y muertes prematuras por exposición a estos agentes. Menos importancia se le da a la exposición crónica a una concentración menor de contaminantes ambientales, que no producen manifestaciones agudas. El efecto crónico de estas suele ser acumulativo y reflejarse en dolo a diversos órganos y sistemas, que se hace evidente como desarrollo de diversas enfermedades a mediano y largo plazo.

La exposición aguda o crónica de diversos contaminantes ambientales, aún a bajas concentraciones puede causar efectos adversos que se presentan de manera diferida, años después de la exposición. Entre los que mejor se conocen están la teratogenicidad, mutagenicidad y carcinogenicidad.

El propósito de los solventes es transformar una sustancia a una forma adecuada para un uso determinado. Los solventes industriales son muy numerosos y en algunas áreas de trabajo son la principal fuente de riesgo para los trabajadores. Hoy ocupan un lugar muy destacado dentro de las sustancias químicas de uso industrial, su utilización es muy variable, ya que un mismo compuesto puede ser destinado como disolvente, diluyente, reactivo o productos intermedios en procesos de síntesis orgánicas. La importancia del papel que juegan los solventes está determinada por el hecho de que muchas sustancias resultan de mayor utilidad cuando están en solución.<sup>11</sup>

Los solventes se utilizan en diversas industrias como la petrolera, ensambladora de baterías, en el hogar se emplean para la limpieza a seco, diluyentes de pintura y quitamanchas, en la oficina como limpiadores de los tipos de máquinas de escribir y de las superficies de los escritorios, y como removedores de cera; en las lavanderías comerciales como líquidos para limpieza a seco; en el sector agrícola como pesticidas y en los laboratorios como reactivos químicos y agentes deshidratantes, limpiadores y como limpiadores para la extracción.

La población tiene a su alcance y disposición un gran número de productos comerciales en latas y contenedores que contienen mezclas de solventes orgánicos.

Las características físicas y químicas de los solventes son:

- ⌘ VOLATILIDAD: Emiten vapores al ambiente, lo que condiciona su absorción por las vías respiratorias y la piel, y si hay calor esta propiedad se incrementa.
- ⌘ SOLUBILIDAD: Tienen gran afinidad por los tejidos ricos en grasas, lo que permite que se fije a los tejidos.
- ⌘ POTENCIALIDAD: La presencia de un solvente ejerce una acción que refuerza o aumenta la del otro.
- ⌘ EXPLOSIVIDAD E INFLAMABILIDAD: Acción violenta y ruidosa producto de la combustión de sus elementos químicos.<sup>8</sup>

Debido al número casi ilimitado de combinaciones posibles para el número de variables involucradas, cientos de solventes diferentes, sus grados de concentración, la duración de la exposición, efectos combinados con otros solventes y el estado de salud y edad del individuo expuesto, es difícil establecer reglas generales respecto a los efectos de los solventes sobre un individuo. El problema reside en determinar qué efectos son nocivos y a qué nivel de concentración puede esperarse que ocurran estos efectos nocivos.

Cuando una exposición excede ciertos umbrales límites, muchos de estos efectos son nocivos y puede deteriorarse la salud del individuo y su capacidad de funcionar en forma eficiente. En algunos casos los efectos son irreversibles y el daño puede ser permanente.

Todos los solventes orgánicos afectan de alguna manera el sistema nervioso central porque actúan como depresores y anestésicos y producen además otros efectos. Dependiendo del grado de exposición y del solvente involucrado estos efectos pueden variar desde una narcosis o la muerte por paro respiratorio o causar daños teratogénicos. Así mismo los solventes disuelven la barrera protectora natural de las grasas y aceites y dejan a la piel susceptible a mayor daño e irritación.<sup>9</sup>

Los tipos de exposición ocupacional son:

- ◆ **Aguda:** Ocurre cuando las concentraciones ambientales son elevadas, se genera principalmente cuando hay un accidente laboral que llevan a una depresión aguda que se caracteriza por mareos. Sensación de cabeza vacía, enlentecimiento de las funciones psicomotoras, obnubilación (visión borrosa), disartria, pérdida del conocimiento y hasta la muerte.
- ◆ **Crónica:** Se produce por bajas concentraciones ambientales que en un tiempo prolongado produce lesiones al trabajador, principalmente en el área neuroconductual.<sup>12</sup>

La exposición ocupacional a los solventes, hace considerar los efectos que sobre la salud de las personas que manejan y se exponen a cualquier grupo de químicos, por ejemplo, sobre el sistema nervioso central producen trastornos de la memoria, humor, destreza manual, agudeza visual, fatiga, depresión, alteraciones en la concentración y la capacidad de aprendizaje pudiendo llegar a la demencia; en los riñones se presenta glomerulonefritis difusa, obstrucción tubular y modificaciones enzimáticas; en hígado hepatitis química, cirrosis y necrosis; en aparato reproductor abortos espontáneos; en la audición se produce lesión del órgano de Corti que lleva a sordera; en sangre se producen anemias hemolíticas, porfirias, disminución de las plaquetas; en aparato respiratorio bronquitis crónica, neumonitis química y edema pulmonar; en la piel quemaduras y dermatitis por contacto; en corazón vasculopatías, arritmias, cardiopatías isquémicas, muerte súbita.

El término solvente significa material usado para disolver otro material, e incluye sistemas acuosos y no acuosos. Los solventes orgánicos incluyen materiales como nafta, alcoholes, minerales, trementina, bencina, benceno, alcohol, percloroetileno y tricloroetileno.

Los solventes se pueden clasificar en orgánicos (conformados por hidrocarburos) e inorgánicos (a base de agua). La mayoría de los solventes industriales son orgánicos y se usan directa o indirectamente.

Los solventes orgánicos pueden ser clasificados como hidrocarburos alifáticos, cíclicos, aromáticos y halogenados, cetonas, ésteres, alcoholes y éteres. Cada clase tiene una estructura molecular característica. Un buen conocimiento de la nomenclatura, las características de la estructura molecular y las diferentes toxicidades será de gran ayuda para hacer una evaluación adecuada de un problema ocasionado por un solvente.

## ETILÉN GLICOL

Los solventes orgánicos como los glicoles son líquidos incoloros de olor suave. Son miscibles con la mayoría de los líquidos, debiendo esta amplia solubilidad a la presencia de grupos hidroxilo (-OH), éter (C-O-C) y alquilo de la molécula, son buenos disolventes, anticongelantes y difusores de calor, los ésteres di-alquil-glicol son ésteres puros con un olor suave y agradable, los glicoles ésteres tienen efecto sobre el cerebro, sangre y riñones. De estos el más tóxico es el monometiléter del etilén glicol, que es rápidamente absorbido por la piel y se destaca por provocar síntomas neurológicos que incluyen alteraciones en la personalidad. Por otra parte el monometil-éter del etilén glicol es menos tóxico que el monometil-éter del etilén glicol.<sup>7</sup>

Los glicoles tienen vapores de presión baja y, por lo tanto no han constituido, desde el punto de vista de su inhalación, un problema industrial, a menos que el material se caliente o sea pulverizado. Aquellas intoxicaciones que han ocurrido se debieron en general a la ingestión, siendo el riñón el principal órgano afectado.

El etilén glicol (1,2-etanediol), pertenece al grupo de los glicoles, es poco volátil y se fabrica a partir de la hidratación del óxido de etileno (epóxido cancerígeno), se usa como anticongelante de circuitos de refrigeración de motores de combustión interna, difusor de calor, disolvente (pinturas, tintas, plásticos), síntesis de explosivos y de plásticos. Se absorbe eficazmente a través del tracto digestivo, su absorción respiratoria se ve dificultada por su acción irritante a ese nivel y su absorción dérmica es escasa.<sup>11</sup>

El etilén glicol tiene gran afinidad por el sistema nervioso central, es metabolizado en el hígado por la alcoholdehidrogenasa. La toxicidad es debida a sus metabolitos (ácido glioxílico, ácido oxálico, aldehídos). Se bloquea el ciclo del ácido cítrico (con lo que se origina una acidosis láctica) y hay una quelación del calcio con precipitación renal de cristales de oxalato de calcio. La dosis letal es de 1 mil/kg. <sup>21</sup>

## METIL CELOSOLVE

El metil celosolve ( $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ) cuyos sinónimos son 2-metoxietanol, glicol monometil éter, etilén glicol monometil éter, metiloxitol, etkasolve.

Su descripción física menciona que es un líquido incoloro con olor suave, no residual, con las siguientes propiedades físicas y químicas:

PM: 75; PE 124°C; Sol: Miscible; TI: 41.7°C; PV: 6 mm; PF: -85°C; LSI: 19.8%;  
LII: 2.5%

Las incompatibilidades de este solvente es que es un oxidante y cáustico muy fuerte. Para su uso, la protección personal debe consistir en ropa resistente y exclusiva para el trabajo, gafas, se debe duchar enseguida de su uso o exposición. Se deben proteger las vías respiratorias.

Los principales riesgos para la salud dependen de la ruta de exposición ya que puede ser mediante inhalación, absorción e ingestión.

Los síntomas de intoxicación son dolor de cabeza, somnolencia, debilidad, ataxia, temblor, palidez anémica e irritación de ojos. En cuanto se haya expuesto a dicho solvente se debe proceder a realizar los primeros auxilios pertinentes. Por ejemplo en ojos irrigar inmediatamente, en la piel lavar con agua, si fue inhalada y la respiración se ve interrumpida comenzar con respiración artificial, si hubo ingestión beber agua salada y provocar el vómito.

Los principales órganos afectados son el sistema nervioso central, riñones, sangre, piel y ojos.<sup>12</sup>

## ORGANOS AFECTADOS POR SOLVENTES

El riñón es uno de los principales órganos afectados, tiene diversas funciones, entre ellas la más importante es la de eliminar del cuerpo las sustancias de deshecho que se han ingerido o se han producido en el metabolismo, otra función es la regulación de volumen y la composición de los líquidos corporales. Los electrolitos, el equilibrio entre los ingresos (debido a su ingestión o a su producción metabólica) y las pérdidas (debidas a su excreción o al consumo metabólico) es mantenido por los riñones. Esta función reguladora de los riñones proporciona el ambiente estable que todas las células necesitan para llevar a cabo sus diversas actividades.

Así mismo los riñones eliminan la mayoría de los agentes tóxicos y otras sustancias extrañas que han sido producidas por el cuerpo o ingeridas, como son los plaguicidas, los fármacos y los aditivos de los alimentos.<sup>12</sup>

De esta forma los riñones actúan como un filtro selectivo que permite que los productos de deshecho y los iones en exceso pasen de la sangre a la orina mientras se preserva la pérdida de iones y nutrientes esenciales.

El etilén glicol es oxidado por las mismas enzimas que transforman el etanol y metanol (ADH, MAOS y catalasas), formándose ácido glicólico (acidosis metabólica) y ácido oxálico (metabolito final). El ácido oxálico es el ácido etanodioico, sólido incoloro de fórmula  $\text{HO}_2\text{CCO}_2\text{H}$ , que cristaliza con dos moléculas de agua, su sal de calcio aparece en los cálculos renales. El ácido oxálico tiene gran afinidad por el calcio. La intoxicación se presenta como depresión del sistema nervioso central e irritación en el sitio de absorción inicialmente, seguido de acidosis metabólica e hipocalcemia.<sup>11</sup>

La acidosis metabólica (cetoacidosis) es debida a la acumulación en sangre de cuerpos cetónicos (ácido acetoacético, ácido b-hidroxi-butírico y acetona). Los cuerpos cetónicos son productos intermedios del metabolismo oxidativo de los ácidos grasos libres, que se forman en el organismo cuando se desencadenan una serie de procesos, como la movilización de ácidos grasos desde el tejido adiposo o la proteólisis en el tejido muscular. Se produce cuando los niveles de bicarbonato sérico están por debajo de 24 mMol/L mEq/L (rango normal: 24 a 28 mMol/L). Generalmente, pero no siempre, está asociado con un pH bajo (rango normal 7.35 a 7.45). La acidosis metabólica se produce a través de cuatro mecanismos básicos:

1. Pérdida de bicarbonato (diarrea, acidosis tubular renal).
2. Ganancia de iones de hidrógeno (exógenos o endógenos) debida a la ingestión de ácidos, ingestión de materiales con metabolitos ácidos, cetoacidosis, acidosis láctica.
3. Insuficiencia para excretar una carga de ácido diaria (insuficiencia renal)
4. Dilución de bicarbonato extracelular.

Las causas que generan la acidosis metabólica pueden ser la principal manifestación de la intoxicación por etilén glicol, metanol o salicilatos.

Tres hormonas están relacionadas de modo principal con la regulación del metabolismo del calcio. El 1,25-dihidroxicolecalciferol, la hormona paratiroidea (PTH) y la calcitonina.

El 1,25-dihidroxicolecalciferol es una hormona esteroide formada a partir de la vitamina D por medio de hidroxilaciones sucesivas en hígado y riñones; su acción fundamental consiste en aumentar la absorción de calcio del intestino. La hormona paratiroidea (PTH) es secretada por las glándulas paratiroideas; su acción principal consiste en movilizar calcio del hueso y aumentar la excreción urinaria de fosfato.

La calcitonina, hormona reductora de calcio secretada en los mamíferos, de modo esencial, por las células en la glándula tiroides inhibe la resorción de hueso. Aunque la función de la calcitonina parece ser relativamente menor, las tres hormonas actúan en conjunto para mantener constante la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  en los tejidos corporales. Una cuarta hormona, la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP), actúa sobre uno de los receptores de la PTH y es importante para el desarrollo del esqueleto "in útero". Puede existir también una hormona reguladora de fosfatos y los glucocorticoides, la hormona del crecimiento, los estrógenos y varios factores de crecimiento también alteran el metabolismo del calcio. <sup>14</sup>

La PTH aumenta la liberación de calcio y fósforo desde el hueso, disminuye la pérdida de calcio e incrementa la pérdida de fósforo en la orina, aumenta la activación de la 25 hidroxivitamina D a 1,25 dihidroxivitamina D en los riñones.

La secreción de la PTH es regulada por el nivel de calcio en sangre. El calcio sérico bajo induce el aumento en la secreción de la hormona, mientras que el calcio sérico alto inhibe su liberación. La PTH regula la concentración plasmática de calcio a través de tres efectos principales:

1. Estimulando la resorción ósea.
2. Estimulando la activación de la vitamina D que, a su vez, incrementa la reabsorción intestinal de calcio.
3. Aumentando directamente la reabsorción de calcio en los túbulos renales. <sup>16</sup>

La calcitonina inhibe la resorción de hueso y aumenta la cantidad de  $\text{Ca}^{2+}$  en la orina. <sup>14</sup>

El calcio en el hueso es de dos tipos: un reservorio intercambiable con facilidad y un fondo común mucho más grande de calcio estable que sólo se intercambia de modo lento. Hay dos sistemas homeostáticos independientes, pero interactuantes, que afectan el calcio del hueso.

Uno es el sistema que regula el  $\text{Ca}^{2+}$  plasmático, y en la operación de este sistema se desplazan cerca de 500 mMol de  $\text{Ca}^{2+}$  al día hacia el interior y hacia el exterior del fondo común fácilmente intercambiable en el hueso. El otro sistema es el que está relacionado con la remodelación de hueso a través de una interacción constante de la resorción y depósito de hueso.

En los riñones se filtra gran cantidad de calcio pero se reabsorbe 98 a 99% de calcio filtrado. Casi 60% de la resorción se produce en los túbulos proximales, y el resto, en la rama ascendente del asa de Henle y en el túbulo distal. La hormona paratiroidea regula la resorción tubular distal.

El hueso es un tipo especial de tejido conjuntivo formado por cristales microscópicos de fosfato de calcio dentro de una matriz de colágena. La colágena, a su vez está organizada de una forma tridimensional compleja. Debido a su alto contenido de calcio y fosfato, el hueso tiene una función importante en la homeostasis del calcio. Protege órganos vitales, y la rigidez que proporciona permite la locomoción y el soporte de cargas en contra de la gravedad. El hueso viejo es reabsorbido de modo constante formándose hueso nuevo, lo cual permite que responda a las tensiones y esfuerzos que le apliquen.

Las células que están relacionadas de manera principal con la formación y resorción de hueso son los osteoblastos y osteoclastos, ambos se originan en la médula ósea. Los osteoblastos son células formadoras de hueso derivadas de precursores de las células del estroma en la médula ósea; secretan cantidades grandes de colágena tipo I, otras proteínas de la matriz ósea, y fosfatasa alcalina; se diferencian osteocitos, que son células redondas rodeadas por una matriz ósea y se encuentran en las lagunas óseas.

Los osteoclastos son células multinucleares que erosionan y reabsorben hueso formado de manera previa; derivan de las células madres hematopoyéticas a través de monocitos.

Los huesos del cráneo están formados por osificación de membranas (formación intramembranosa de hueso).<sup>14</sup>

El hígado es otro de los órganos afectados por los solventes etilén glicol y metil celosolve, sus funciones principales son:

- ◆ Funciones vasculares para almacén y filtrado de la sangre.
- ◆ Funciones metabólicas que tienen que ver con la mayor parte de los sistemas metabólicos del organismo.
- ◆ Funciones secretoras y excretoras responsables de formar la bilis que fluye a través de los conductos biliares al tubo digestivo.

La vitamina D ejerce un efecto potente que sirve para aumentar la absorción de calcio en el tubo digestivo; también tiene efectos tanto sobre el depósito como de reabsorción de hueso. La vitamina D después de convertirse mediante reacciones sucesivas en el hígado y riñón al producto final activo 1,25-dihidroxicolecalciferol ( $1,25-(OH)_2-D_3$ ) que funciona como un tipo de hormona para promover la absorción intestinal de calcio. Lo hace principalmente aumentando durante unos dos días la formación de una proteína ligadora de calcio, en las células epiteliales intestinales. Esta proteína funciona en el ribete en cepillo de estas células, transportando calcio al interior del citoplasma celular, y el calcio se mueve después a través de una membrana basolateral de la célula por difusión facilitada.

La tasa de absorción de calcio parece ser directamente proporcional a la cantidad de esta proteína ligadora de calcio. Esta proteína permanece en las células durante varias semanas después de que el 1,25 dihidroxicolecalciferol se ha eliminado del organismo, causando así un efecto prolongado sobre la absorción de calcio.

TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN

Las elevaciones o descensos del calcio iónico en el líquido extracelular, con frecuencia provocan efectos fisiológicos inmediatos. La hipocalcemia o hipofosfatemia crónica disminuyen mucho la mineralización ósea. <sup>(18)</sup>

La piel, que es el órgano más grande del cuerpo, es más que una estructura que cubre los órganos vitales y los separa del medio ambiente. Es muy compleja y posee propiedades físicas y actividades fisiológicas singulares.

Tanto la tensión como la elasticidad son propiedades físicas de la piel relacionadas con macromoléculas estructurales, la colágena y elastina. La tensión explica por qué la piel resiste el estiramiento moderado.

Entre las funciones fisiológicas importantes de la piel se encuentran:

- ◆ **ABSORCIÓN PERCUTÁNEA.** Se refiere a la penetración de sustancias a través de la piel, lo que permite su llegada al torrente sanguíneo. El estrato córneo es la barrera principal a la difusión. Es impermeable al sodio y calcio cuando estos se aplican en solución de cloruro. Las sustancias liposolubles se absorben de manera rápida y completa a través de la piel. La absorción percutánea de los fenoles, la aplicación de ácido carbónico en grandes áreas de la piel se relaciona con intoxicación de consecuencias mortales. El ácido salicílico también penetra con gran facilidad cuando está en soluciones acuosas y alcohólicas o en ungüento. Otras sustancias con absorción percutánea rápida cuando la piel está íntegra son los estrógenos, testosterona, progesterona y desoxicorticosterona. Las vitaminas liposolubles se absorben con facilidad, mientras las hidrosolubles no la penetran. Las sustancias gaseosas, con excepción del CO, penetran este órgano con facilidad. El O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub> son ejemplos de gases con absorción percutánea rápida, al igual que el tetracloruro de carbono. La absorción de medicamentos se ha empleado usando el sulfóxido de dimetilo como vehículo.

- ◆ **CIRCULACIÓN Y REACCIONES VASCULARES:** La vasculatura cutánea es muy compleja y contribuye de manera significativa a la circulación general y reacciones vasculares. La observación directa del flujo en los diminutos vasos cutáneos es posible en la base de las uñas. El color de la piel se debe principalmente a la melanina y caroteno, también depende en cierto grado del volumen de sangre en el plexo subcapilar de vasos sanguíneos. La temperatura guarda relación con la velocidad del flujo de toda la piel. Las respuestas vasculares locales se pueden derivar de acción directa en la pared vascular o sus elementos contráctiles.
- ◆ **FUNCIONES SENSORIALES:** Incluyen el dolor, tacto y temperatura, los bulbos terminales de Krause median la sensibilidad al frío, las terminaciones nerviosas de Rufini son receptores del calor. Los corpúsculos de Meissner y discos de Merkel tienen relación con las sensaciones táctiles y los corpúsculos de Pacini la tienen con la sensación de presión. El dolor está mediado por terminaciones libres amielínicas de disposición plexiforme.
- ◆ **SECRECIÓN DE SUDOR:** La piel posee dos tipos de glándulas sudoríparas y apócrinas, que son pequeñas y grandes, respectivamente. Las primeras se distribuyen en todo el cuerpo, son glándulas secretorias verdaderas y producen el sudor claro y acuoso que participa en la termorregulación. Las glándulas apócrinas de humanos son estructuras rudimentarias. Si la temperatura ambiental aumenta por arriba de 31-32°C, ocurre aparición repentina de sudor visible en todo el cuerpo. La secreción insensible de sudor es parte de las pérdidas insensibles de agua. La distribución en mayor densidad relativa corresponde las palmas y las plantas, dorso de la mano, frente y tronco; son escasas en extremidades superiores e inferiores.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- ◆ **PÉRDIDAS INSENSIBLES DE AGUA:** La secreción de sudor es un de los mecanismos que contribuyen a las pérdidas insensibles de agua por evaporación continua en toda la escala de temperaturas ambientales. El otro es la pérdida transepidérmica que, a diferencia de la secreción de sudor no se modifica con atropina y no contiene sales ni otros solutos.
- ◆ **TERMORREGULACIÓN:** La piel tiene una función importante en la regulación de la temperatura corporal. El calor se pierde a través de ella por los procesos de radiación, conducción y evaporación.

## **CICLOS CELULARES**

### **CICLO DEL ÁCIDO CÍTRICO (KREBS)**

Este ciclo es una sucesión de reacciones químicas que ocurren dentro de la célula, mediante las cuales se realiza la descomposición final de las moléculas de los alimentos y en las que se producen dióxido de carbono, agua y energía. Este proceso, que se lleva a cabo por la acción de siete enzimas, es conocido también por ciclo de los ácidos tricarbóxicos. El ciclo de Krebs ocurre en todos los animales, plantas superiores y en la mayoría de las bacterias. En los organismos que tienen células con núcleo, el ciclo tiene lugar dentro de un orgánulo membranoso que se llama mitocondria, una estructura que se compara a menudo con la central de producción de energía de la célula.

Los alimentos, antes de poder entrar en el ciclo del ácido cítrico, deben descomponerse en pequeñas unidades llamadas grupos acetilo. Cada grupo acetilo ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ) contiene sólo dos átomos de carbono, junto con hidrógeno y oxígeno. Al comienzo del ciclo, un grupo acetilo se combina con una molécula con cuatro átomos de carbono llamada oxalacetato, para producir un compuesto con seis átomos de carbono: el ácido cítrico.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En los restantes pasos del ciclo, la molécula de ácido cítrico se transforma, y pierde dos de sus átomos de carbono, que salen en forma de dióxido de carbono. Así mismo, se liberan también cuatro electrones. Estos viajan dentro de la célula gracias a una serie de moléculas transportadoras, la cadena transportadora de electrones, en la que se produce energía en forma de una molécula rica en energía llamada trifosfato de adenosina, o ATP, antes de reaccionar con el oxígeno para formar agua. Un producto adicional del ciclo es otra molécula con gran contenido energético, llamada trifosfato de guanósina, o GTP. La célula utiliza estas moléculas, el ATP y el GTP, como combustible en muchos procesos. Otra molécula usada como combustible, el fosfato de creatina, puede servir también para proveer de energía extra a las células del cerebro y de los músculos. La molécula original de oxalacetato se regenera al final del ciclo. Esta molécula puede reaccionar entonces con otro grupo acetilo y comenzar el ciclo de nuevo. En cada giro del ciclo se produce energía.

El ciclo de Krebs es una vía eficaz para convertir, dentro de la célula, los componentes de los alimentos en energía utilizable. En el ciclo, sólo se destruyen los grupos acetilo; tanto las siete enzimas que llevan a cabo las diferentes reacciones, como los compuestos intermedios sobre los que actúan, pueden volver a utilizarse una y otra vez. Muchos de los compuestos intermedios que se producen en el ciclo se usan también como materiales de construcción para la síntesis de aminoácidos, hidratos de carbono y otros productos celulares.<sup>22</sup>

## GLUCÓLISIS

La glucólisis es el proceso mediante el cual la molécula de glucosa, que posee seis átomos de carbono, se degrada enzimáticamente a través de una secuencia de diez reacciones catalizadas por enzimas para dar dos moléculas de ácido pirúvico, que poseen tres átomos de carbono cada una. En condiciones anaerobias el ácido pirúvico se transforma en ácido láctico. En conjunto, la ecuación de la glucólisis es la siguiente:



Aunque las etapas intermedias implicadas son muchas y complejas, una visión simplificada podría describir el proceso como:

1. La incorporación inicial de dos grupos fosfato dentro de la molécula de glucosa de seis átomos de carbono, en un proceso denominado fosforilación de la glucosa. Los grupos fosfato los proporcionan dos moléculas de ATP, mediante la utilización de energía.
2. El compuesto intermedio de seis átomos de carbono que se forma, fructosa 1,6 fosfato, se rompe en dos compuestos más simples, con tres átomos de carbono cada uno.
3. Estos compuestos de tres átomos de carbono, fosfato de dihidroxiacetona y gliceraldeído 3-fosfato, son cada uno metabolizados para dar ácido pirúvico, en una vía con numerosos pasos intermedios. Durante este proceso, cada uno de los compuestos de tres átomos de carbono produce dos moléculas de ATP (cuatro en total), con lo que se genera una ganancia neta de dos moléculas de ATP, ya que dos moléculas de ATP se utilizaron en la etapa 1. Además, se producen dos moléculas del cofactor intermediario NADH (dinucleótido de nicotinamida y adenina), las cuales pueden ser oxidadas bajo condiciones aerobias, en una ruta separada que rinde seis moléculas de ATP.
4. Con aporte de oxígeno (glucólisis aerobia), las dos moléculas de ácido pirúvico resultantes pueden ser utilizadas por el ciclo mitocondrial del ácido cítrico (también llamado ciclo del ácido tricarbóxico o ciclo de Krebs) después de convertirse en acetil-CoA (acetil-coenzima A), produciendo 2 moléculas más de ATP. Durante el conjunto de glucólisis y ciclo de Krebs se liberan 24 átomos de hidrógeno, que se oxidan, en un proceso denominado fosforilación oxidativa, en el que se forman 34 moléculas de ATP. En el conjunto de todas estas reacciones de descomposición de la glucosa se generan CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O como productos finales.

En resumen, se pueden producir un total de 38 moléculas de ATP mediante el metabolismo completo de una molécula de glucosa bajo condiciones aerobias, pero sólo dos moléculas de ATP bajo condiciones anaerobias, porque en este caso el ácido pirúvico se transforma en ácido láctico sin producción adicional de ATP.

5. Por último, una de las moléculas intermediarias de tres átomos de carbono, el gliceraldeído-3 fosfato puede, en una reacción lateral, convertirse en 2,3 bifosfoglicerato, un compuesto que ayuda a la hemoglobina de los glóbulos rojos sanguíneos a descargar el oxígeno en los tejidos.

La glucólisis es la principal ruta para el metabolismo de la glucosa, y conduce a la producción del compuesto intermediario acetil-CoA. Éste se oxida en el ciclo del ácido cítrico, produciendo energía en forma de ATP. También es la vía principal para el metabolismo de los otros azúcares simples de la dieta, fructosa y galactosa. La capacidad de la ruta de la glucólisis para funcionar con ausencia de oxígeno es de crucial importancia fisiológica, ya que proporciona ATP y permite a los músculos esqueléticos contraerse con extrema rapidez aun cuando el aporte de oxígeno resulte insuficiente. Ciertos tejidos, como el músculo esquelético, con una notable capacidad glucolítica, pueden resistir la anoxia (falta de oxígeno). Por el contrario, el músculo cardíaco, con sus numerosas mitocondrias y su abundante aporte de sangre, está adaptado a una función aerobia. Tiene una capacidad glucolítica relativamente pobre, por lo que resiste poco la anoxia.

Existen algunas enfermedades que hacen que las enzimas de la ruta glucolítica presenten una actividad deficiente. Se manifiestan principalmente como anemias hemolíticas (causadas por la destrucción de los glóbulos rojos de la sangre), ya que los glóbulos rojos dependen principalmente de la energía que se produce en la glucólisis, para hacer frente a las demandas de energía necesaria para el mantenimiento de la integridad estructural.

En los cánceres en los que las células malignas se multiplican y crecen rápidamente, la tasa de la glucólisis es, a menudo, mayor que la que se requiere para la producción de energía mediante el ciclo del ácido cítrico en la mitocondria. Como consecuencia, estas células producen un exceso de ácido pirúvico, que se convierte en ácido láctico. Un exceso similar de ácido láctico puede ser debido a otras circunstancias, tales como una deficiencia de la enzima piruvato deshidrogenasa, que metaboliza el ácido pirúvico. Esta enzima también puede ser inhibida por iones arsénico y mercurio, y por una deficiencia de tiamina (vitamina B1). Esto tiene importancia clínica, como en el caso de los alcohólicos con carencias nutricionales que a menudo presentan deficiencia de tiamina. Si reciben grandes cantidades de glucosa (por ejemplo, mediante goteo intravenoso), pueden desarrollar una rápida acumulación de ácido pirúvico que provocará una acidosis láctica, que con frecuencia resulta mortal.

### **C. EMBRIOLOGÍA DEL SISTEMA ESQUELÉTICO**

Durante la tercera a la octava semana de desarrollo, etapa denominada período embrionario o período de órgano-génesis, cada una de las hojas germinativas a origen a varios tejidos y órganos específicos. Hacia el final del período embrionario se han establecido los sistemas de órganos principales. A causa de la formación de órganos, se modifica considerablemente la forma del embrión y hacia el final del segundo mes pueden identificarse los principales caracteres externos del cuerpo.

El período entre el comienzo del tercer mes hasta el final de la vida intrauterina se llama período fetal. Se caracteriza por la maduración de los tejidos y órganos y el rápido crecimiento del cuerpo. Durante este período se producen muy pocas malformaciones, aun cuando pueden encontrarse algunas deformaciones causadas por fuerzas mecánicas como la compresión intrauterina. Las lesiones del sistema nervioso central pueden originar también trastornos de la conducta y bajo coeficiente intelectual.

Una de las modificaciones más notables que tienen lugar durante la vida fetal es que el desarrollo de la cabeza se vuelve más lento en comparación con el del resto del cuerpo.

Durante el tercer mes, la cara adquiere aspecto más humano. Los ojos en un principio orientados lateralmente, se localizan en la superficie ventral de la cara, y las orejas se sitúan cerca de su posición definitiva a los lados de la cabeza.

### CRÁNEO

El mesénquima que interviene en la formación de la región de la cabeza deriva del mesodermo paraxial y de la lámina lateral, la cresta neural y porciones engrosadas de ectodermo que reciben el nombre de placodas ectodérmicas.

La característica de las células mesenquimáticas es que migran y se diferencian de muchas maneras distintas; pueden transformarse en fibroblastos, condroblastos y osteoblastos.

Las células de la cresta neural de la región de la cabeza se diferencian en mesénquima y participan de la formación de huesos de la cara; mientras que los somitas y somitómeras occipitales forman la mayor parte de la bóveda craneana y la base del cráneo. En algunos huesos, como en los huesos planos del cráneo, el mesénquima se diferencia directamente en hueso, proceso que recibe el nombre de osificación membranosa.

El cráneo puede dividirse en dos partes: el neurocráneo, que deriva de los somitas y somitómeras occipitales y forma una cubierta protectora para el encéfalo; y el viscerocráneo, derivado de la cresta neural y que constituye el esqueleto de la cara.<sup>6</sup>

## NEUROCRÁNEO

Se divide en dos partes: la porción formada por los huesos planos, que rodean al cerebro como una bóveda y la porción cartilaginosa o condrocraqueo, que forma los huesos de la base del cráneo. En el momento del nacimiento los huesos planos del cráneo están separados entre sí por surcos angostos de tejido conectivo, las suturas en los sitios donde se encuentran más de dos huesos, las suturas son anchas y se denominan fontanelas, la más notable es la fontanela anterior o frontal, que se encuentra donde se unen los dos parietales y los dos frontales.<sup>5</sup>

## VISCEROCRÁNEO

Está formado por los huesos de la cara y se origina principalmente en los cartílagos de los dos primeros arcos faríngeos o braquiales. El primer arco da origen a una porción dorsal, el proceso maxilar, que se extiende hacia delante por debajo de la región del ojo y se origina el maxilar, el hueso cigomático y parte del hueso temporal. La porción ventral se denomina cartilago de Meckel o proceso mandibular.

La característica más típica del desarrollo de la cabeza y cuello es la formación de arcos braquiales o faríngeos. Aparecen en la cuarta y quinta semana de desarrollo intrauterino y contribuyen a las características externas del embrión. En un período inicial están constituidos por bandas de tejido mesenquimático separado por profundos surcos, denominados hendiduras branquiales o faríngeas.

Simultáneamente con el desarrollo de los arcos y hendiduras, aparece cierto número de invaginaciones; las bolsas faríngeas, a lo largo de las paredes laterales del intestino faríngeo, la porción más cefálica del intestino anterior.

Los arcos faríngeos no sólo contribuyen a la formación del cuello sino que también desempeñan un papel importante en la formación de la cara. Hacia el final de la cuarta semana, el centro de la cara está formado por el estomodeo, rodeado por el primer par de arcos faríngeos.

Cuando el embrión tiene 4 semanas y media de edad pueden identificarse cinco formaciones mesenquimáticas el primero y el segundo son los procesos mandibulares., el tercero y el cuarto los procesos maxilares y el quinto la prominencia frontonasal. El desarrollo de la cara se complementa en una etapa posterior con la formación de los procesos nasales. <sup>5</sup>

## LENGUA

Aparece en el embrión de cuatro semanas como dos protuberancias linguales laterales y una prominencia medial, el tubérculo impar. Los tres abultamientos se originan en el primer arco faríngeo, constituida por mesodermo del segundo y tercer arco, y parte del cuarto. Como consecuencia del crecimiento de las protuberancias linguales laterales, estas exceden el volumen del tubérculo impar y se fusionan entre sí, formando los dos tercios anteriores o cuerpo de la lengua. La porción posterior tiene su origen en los arcos faríngeos segundo y tercero, y parte del cuarto. <sup>5</sup>

## CARA

Hacia el final de la cuarta semana aparecen los procesos faciales, consistentes en su mayor parte de mesénquima derivado de la cresta neural y formados principalmente por el primer par de arcos faríngeos. Los procesos maxilares se advierten lateralmente al estomodeo y en posición caudal a este los procesos mandibulares. La prominencia frontonasal, formada por la proliferación del mesénquima ventral a las vesículas cerebrales, constituye el borde superior del estomodeo.

A cada lado de la prominencia frontonasal se observa un engrosamiento local del ectodermo superficial, la placoda nasal, originada por influencia inductora de la porción ventral del prosencéfalo.

Durante la quinta semana las placodas nasales se invaginan para formar las fositas nasales u olfatorias, con lo cual aparecen rebordes de tejido que rodean a cada fosita y forman, en el borde externo, los procesos nasales externos y del lado interno los procesos nasales internos.

El labio superior es formado por los dos procesos nasales internos y los dos procesos maxilares. El labio inferior y la mandíbula se forman a partir de los procesos mandibulares, que se fusionan en la línea media. Los procesos maxilares se ensanchan para formar los carrillos y los maxilares superiores. La nariz se forma a partir de cinco prominencias faciales: la prominencia frontonasal da origen al puente de la nariz; los procesos nasales internos fusionados forman la cresta y la punta y los procesos nasales externos forman los lados (aletas) de la nariz.

Como resultado del crecimiento medial de los procesos maxilares, los dos procesos nasales internos se fusionan no solamente en la superficie, sino también a nivel más profundo. Las estructuras formadas por la fusión de estos procesos se denomina segmento intermaxilar y se comprende de lo siguiente: a) Un componente palatino, que forma el surco subnasal en la línea media del labio superior; b) Un componente maxilar superior, que lleva los cuatro incisivos, y c) Un componente palatino, que forma el paladar primario triangular. En el período posnatal la aparición de los dientes y de los senos paranasales proporciona a la cara sus propias características personales.

El complicado desarrollo de la cara a partir de los arcos faríngeos produce muchas anomalías craneofaciales. Los procesos maxilares, mandibulares y frontonasal de la región facial tienen mucha importancia dado que determinan, por su fusión y crecimiento especial, el tamaño del maxilar inferior, labio superior, paladar y nariz.<sup>5</sup>

## D. PATOGENIA DE LAS MALFORMACIONES

La patogenia de las malformaciones congénitas es compleja y todavía mal comprendida. Ciertos principios generales de la patología del desarrollo son relevantes cualquiera que sea el factor etiológico. De los datos existentes acerca de la acción de los factores teratógenos en los mamíferos se han deducido algunos principios básicos, que aunque no son considerados leyes se deben recordar al estimar la probabilidad de que los niños resulten afectados por factores teratógenos específicos.

- A) El período de desarrollo embrionario determina la susceptibilidad a factores teratógenos. El desarrollo de los mamíferos comienza con la multiplicación rápida de las células que presentan escasa o ninguna diferenciación. Este período, que dura desde la fecundación hasta la formación de las capas germinativas, se denomina período de diferenciación o período de las capas germinativas, se denomina período de prediferenciación o período que precede a las capas germinativas. La siguiente etapa se llama período embrionario, y durante él, las células comienzan a mostrar diferencias morfológicas definidas como consecuencia de cambios a nivel químico. La etapa final, o período fetal, se caracteriza por el crecimiento de los órganos.

Cuando un teratógeno actúa durante el período de prediferenciación, lesiona todas las células del embrión o la mayoría de ellas y causa su muerte; o lesiona unas pocas células, en cuyo caso las potencialidades de regulación del embrión compensarán la pérdida y no habrá anomalías evidentes. Durante el período embrionario, es decir, la etapa de intensa diferenciación, la mayor parte de los agentes teratógenos son muy potentes y producen malformaciones. Sin embargo, el tipo de malformación depende del órgano que sea más susceptible en la fecha de acción teratógena. Cada órgano parece pasar por su etapa más susceptible al comienzo de la diferenciación, y los diversos órganos corporales se tornan susceptibles unos después de otros.

Durante el tercer período de desarrollo o período fetal, que se caracteriza por el crecimiento de órganos, disminuye rápidamente la susceptibilidad a los agentes teratógenos. Sin embargo, continúa la diferenciación de algunos órganos como el cerebelo, la corteza cerebral y ciertas estructuras urogenitales. Por lo tanto, algunas de estas estructuras siguen siendo susceptibles a la acción de factores teratógenos hasta muy avanzada la gestación.

- A) El efecto de un factor teratógeno depende del genotipo. Algunos experimentos parecen indicar que el teratógeno aumenta la frecuencia de defectos que ocurren en forma esporádica sin participación de él, y que las malformaciones aparecen en la forma que lo hacen a causa de ciertas inestabilidades genéticas subyacentes. Es por ello que los genes de la madre, lo mismo que los del embrión, pueden influir en la susceptibilidad a un teratógeno.
- B) Un agente teratógeno actúa de manera específica en un aspecto particular del metabolismo celular. Los teratógenos pueden actuar sobre diferentes funciones o productos celulares. De tal manera, pueden inhibir la síntesis de las proteínas o de los ácidos nucleicos, alterar la matriz extracelular, o afectar en forma adversa la citoarquitectura de las células embrionarias. Sin embargo, los agentes no se limitan a afectar a un solo proceso celular y, por lo tanto, en muchos casos es difícil precisar el mecanismo básico de acción de una droga.<sup>5</sup>

## E. ANTECEDENTES DEL SÍNDROME

A menudo las medidas de seguridad pasan inadvertidas, principalmente en países en vías de desarrollo, donde la gente no emplea los controles de sanidad necesarios y con demasiada frecuencia se produce un contacto mayor entre la sustancia y la piel de la persona expuesta, ya que no tiene conciencia o le resta importancia a los efectos tóxicos o teratogénicos que esta le pueda generar.

Tal fue el caso de lo que sucedió hace aproximadamente 20 años en Matamoros, Tamaulipas cuando un nuevo síndrome se presentó en algunos de los hijos de exobreras de la maquiladora Malory, subsidiaria de Duracell y fabricante de capacitores (alambres pequeños con cascos para bulbos de radio y televisión), este síndrome es causante de malformaciones en el feto debido a la exposición de la madre a solventes orgánicos de uso industrial como los éteres de glicol.<sup>8</sup>

Las exobreras (algunas embarazadas) como parte de su labor diaria del Departamento de Ensamblaje húmedo estaban en contacto con solventes orgánicos como etilén glicol y metil celosolve sin protección laboral, como guantes o mascarillas. Debido a estas condiciones algunas veces sufrieron de síntomas de intoxicación variando el grado, como dolor de cabeza, rash cutáneo, vómito repetido con deshidratación, baja temporal de la conciencia y coma, en casos severos, necesitaron tratamiento intrahospitalario.

Algunos de los hijos de estas exobreras, que manifestaron este síndrome fueron revisados. De 44 personas identificadas 22 eran mujeres y 22 hombres, que nacieron entre 1971 y 1977, 22 de ellos, fueron referidos a la ciudad de México por las autoridades municipales para ser estudiados por especialistas del Hospital General Dr. Manuel Gea González.

Durante el examen general se observó retraso mental en grados variables, así mismo se observaban facies muy peculiares. Numerosas anomalías músculo-esqueléticas se observaron en todos los casos.

La evaluación craneofacial genética confirmó las siguientes anomalías: baja o anormal implantación de la línea del pelo en la frente, fisuras palpebrales con oblicuidad mongoloide; epicanto, telecanto e hipertelorismo; retrusión de la tercera mitad de la nariz principalmente en la base.

Ortopédicamente el ligamento se observó hiperlaxo, con malposición vertebral, alteraciones del pie y malformaciones estructurales de las estructuras del hueso de la mano, cadera y espina y con menor frecuencia anteposición de la cabeza, cuello corto con limitación de movilidad, hipertrofia del esternocleidomastoideo y cortedad del miembro masculino.

El examen otorrinolaringológico presentó hipoacusia clínica moderada, membrana timpánica perforada y en baja frecuencia colesteatoma.

Ortodónticamente, se confirmó la guía anterior baja en todos los pacientes. La AP y cefalometría lateral confirmaron alteraciones del crecimiento, resultando en desproporción craneofacial. La ortopantomografía presentó anomalías en las estructuras dentales en la gran mayoría de los pacientes.

La evaluación foniatría reportó en la mayoría de los casos múltiples dislalias y habilidades deficientes y en baja frecuencia retraso severo en el lenguaje y articulación compensadora.

En la esfera psicológica, todos los pacientes presentaron disfunciones interpersonales perpetuas, dependencia maternal, inseguridad.

El departamento de neurología demostró alteraciones en el funcionamiento mental en todos los pacientes. Algunos experimentaron disminución del tono muscular y fuerza y alteraciones en el cerebelo. Los exámenes neuro-psicológicos diagnosticaron condiciones visuales anormales. En la mitad de los pacientes, el mapeo cerebral mostró un bajo voltaje con la simetría hemisferial y activación paroxística focal en el 25% de los pacientes. La Tomografía Computarizada del cerebro confirmó varios grados de atrofia cerebral asociados con anomalías en las circunvoluciones en dichos pacientes, y en dos casos, agenesia callosa.

Con relación al sistema genitourinario dos hombres presentaron *hipospadia penile* y uno de ellos tuvo *Criptorchidism* unilateral. Dos mujeres tuvieron quistes ováricos bilaterales y una de ellas tuvo un quiste mamario.

Los 22 pacientes examinados recibieron el tratamiento médico, cirugía y rehabilitación. De igual manera todas las madres recibieron chequeo clínico de rutina, y GTG Cariotipo, examen radiográfico, papanicolau.<sup>20</sup>

## E. ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN: RATAS

La diversidad de investigaciones para las que son usadas las ratas de laboratorio probablemente es más grande que la asociada con otros modelos experimentales. Aparte del desarrollo de los compuestos para uso terapéutico en hombre y animales hay una gran variedad de compuestos químicos que son continuamente generados para uso del humano como son los cosméticos, colorantes de comida y aditivos, compuestos para la agricultura, pesticidas, químicos industriales usados en la producción de productos consumibles y numerosos productos químicos, y que entran en nuestro ambiente. Las ratas y otros modelos animales son necesarios para la evaluación de laboratorio de la toxicidad y efectos biológicos de estos materiales.

La seguridad en los lugares de trabajo ha desarrollado un objetivo importante en la regulación del manejo de diversos materiales tóxicos ya que estos generan efectos potenciales por la inhalación, absorción o ingestión y que se ven reflejados en efectos teratogénicos, mutagénicos y carcinogénicos.

La raza más comúnmente usada es la cepa Wistar.

TESIS CON  
SELLA DE ORIGEN

## 1. EMBRIOLOGÍA DE LAS RATAS

Al principio del celo, la conducta en una rata hembra puede ser determinado mediante la exposición de respuesta a la estimulación manual. Esta exposición es un signo de consentimiento a copular y marca el principio de calor durante un promedio de 13 horas. La ovulación es reportada aproximadamente 10 horas después del principio de calor. En un ciclo de luz/oscuridad de 14-10 horas las ratas reportan una ovulación cerca de las 2 am. del procelo a la noche del celo. El tiempo de ovulación puede ser alterado por los cambios del alumbrado, por lo que se recomienda en los casos de control natal mantener a los animalitos con luz tenue.

Los espermatozoides empiezan a aparecer en el oviducto 15 minutos después de la copulación, y después de una hora se encuentran por todo el oviducto. La fertilización toma lugar en la ampulla del oviducto; se reporta que 90% de los óvulos son fertilizados dentro de las 3 horas siguientes a la ovulación con la aparición del primer eje de segmentación y división entre 22 y 25 horas después de la penetración del esperma.

Después de la fertilización, el éxito del desarrollo futuro del embrión mamífero depende sobre todo de una serie compleja de interacciones entre los factores maternos y el programa genético del embrión y al respecto, los mamíferos difieren de las formas no mamíferas.

La implantación involucra una interacción entre el trofoblasto embrionario y el tejido uterino materno. Esta interacción es compleja y encierra cambios progresivos en la relación. Se ha demostrado que la implantación en las ratas es dependiente a las condiciones hormonales del útero. El útero es un estado receptivo por aproximadamente 12 horas durante el cuarto a quinto día de gestación (día de esperma igual a día 1). Más importante y siguiendo este lapso de tiempo el blastocisto no se implantará. Para ser receptivo, el endometrio del útero debe estar expuesto a progesterona por un mínimo de 48 horas y el estrógeno debe estar presente el final de este periodo.

En la implantación y durante toda la gestación el tejido de un individuo está en contacto íntimo con el tejido de otro individuo. En algunos otros sitios en el cuerpo como contacto íntimo entre tejidos genéticamente incompatibles resultaría en rechazo del tejido extraño, aun cuando el injerto embrionario es un éxito.

En la rata hay dos placentas que sirven como órganos para el intercambio embrionario maternal, una placenta corioalantoidea discoidal y una placenta altamente vascularizada. Las dos están presentes y unidas completamente en la mayoría de la gestación.

El período órgano-genético inicia cuando termina la implantación y aparece la línea primitiva embrionaria. El embrión de la rata entra a las etapas de la posimplantación, de la órgano-génesis y maduración. El período de órgano-génesis empieza con la línea primitiva y termina 8 o 9 días después.

Durante este período el órgano anlage aparece y sufre diferenciación y alcanza su morfología adulta. Este es el período de la mayor susceptibilidad a la acción de teratógenos y cada órgano pasa a través de uno o más períodos críticos. En general el tratamiento inicial en el período órgano-genético afecta principalmente al sistema nervioso, ojos, orejas, en tanto que el tratamiento tardío en el período órgano genético afecta al paladar, el esqueleto y estructuras urogenitales. No solamente la sensibilidad del órgano a los cambios teratógenos durante la órgano-génesis sino ciertos medicamentos aparecen para selectivamente afectar el desarrollo de ciertos órganos.

### **Desarrollo normal de la forma del cuerpo externo y cara**

Día 9-10 Somitas 1-4 son identificables; el embrión es curvo dorsalmente; el primer arco branquial aparece.

Día 3-11 Somitas 5-20 aparecen en la región cervical; el segundo arco branquial aparece; el reverso de la curvatura del cuerpo toma lugar; la superficie dorsal del embrión llega a ser convexa; la cola se pliega y la pared del cuerpo lateral forma pliegues; los procesos maxilares aparecen.

Día 11-12 Somitas 21-33 aparecen en las regiones torácica y lumbar; el tercero y cuarto arcos branquiales aparecen los procesos medial y lateral nasal son reconocidos; las aberturas olfatorias se están formando; los senos cervicales empiezan su desarrollo.

Día 12-13 Somitas 34-45 se forman en la región caudal; los procesos mandibulares, maxilares y frontonasales son prominentes; los procesos maxilares han crecido debajo de las vesículas ópticas para encontrar los procesos nasales laterales; los surcos nasolagrimales se forman; los procesos lateral y medial entran en contacto y empiezan a fusionarse ventral a los huesos nasales; los arcos mandibulares empiezan a aparecer para formar la mandíbula. Los senos cervicales se cierran; los puntos auriculares aparecen en los arcos mandibulares.<sup>25</sup>

#### ADMINISTRACIÓN DE SUSTANCIAS

Las rutas de administración de medicamentos, agentes tóxicos o cualquier otra sustancia es seleccionada de acuerdo al propósito del proyecto. Las principales rutas de administración pueden ser oral, intravenosa, intravenosa, subcutánea, intramuscular, y diversas rutas específicas para propósitos específicos como métodos de aplicación tópica, infundir en varios orificios del cuerpo (orejas, nariz, recto, vagina), intratorácica, intracerebral e inhalación.

#### ORAL

Numerosos métodos han sido descritos para administrar materiales en la cavidad bucal y finalmente en el estómago.

#### INTRAPERITONEAL

La rata es restringida de manera convencional. Un asistente usualmente debe ser requerido para el control del levantamiento de las piernas y previene al operador de ser rasguñado. La aguja es insertada anteriormente justo lateral a la línea media ventral. Debe tenerse cuidado de no penetrar una cavidad (vejiga urinaria, útero, intestino) o un órgano sólido (hígado, bazo).

Puede ser inyectado dentro del espacio peritoneal de 15 a 25 mL de fluidos. Aunque muy comúnmente son usadas debido a su facilidad y conveniencia, las inyecciones intraperitoneales deberán ser aplicadas únicamente cuando la ruta es la seleccionada por razones de mérito científico. Numerosas sustancias comúnmente inyectadas irritan al peritoneo, produciendo inflamación, adhesión y en algunos casos hasta la muerte.

La palabra eutanasia deriva del griego *eu* que significa bueno y *thanatos*, que significa muerte. "eutanasia significa la destrucción humana de un animal, llevada a cabo por un método que produce inconsciencia instantánea y muerte inmediata, sin evidencia visible de dolor o aflicción, o un método que utiliza anestesia producida por un agente que alivia al dolor consciente y la muerte seguida de la pérdida de la consciencia.

Mientras que la definición anterior puede servir como un punto de partida en alguna consideración y selección del método apropiado de eutanasia por un experimento dado, no incluye todos los factores. Ciertamente, uno debe también incluir el estrés psicológico, particularmente, pero no solamente a la rata, sino también al personal. El estrés psicológico no debe ser "evidentemente visible" para ser real. En estudios realizados se muestran claramente cambios en la concentración de corticosterona en plasma de la rata sujeta a diferentes maneras muerte. Mientras la decapitación puede producir el mínimo estrés psicológico a las ratas, probablemente produzca la mayor aflicción en el personal de todos los que comúnmente usaron y aceptaron las técnicas. La guillotina debe ser apropiadamente aplicada debido a que evita considerablemente el estrés psicológico a las ratas.

Los métodos físicos para efectuar la eutanasia incluyen la dislocación cervical, decapitación, concusión. Agentes gaseosos volátiles: éter, dióxido de carbono, alótanos, metoxiflurano y otros agentes anestésicos pueden ser usados para producir anestesia.<sup>25,26</sup>

### III PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La exposición ocupacional a los solventes, hace necesaria la consideración de los efectos que sobre la salud de los trabajadores expuestos ejerce este grupo de químicos, ya que estas sustancias vienen generando algunos problemas de salud y tienen efectos dañinos comprobables en el ambiente. Las presiones de vapor son generalmente mayores y la posibilidad de inhalar cantidades tóxicas es superior. Todos los solventes orgánicos afectan de alguna medida el sistema nervioso central porque actúan como depresores y anestésicos y producen además otros efectos. Dependiendo del grado de exposición y del solvente involucrado, estos efectos pueden variar desde una narcosis a la muerte por paro respiratorio. Las características faciales de los pacientes que desarrollan el síndrome de éteres del glicol pueden llegar a ser confundidos con las facies del síndrome del feto alcoholizado. Las manifestaciones clínicas del síndrome de éteres del glicol son variables y esto es provocado por las diferentes concentraciones de los solventes, así como la idiosincrasia del sujeto, lo que hace necesario establecer medidas y rangos cefalométricos en este síndrome, observando así las alteraciones morfométricas causadas por la exposición de solventes orgánicos..

### IV JUSTIFICACIÓN

El estudio de los efectos que tienen los solventes orgánicos sobre las estructuras faciales es de gran importancia, debido a que nos encontramos en constante contacto con este tipo de productos como son el etilén glicol y metil celosolve, para que una vez teniendo el conocimiento de los efectos nocivos que se presentan a la inhalación, ingesta y/o adsorción de los mismos, se pueda discriminar de otros síndromes como el del feto alcoholizado, cuyas características son similares, por lo que una vez con el conocimiento de la nomenclatura, las características de la estructura molecular y las diferentes concentraciones que se manejan, se podrá establecer la toxicidad que estos ocasionan, lo que será de gran ayuda para hacer una evaluación adecuada de un problema causado por un solvente. Así mismo la información se debe proporcionar a los empleados que manejan este tipo de materiales que son peligrosos y sumamente tóxicos.

La contaminación industrial con solventes orgánicos dio origen a un proyecto de investigación con el objetivo de dar a conocer las características clínicas de un nuevo síndrome teratogénico presente en seres humanos e intentando corroborar en animales de experimentación no solo los efectos que puedan presentar físicamente sino también a nivel de tejidos los rasgos y medidas del síndrome de éteres de glicol para diferenciarlo de otros síndromes que pudiesen confundirse con éste.

Lo anterior obedece a los hallazgos obtenidos en 1993 por especialistas de la Secretaría de Salud (Ssa), quienes detectaron en la Ciudad de Matamoros, Tamaulipas el síndrome de éteres de glicol, el cual se caracteriza por malformaciones en el feto debido a la exposición de la madre a los solventes orgánicos etilén glicol y metil celosolve. Este Síndrome consiste en facies peculiares, alteraciones músculo-esqueléticas, de los órganos de los sentidos y retraso mental en todos los hijos de exobreras de una maquiladora que estuvieron en contacto directo y sin protección laboral con solventes orgánicos (metil celosolve y etilén glicol)<sup>21</sup>

Así mismo es necesario hacer una cultura de prevención en personas que permanezcan en contacto directo con sustancias tóxicas, las cuales pueden estar en periodo de gestación y puedan generar un daño teratogénico al producto.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## V OBJETIVOS

### Objetivo General

Establecer los cambios morfométricos presentes en las facies de fetos de grupos experimentales por efecto de los solventes etilén glicol y metil celosolve y compararlos con los fetos de grupos control todos ellos de la quinta etapa del estudio.

### Objetivos Específicos

- Establecer las medidas diámetro biparietal, distancia intercantal interna, naso-occipital, mento-occipital, naso-auricular, mento-auricular, longitud nasal y del mentón de los grupos control y experimentales.
- Comparar las medidas obtenidas entre los diferentes grupos experimentales y control.
- Determinar el tipo de alteración morfométrica en los grupos experimentales a las diferentes concentraciones de la mezcla de los solventes etilén glicol y metil celosolve.

## VI HIPÓTESIS

$H_1$  La exposición de ratas en periodo de gestación a solventes como el etilén glicol y metil celosolve se asocia a alteraciones durante el periodo embrionario en relación con medidas morfométricas faciales cortas, presentando un retraso en su desarrollo facial.

$H_0$  La exposición de ratas en periodo de gestación a solventes como el etilén glicol y metil celosolve no se asocia a alteraciones durante el periodo embrionario en relación con medidas morfométricas faciales, por lo que no se presenta retraso en su desarrollo facial.

## VII MATERIALES Y MÉTODOS

### **Tipo de estudio:**

Descriptivo, experimental, transversal y comparativo

### **Procedimiento y Metodología**

El presente estudio formó parte de la quinta etapa de estudios anteriores, los modelos experimentales se albergaron en el bioterio del Instituto Nacional de Pediatría, las mediciones se realizaron en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en el Departamento de Biología del Desarrollo y Teratogénesis Experimental. Para la realización de esta investigación se manejaron 45 ratas hembras adultas, cepa Wistar, con un peso de 300-350 grs, las cuales se mantuvieron en observación durante dos meses, y estuvieron en contacto con una rata macho dos días para aparearse; al quedar preñadas se distribuyeron en 9 grupos de estudio con 5 ratas cada uno, los grupos de control fueron tres y los experimentales seis.

De los tres grupos control, el primero no recibió ninguna manipulación o sustancia alguna, el segundo se le administró solución salina no glucosada al 10% por vía oral y el tercero se le administró solución salina no glucosada al 10% por vía intraperitoneal.

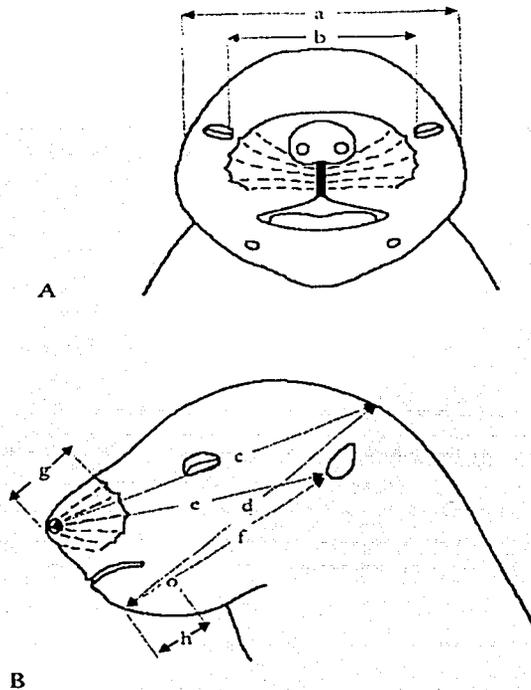
A los seis grupos experimentales se les administraron los solventes etilén glicol y metil celosolve en una relación 1:1 a concentraciones del 5%, 10% y 20% por vía oral (VO) y vía intraperitoneal (VIP), a una dosis de 5 mL diarios.

Al día 19 de gestación se les realizó las cesáreas de todas las ratas madre extirpando el útero y las placentas individuales para obtener su peso, número de fetos vivos, muertos y total de reabsorciones, medidas en fresco, y después colocarlos en formalina al 10%, para posteriormente realizar la medición craneofacial.

Las medidas fueron realizadas tres veces para obtener en milímetros la variabilidad individual y grupal para después compararlas con las medidas de los fetos de los grupos control y experimentales.

La medición craneofacial basada en puntos morfométricos establecidos fueron diámetro biparietal (a), distancia intercantal interna (b), naso-occipital (c), mento-occipital (d), naso-auricular (e), mento-auricular (f), longitud nasal (g) y del mentón (h) tanto de los grupos control y experimentales (esquema 1).

### PUNTOS MORFOMÉTRICOS



Esquema 1. Se describen los puntos morfométricos en estudio que son: a) diámetro biparietal, b) distancia intercantal interna, c) naso-occipital, d) mento-occipital, e) naso-auricular, f) mento-auricular, g) longitud nasal y h) mentón.

## **VARIABLES**

### **VARIABLES dependientes**

- Número de productos vivos
- Número de productos muertos
- Reabsorciones
- Medidas craneofaciales en fresco y fijados.
- Malformación que presente el producto

### **VARIABLES independientes**

- Dosis aplicada
- Solventes etilén glicol y metil celosolve

## **CRITERIOS**

### **Criterios de inclusión**

- Ratas hembras de la cepa Wistar
- Ratas preñadas con 19 días de gestación
- Fetos que se hayan desarrollado

### **Criterios de exclusión**

- Ratas que manifiesten alguna enfermedad durante el periodo de observación.
- Ratas no preñadas o que no cumplan con los 19 días de gestación.
- Ratas cuyos productos estén muertos al momento de la cesárea.
- Productos que presenten reabsorciones, o que no se desarrollen en su totalidad.

## GRUPOS DE ESTUDIO

### DISTRIBUCIÓN

#### GRUPOS CONTROL

- Grupo Control 1; No recibirán manipulación, ni solvente alguno, sólo agua.
- Grupo Control 2; Administración de solución salina no glucosada al 10% vía oral.
- Grupo Control 3; Administración de solución salina no glucosada al 10% vía intraperitoneal.

#### GRUPOS EXPERIMENTALES

- Grupo Experimental 1; Administración de la mezcla de etilén glicol y metil celosolve al 5% en una relación de 1:1 por VO.
- Grupo Experimental 2; Administración de la mezcla de etilén glicol y metil celosolve al 5% en una relación de 1:1 por VIP.
- Grupo Experimental 3; Administración de la mezcla de etilén glicol y metil celosolve al 10% en una relación de 1:1 por VO.
- Grupo Experimental 4; Administración de la mezcla de etilén glicol y metil celosolve al 10% en una relación de 1:1 por VIP.
- Grupo Experimental 5; Administración de la mezcla de etilén glicol y metil celosolve al 20% en una relación de 1:1 por VO.
- Grupo Experimental 6; Administración de la mezcla de etilén glicol y metil celosolve al 20% en una relación de 1:1 por VIP.

TESIS CON  
SALA DE ORIGEN

## RECURSOS MATERIALES

### Equipo

- Calibrador Vernier
- Microscopio estereoscópico
- Calibrador ocular micrométrico adaptado al microscopio estereoscópico

### Reactivos:

- Etilén glicol
- Metil celosolve
- Formalina al 10%

### Varios

- Frascos de plástico
- Pinzas

## INFRAESTRUCTURA

- Bioterio del Instituto Nacional de Pediatría
- Laboratorio de Biología del Desarrollo y Teratogénesis Experimental del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Laboratorio de Patología Clínica y Experimental, División de Estudios de Posgrado e Investigación, Facultad de Odontología UNAM.

## RECURSOS HUMANOS

### Tesista

Patóloga Bucal, Doctora en Odontología, Directora de tesis

Cirujano Dentista estudiante de Maestría en Odontología, Cotutor de tesis.

Maestra en Epidemiología y Estadística, Asesora.

Doctor en Medicina, Asesor en Embriología y Teratogénesis.

## RESULTADOS

Para la determinación de cambios morfométricos por administración de solventes a diferentes concentraciones y por diferentes vías, se sacrificaron 45 ratas hembras cepa Wistar con 19 días de gestación. Se obtuvieron 281 fetos vivos y 15 muertos los cuales fueron no fueron considerados para la muestra. Los fetos vivos se distribuyeron en 9 grupos, 3 asignados como grupos control donde el primer grupo se conformó por 32 fetos vivos a los cuales se les administró sólo agua, el segundo grupo se conformó por 46 fetos vivos a quienes se les administró solución salina por vía oral y el tercer grupo control se conformó por 58 fetos vivos, y se administró solución salina vía intraperitoneal (Tabla 1).

Los 144 fetos vivos restantes conformaron los seis grupos control, el primer grupo experimental se obtuvieron 58 fetos vivos, cero muertos y cero reabsorciones y por vía oral a las madres se les administró la mezcla del 5%, en el segundo grupo experimental cuyas madres se les administró solventes al 5% por vía intraperitoneal se obtuvieron 2 fetos muertos y 61 reabsorciones (Tabla 2).

El tercer grupo experimental se obtuvieron 50 fetos vivos, cero muertos y cero reabsorciones de madres a las que se les administró solventes al 10% vía oral; el cuarto grupo experimental cuyas madres recibieron solvente por vía intraperitoneal al 10 % son se obtuvo ningún feto vivo ni muerto y sólo se presentaron 52 reabsorciones. Por último, al quinto grupo, a cuyas madres se les administró solvente al 20% por vía oral se obtuvieron 36 fetos vivos 11 muertos y 13 reabsorciones y del sexto grupo experimental donde las madres recibieron solvente al 20% por vía intraperitoneal sólo se obtuvieron 2 fetos muertos y 21 reabsorciones. (Tablas 3 y 4)

Las pruebas estadística realizadas fueron estadística descriptiva y prueba de un factor.

Tabla 1. Número de fetos vivos y muertos obtenidos por medio de cesárea, así como reabsorciones de todos los grupos.

GRUPO CONTROL	FETOS VIVOS	FETOS MUERTOS	REABSORCIONES	ME
GC	32	0	6	0
GCSSO	46	0	3	0
GCSSIP	59	0	3	0
TOTAL	137	0	12	0

GC. Grupo control; GCSSO: Grupo control solución salina vía oral; GCSSIP: Grupo control solución salina vía intraperitoneal.

Tabla 2. Número de fetos vivos y muertos obtenidos por medio de cesárea, así como reabsorciones de los grupos experimentales.

GRUPOS EXPERIMENTALES	FETOS VIVOS	FETOS MUERTOS	REABSORCIONES	ME
GE1 VO 5%	58	0	0	0
GE2 VIP 5%	0	2	61	0
GE3 VO 10%	50	0	0	0
GE4 VIP 10%	0	0	52	3
GE5 VO 20%	36	11	13	8
GE6 VIP 20%	0	2	21	0
TOTAL	144	15	147	11

GE1: Grupo experimental 1 administración vía oral mezcla al 5%; GE2: Grupo experimental 2 administración vía intraperitoneal mezcla al 5%; GE3: Grupo experimental 3 administración vía oral mezcla al 10%; GE4: Grupo experimental 4 administración vía intraperitoneal mezcla al 10%; GE5: Grupo experimental 5 administración vía oral mezcla al 20%; GE6: Grupo experimental 6 administración vía intraperitoneal mezcla al 20%.

Tabla 3. Número de fetos vivos medidos (grupos control)

	1 SIN SOLUCIÓN	2 SSO	3 SSIP
RATA 1	3	8	15
RATA 2	15	12	14
RATA 3	14	11	13
RATA 4	0	15	16
RATA 5	0	0	0
TOTAL	32	46	58

SSO Solución salina vía oral, SSIP Solución salina vía intraperitoneal.

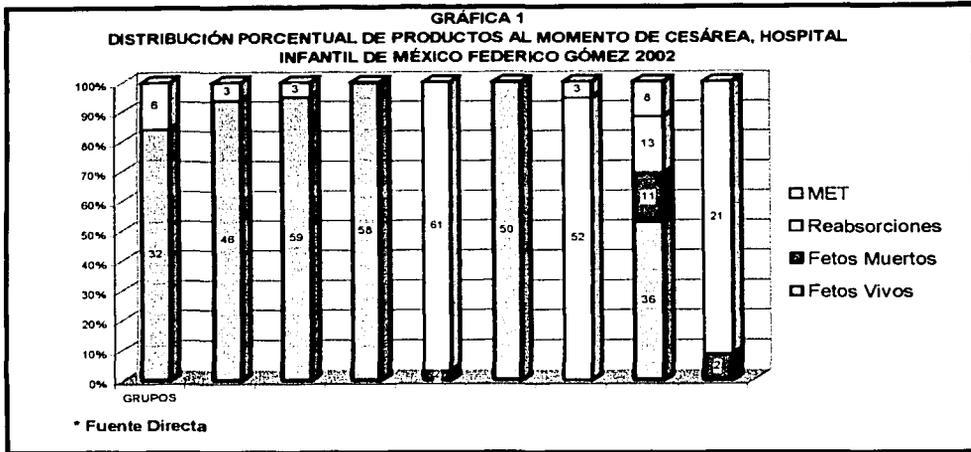
Tabla 4. Número de fetos vivos medidos grupos experimentales

	1 VO 5%	2 VIP 5%	3 VO 10%	4 VIP 10%	5 VO 20%	6 VIP 20%
RATA 1	13	0	7	0	15	0
RATA 2	10	0	12	0	14	0
RATA 3	9	0	11	0	7	0
RATA 4	12	0	7	0	0	0
RATA 5	14	0	13	0	0	0
TOTAL	58	0	50	0	36	0

VO Vía oral, VIP Vía intraperitoneal

La distribución porcentual de los fetos obtenidos en los diferentes grupos control y experimentales, en donde la concentración fue del 5, 10 y 20% por vía oral y vía intraperitoneal, presentó los siguientes resultados, en el grupo control que no recibió ninguna solución solo agua el porcentaje de productos obtenidos vivos fue del 32%, 6% de reabsorciones y 0% de productos muertos, en el grupo control que recibió solución salina por vía oral el porcentaje de fetos vivos fue de 46%, el 3% de reabsorciones y 0% de productos muertos, el tercer grupo al que le fue administrada solución salina por vía intraperitoneal se presentaron en un 59% fetos vivos, 3% reabsorciones y 0% fetos muertos. Los grupos experimentales que se conformaron por 6 a los cuales se les administró la mezcla de los solventes etilén glicol y metil celosolve en concentraciones del 5, 10 y 20% presentaron el siguiente comportamiento porcentual, el grupo 1 experimental que recibió la mezcla al 5% por vía oral presentó un 58% de fetos vivos, 0% de productos muertos, así como de reabsorciones, la misma dosis aplicada a las madres pero por vía intraperitoneal presentó un 0% de fetos vivos, 2% de fetos muertos, 61% de reabsorciones, en la dosis del 10% por vía oral el porcentaje de productos vivos fue del 50%, 0% de muertos, 0% reabsorciones, en la dosis vía intraperitoneal de la mezcla del 10% presentó un 0% de fetos vivos, 52% de reabsorciones y 3% se emplearon para microscopía electrónica de transmisión; la concentración del 20% por vía oral tuvo un porcentaje de 36% de fetos vivos, 11% de fetos muertos, 13% de reabsorciones y 8% para microscopía electrónica de transmisión, cuando la dosis fue la misma pero la vía de administración fue intraperitoneal, los resultados se comportaron con un 0% de fetos vivos, 2% de fetos muertos y 21% reabsorciones. (Gráfica 1)

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN



La prueba estadística arrojó los siguientes resultados en lo que corresponde a los grupos control y experimentales a los cuales se les administró a las madres solventes a concentraciones de 5, 10 y 20% por vía oral. En los que se observa que existen diferencias estadísticamente significativas.

DISTANCIAS Y LONGITUDES	GRUPOS CONTROL		GRUPOS EXPERIMENTALES	
	F	p	F	p
DB	4.175	0.0175	4.1701	0.017
DI	16.276	<0.004	6.173	<.0026
LNO	5.513	<0.005	7.280	<0.0009
DMO	4.776	<0.009	6.920	<0.001
DNA	0.351	<0.704	6.214	<0.0025
DMA	8.863	<0.00024	6.620	<0.0017
LN	8.665	<0.0002	2.64	<0.007
LM	27.536	<0.00109	3.158	<0.045

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

La distribución porcentual en los fetos vivos, muertos, reabsorciones y los que fueron sometidos a microscopía electrónica de los grupos experimentales se comportó de la siguiente manera:

Distribución porcentual de fetos de madres que recibieron solvente al 5% por vía oral



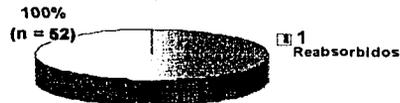
Distribución porcentual de fetos de madres que recibieron solvente al 5% por vía peritoneal.



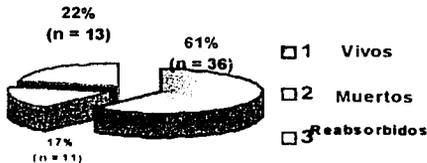
Distribución porcentual de fetos de madres que recibieron solvente al 10% por vía oral



Distribución porcentual de fetos de madres que recibieron solvente al 10% por vía peritoneal



Distribución porcentual de fetos de madres que recibieron solvente al 20% por vía oral

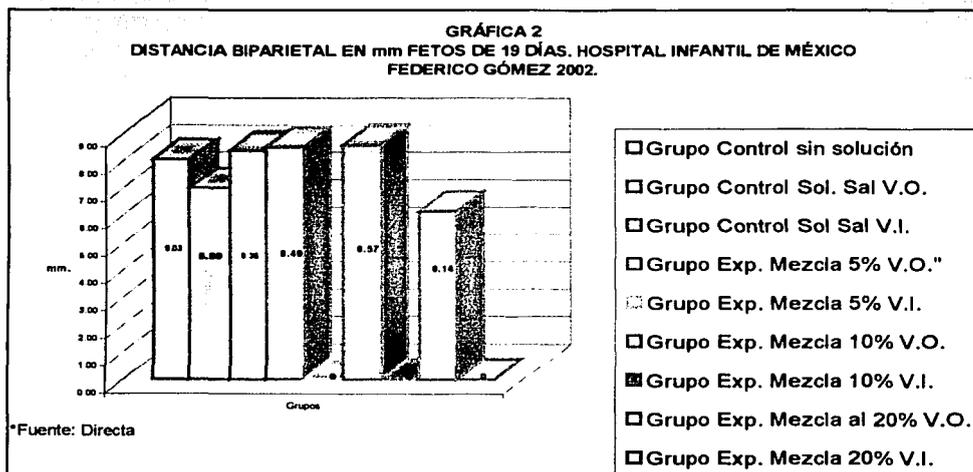


Distribución porcentual de fetos de madres que recibieron solvente al 20% por vía peritoneal



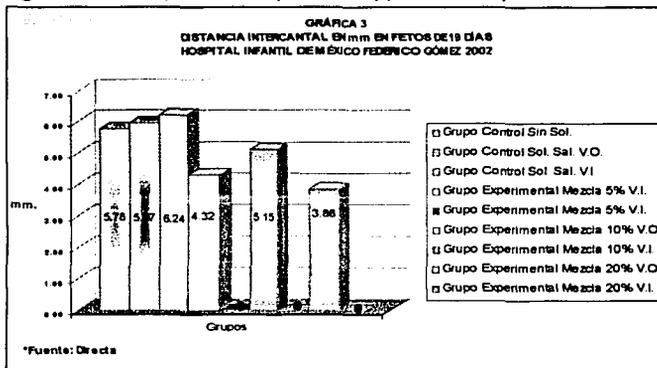
Con el objeto de determinar la distancia biparietal tanto en fetos de las madres del grupo control y las del grupo experimental se realizaron mediciones únicamente en fetos vivos. El promedio de la distancia biparietal en el primer grupo control fue de 8.03 mm, (DE±0.932) con un mínimo de 6mm y un valor máximo de 9mm, en el segundo grupo control el promedio fue de 7.65mm (DE±0.629) con un valor mínimo de 7mm y un máximo 9mm y en el tercer grupo control el valor promedio fue de 8.353 (DE±1.572) con un valor mínimo de 6 y un máximo de 11mm. Los resultados demuestran que existen diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos (F=4.17, p< 0.0175)

En los grupos experimentales sólo se obtuvieron valores en los grupos que recibieron mezcla en concentraciones del 5, 10 y 20% por vía oral, los cuales presentaron en la mezcla del 5% por vía oral un promedio de 8.48 (DE±3.0207) presentado un valor mínimo de 0 y un máximo de 11.35 mm, el grupo producto de la mezcla de solventes al 10% por vía oral presentó un promedio de 8.79mm (DE± 2.720) presentando un valor mínimo de 0 y un máximo de 11.35mm, y el grupo producto de la mezcla del 20% por la misma vía presentó un promedio de 6.48 mm. (DE±3.522) con un valor mínimo de 0 y un máximo de 9.75mm. existen diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos (F=4.1701, p<0.017)(Gráfica 2)



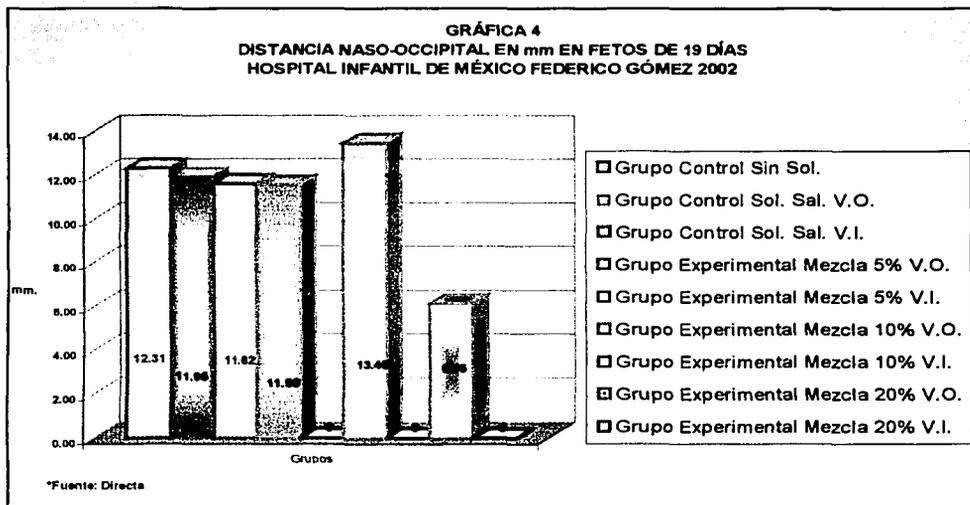
Respecto a la Distancia Intercantal, que es la distancia comprendida entre las comisuras palpebrales internas se observa un comportamiento diferente en los promedios de la variables de los grupos control, el cual fue en el primer grupo control de 5.78 mm (DE±0.420) con un valor mínimo de 5mm y un máximo de 6mm el segundo grupo control presentó un promedio de 6.30mm (DE±0.467) teniendo un valor mínimo de 6mm y un máximo de 7mm, el tercer grupo control obtuvo un promedio de 6.93mm (DE±1.316) teniendo como valor mínimo 5mm y valor máximo de 10mm. Con lo cual los resultados demuestran que existen diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos control ( $F=16.276$ ,  $p<0.004$ )

En los tres grupos experimentales bajo las dosis del 5, 10 y 20% por vía oral el promedio de la distancia intercantal en donde las madres fueron expuestas a la concentración del 5% fue de 5.01mm (DE±1.891) con un valor mínimo de 0 y uno máximo de 6.45mm , el promedio del grupo experimental que recibió 10% fue de 5.26mm (DE±1.617) donde el valor mínimo fue de 0 mm y el valor máximo fue de 5.85 mm , el grupo experimental en donde la solución fue administrada a las madres por vía oral al 20% el promedio fue de 3.87mm (DE± 2.199) con un valor mínimo de 0 y un máximo de 5.85mm. Existiendo así diferencias estadísticamente significativas ( $F=6.173$ ,  $p<.0026$ )(Gráfica 3)



La relevancia de la distancia Naso-Occipital tanto en humanos como en animales de experimentación reside en la probabilidad del retraso en el desarrollo óseo, que se observa con un comportamiento disminuido en lo que respecta en este punto morfométrico, en donde el promedio del grupo control uno presentó 12.40 mm (DE±0.712) siendo el valor mínimo de 10 y el máximo de 13mm, el segundo grupo control presentó un promedio de 12.33mm (DE±0.721) con un valor mínimo de 10 y un máximo de 14mm, el grupo control tres presentó un promedio de 13.14 mm (DE±1.856) teniendo un valor mínimo de 10mm y uno máximo de 16mm, existiendo así diferencias estadísticamente significativas ( $F=5.513, p<0.005$ ).

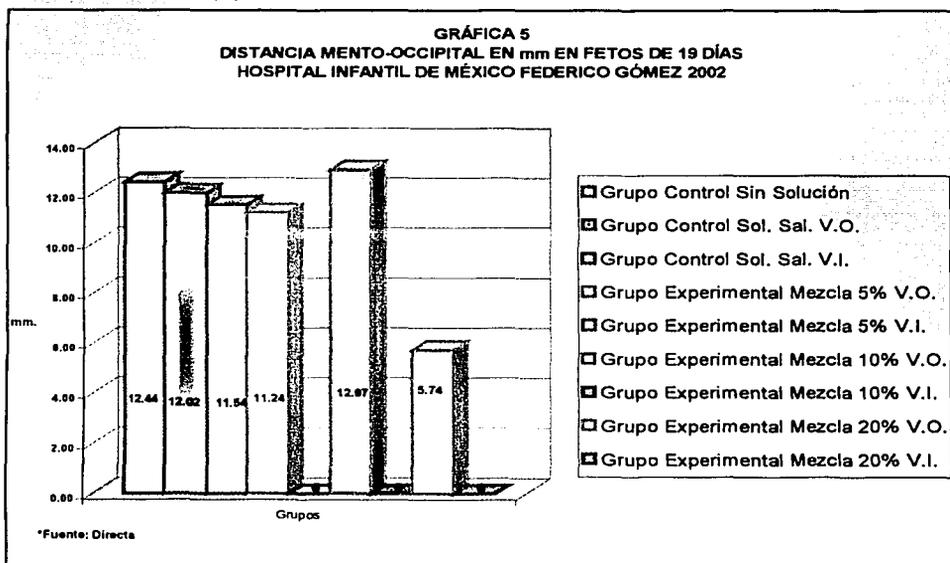
Así mismo, el promedio de los grupos experimentales, los cuales fueron sometidos al a administración oral de la mezcla de los solventes a una concentración del 5, 10 y 20% respectivamente, se observó un promedio en donde la concentración fue del 5% de 12.94mm (DE± 4.405) teniendo un valor mínimo de 0 y un máximo de 16.5mm, el grupo experimental en donde la concentración fue del 10% el promedio fue de 13.73mm (DE±4.336) con un valor mínimo de 0 y un máximo de 18, así mismo el grupo experimental que recibió la concentración del 20% el promedio fue de 9.83mm (DE±5.423) presentando un valor mínimo de 0mm y un máximo de 15.73mm La administración por vía oral del 20% afectó mayormente a estos fetos, estableciendo así que existen diferencias significativas entre los grupos experimentales ( $F=7.280, p<0.0009$ ). (Gráfica 4)



TESIS CON  
 FALLA DE CONTEN

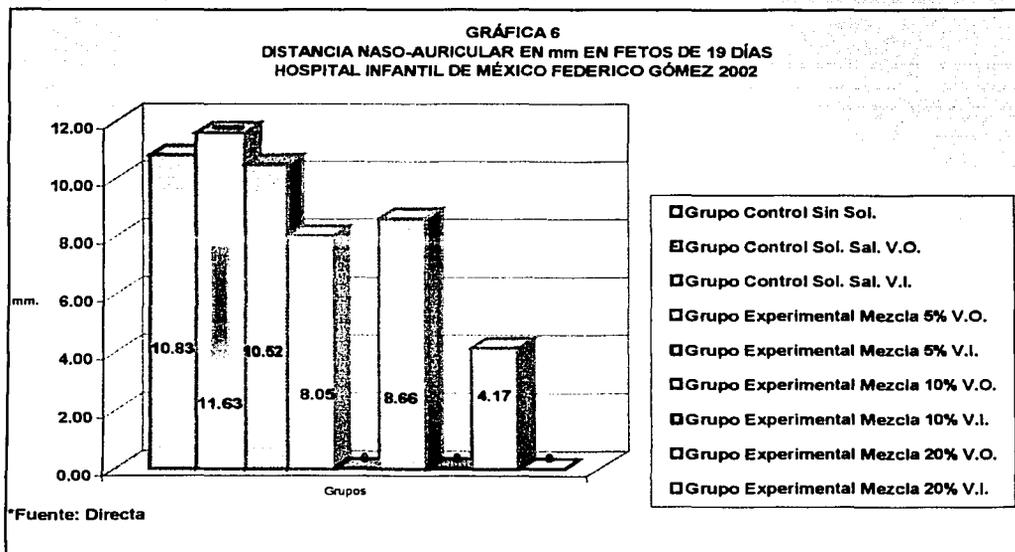
En lo que respecta a la distancia Mento-Occipital, la probabilidad de alteración morfométrica se ve reflejada en la retraso en el crecimiento, en donde el promedio del grupo control uno fue de 12.14 (DE±0.795) teniendo un valor mínimo de 11mm y un máximo de 16mm, el segundo grupo control presento un promedio de 12.8mm (DE±0.772) con un valor mínimo de 10mm y un máximo de 14mm, el tercer grupo control presentó un promedio de 12.93mm (DE±1.565) con un valor mínimo de 10mm y un máximo de 16mm. Presentando así diferencias estadísticamente significativas (F=4.776,p<0.009)

Dentro de los grupos experimentales el promedio se observó disminuido, el cual en el grupo experimental que recibió la concentración del 5% presentó un promedio de 12.63 (DE±4.79) con un valor mínimo de 0 y un máximo de 16.03mm, así mismo el grupo que recibió la concentración del 10% el promedio que presentó fue de 4.05mm (DE±4.05) con un valor mínimo de 0 y un máximo de 16.8, el valor mínimo de 5.74 mm, el grupo experimental que recibió la concentración del 20% tuvo un promedio de 9.53mm (DE±5.285) con un valor mínimo 0mm y un máximo de 15.3mm siendo así el grupo que presentó una mayor alteración, de igual forma se determina que hay diferencias estadísticamente significativas (F=6.920,p<0.001).(Gráfica 5)



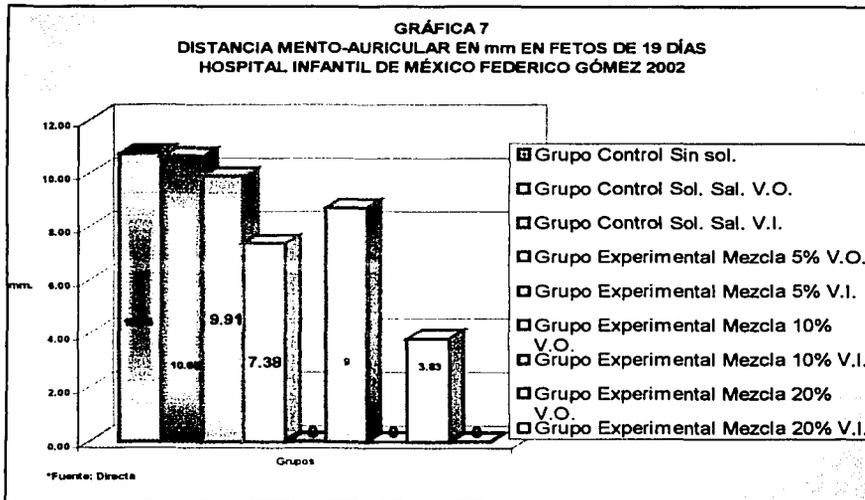
La distancia Naso-Auricular representa el crecimiento maxilar, en el cual se observa que el promedio del grupo control uno fue de 12mm (DE±.803) con un valor mínimo de 10 y un máximo de 13, el segundo grupo control obtuvo un promedio de 12.09mm (DE±.691) teniendo un valor mínimo de 11mm y un máximo de 14mm, el tercer grupo control presentó un promedio de 12.22mm (DE±1.691) con un valor mínimo de 9mm y un máximo de 15mm, con lo anterior se determina que existen diferencias estadísticamente significativas ( $F=0.351, p<0.704$ )

La concentración del 5% dentro de los grupos experimentales presentó un promedio de 9.54mm (DE±3.64) con un valor mínimo de 0 y un máximo de 12.15mm, el grupo control que recibió la mezcla al 10% presentó un promedio de 9.39mm (DE±2.991) con un valor mínimo de 0 y uno máximo de 12.67mm, el grupo que recibió la concentración al 20% administradas por vía oral presentaron un promedio de 7.05mm (DE±4.161) con un valor mínimo de 0 y un máximo de 12.27mm, datos estadísticamente significativos ( $F=6.214, p<0.0025$ ) (Gráfica 6)



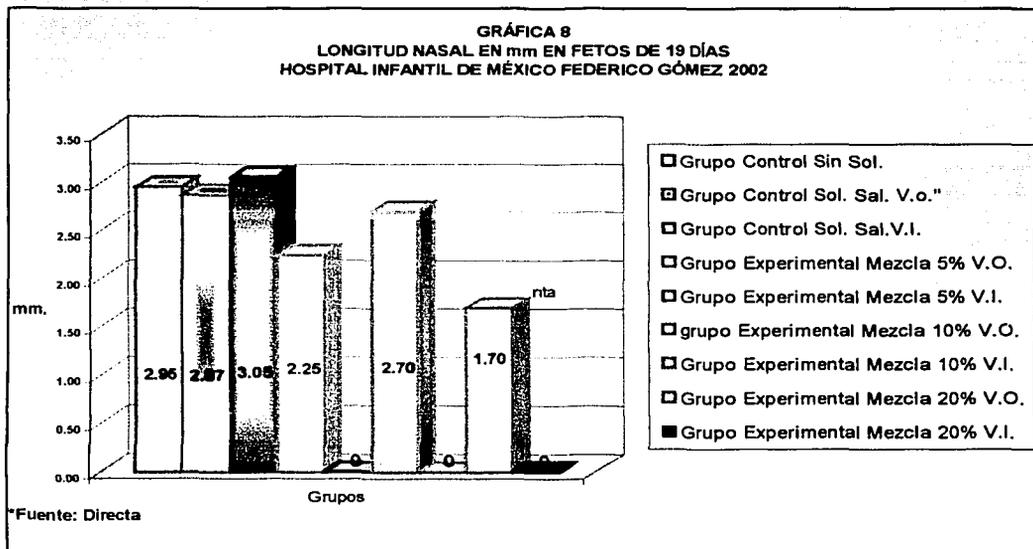
El crecimiento mandibular es medido mediante la distancia Mento-Auricular, que representa el crecimiento mandibular, y en el cual se observa que el promedio del grupo control uno fue de 10.09mm (DE±0.734) con un valor mínimo de 9mm y un máximo de 11mm, el segundo grupo control obtuvo un promedio de 11.04mm (DE±0.695) teniendo un valor mínimo de 10mm y un máximo de 13mm, el tercer grupo control presentó un promedio de 11.25mm (DE±1.755) con un valor mínimo de 8mm y un máximo de 15mm, con lo anterior se determina que existen diferencias estadísticamente significativas (F=8.863,p<0.00024)

La concentración del 5% dentro de los grupos experimentales presentó un promedio de 8.81mm (DE±3.375) con un valor mínimo de 0 y un máximo de 11.73mm, el grupo experimental que recibió la mezcla al 10% presentó un promedio de 8.74mm (DE±2.806) con un valor mínimo de 0 y uno máximo de 11.55mm, el grupo que recibió la concentración al 20% administrada por vía oral presentaron un promedio de 6.45mm (DE±3.81) con un valor mínimo de 0 y un máximo de 10.25mm, datos estadísticamente significativos (F=6.620,p<0.0017)(Gráfica 7).



La importancia de medir la longitud nasal radica en la proyección que tiene el maxilar y como se ve disminuido ante la exposición teratógena, en los grupos control en el cual se observa que el promedio del grupo control uno fue de 2.93mm (DE±.210) con un valor mínimo de 2mm y un máximo de 3mm, el segundo grupo control obtuvo un promedio de 3.02mm (DE±0.348) teniendo un valor mínimo de 2mm y un máximo de 4mm, el tercer grupo control presentó un promedio de 3.54mm (DE±1.105) con un valor mínimo de 2mm y un máximo de 6mm, con lo anterior se determina que existen diferencias estadísticamente significativas ( $F=8.665, p<0.0002$ )

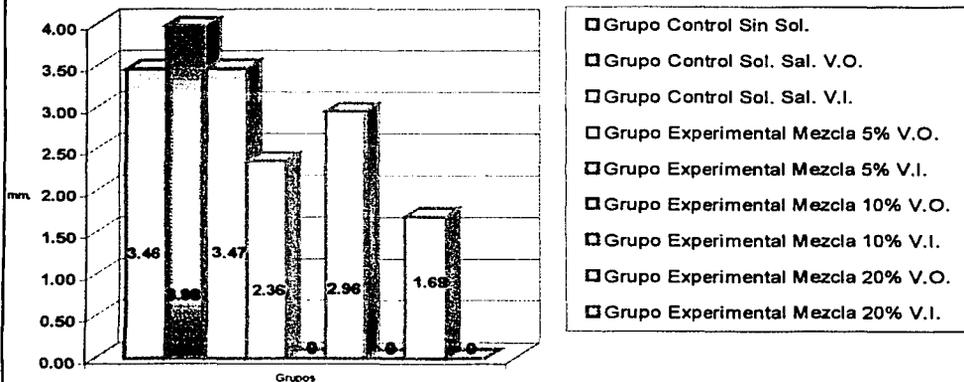
La concentración del 5% dentro de los grupos experimentales presentó un promedio de 2.75mm (DE±1.081) con un valor mínimo de 0 y un máximo de 4.35mm, el grupo experimental que recibió la mezcla al 10% presentó un promedio de 2.79mm (DE±0.890) con un valor mínimo de 0 y uno máximo de 3.73mm, el grupo que recibió la concentración al 20% administrada por vía oral presentaron un promedio de 2.27mm (DE±1.429) con un valor mínimo de 0 y un máximo de 4.7mm, datos estadísticamente significativos ( $F=2.64, p<0.007$ ) (Gráfica 8)



La longitud del mentón establece la proyección de la mandíbula, estableciendo así un prognatismo o pseudoprognatismo en humanos o en animales de experimentación. En el resultado promedio de los grupos control presentó en el grupo control uno un promedio de 3.07mm (DE±0.696) con un valor mínimo de 2mm y un máximo de 4mm, el segundo grupo control obtuvo un promedio de 3.9mm (DE±0.370) teniendo un valor mínimo de 3mm y un máximo de 5mm, el tercer grupo control presentó un promedio de 4.09mm (DE±.740) con un valor mínimo de 3mm y un máximo de 5.55mm, con lo anterior se determina que existen diferencias estadísticamente significativas (F=27.536,p<.00109)

La concentración del 5% dentro de los grupos experimentales presentó un promedio de 2.97mm (DE±1.182) con un valor mínimo de 0 y un máximo de 4.35mm, el grupo experimental que recibió la mezcla al 10% presentó un promedio de 2.95mm (DE±1.003) con un valor mínimo de 0 y uno máximo de 4.15mm, el grupo que recibió la concentración al 20% administrada por vía oral presentaron un promedio de 2.52mm (DE±1.836) con un valor mínimo de 0 y un máximo de 4.45mm, datos estadísticamente significativos (F=3.158,p<0.045)(Gráfica9)

GRÁFICA 9  
 LONGITUD DEL MENTÓN EN mm DE FETOS DE 19 DÍAS  
 HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ 2002



\*Fuente: Directa

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

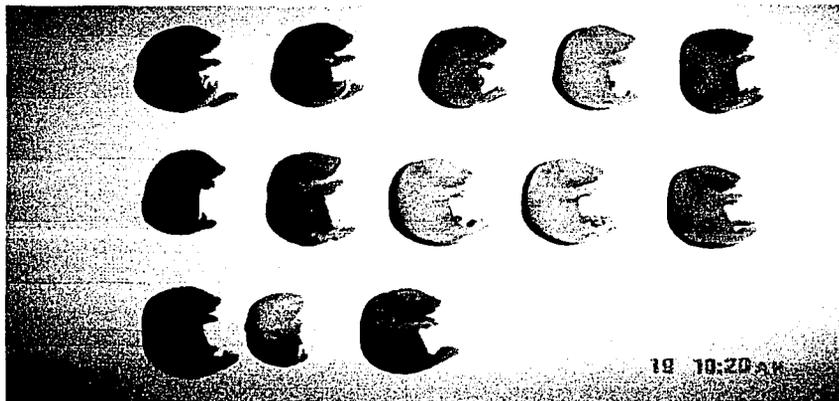
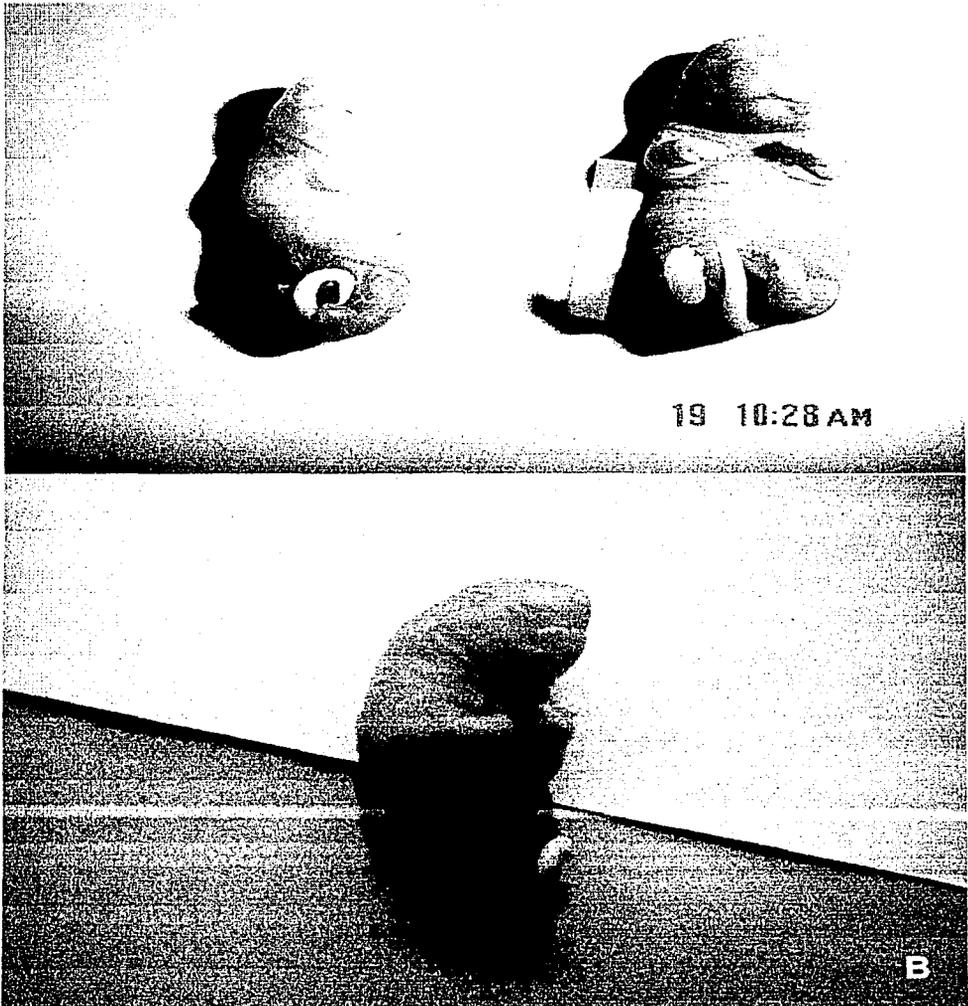


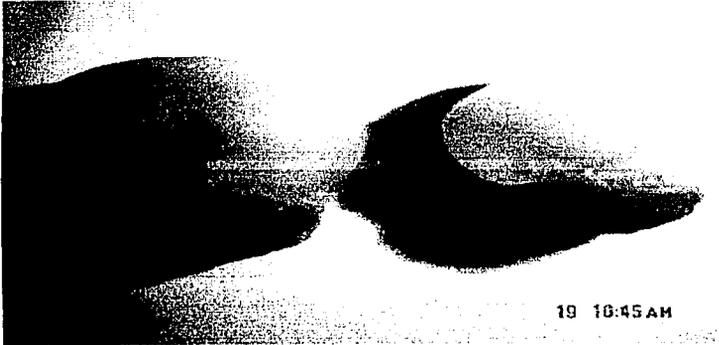
Fig. 1. Grupo experimental. Vista lateral. Se observa la camada de una rata experimental a la cual se le administró la mezcla del solvente etilén glicol y metil celosolve por vía oral a una concentración del 5% y alimento de tipo comercial. Se puede ver que el feto número doce de arriba abajo y de izquierda a derecha muestra daños macroscópicos de tipo irreversible, como cortedad de cuello, malformaciones craneofaciales, como hipertelorismo, micrognasia mandibular, acortamiento de extremidades y cola corta.



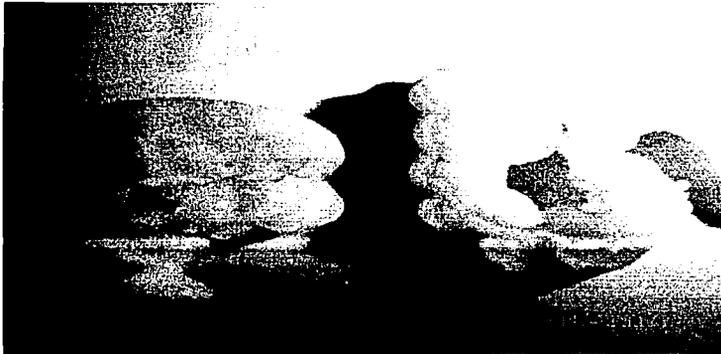
Fig. 2. Grupo experimental. Vista anterior. Se observa a la misma camada de la figura uno. En donde se observa el edema que presentan y con las mismas características antes mencionadas.



**Fig 3.** A) En la figura se puede comparar las características de feto con mayor afectación y el adyacente en donde se observan las extremidades en longitud normal acorde a su talla. B) A mayor acercamiento se aprecia el acortamiento de las extremidades, ausencia del cuello, hipoplasia mandibular y esbozo de la oreja e implantación baja de la misma.



**Fig. 4.** Se observa la placenta y el saco vitelino con la presencia de un feto, así mismo la diferencia en cuanto a talla entre A y B.



**Fig. 5.** Se observan 12 reabsorciones presentes al momento de la cesárea, las cuales se presentaron cuando hubo mayor dosis, es decir que hubo fecundación pero no desarrollo.

TESIS CON  
FALLA DE CUMPLIMIENTO



**Fig. 6.** Imagen que muestra dos fetos muertos en donde el grado de agresión que sufrieron los fetos determina la teratogenicidad que los solventes son capaces de ocasionar. Se aprecia la malformación tan severa, como implantación baja de pabellones auriculares, falta de desarrollo de extremidades, en el feto de la derecha no hay cierre de tubo neural (flecha)

TESIS CON  
FALLA DE

## IX DISCUSIÓN

Estudios experimentales realizados en modelos animales expuestos a solventes orgánicos, han determinado la teratogenicidad que causan en específico los solventes etilén glicol y metil celosolve, dichos estudios se han repetido en varias ocasiones para comparar los resultados obtenidos previamente con los actuales, así mismo, para poder dar una explicación a los daños que sufrieron los hijos de las madres obreras que fueron expuestas durante el embarazo a dichos solventes.

La toxicidad de los solventes se ve modificada por diversos factores individuales, entre los que se encuentran la toxicidad de los químicos y su concentración, edad, sexo, factores genéticos, temperatura corporal, estado nutricional, estados patológicos asociados, diferencias anatómicas en la permeabilidad de la piel y las membranas del tracto respiratorio y digestivo, la toxicidad también depende de otros factores entre los que destacan la dosis, tiempo de exposición al agente químico y el estadio del desarrollo embrionario donde se administren dichos agentes. El estadio de desarrollo del embrión determina la susceptibilidad a los teratógenos cuando el embrión esta en formación, es decir en periodo órgano-genético, y esto es corroborado por Moore que menciona la mayor afectación durante la gestación humana, en particular del día 15 al 60 en donde los teratógenos pueden causar malformaciones congénitas mayores.

Sin embargo para Moore el periodo crítico del desarrollo y crecimiento es de la tercera a la décimo séptima semana de gestación, dentro de este periodo se ve alterada de forma importante por los teratógenos la maduración de todos los órganos, en especial, el desarrollo facial con sus características morfológicas normales, aunado al desarrollo cerebral.

TESIS CON  
FALTA DE CUBRIR

Los solventes orgánicos por su composición química forman parte de los alcoholes, y se metabolizan por la vía alcohol deshidrogenasa (ADH), la cual se lleva a cabo en órganos importantes como el hígado y se excreta por el riñón, debido a que tienen un efecto aditivo y que no son eliminados en su totalidad, estos ocasionan daños de tipo irreversible principalmente en etapa embrionaria y fetal, esto se ha reportado en la literatura<sup>27, 28, 30</sup> misma que lo demuestran.

Esto es importante hacer notar ya que durante el desarrollo fetal el hígado por su actividad metabólica y por ser el principal productor de células hematopoyéticas y estas células ser transportadoras de los productos metabolizados, juega un papel importante dentro de la economía, por lo que es factible que a raíz de este efecto se encuentren daños en otros órganos y tejidos.<sup>32</sup>

En estudios previos realizados por Saavedra y colaboradores, en donde la administración de los solventes se realizó por vía intraperitoneal produjo un número mayor de fetos anormales que por vía oral. Respecto a la dilución, las dosis que manejaron fueron de 10 y 20% (tanto por vía oral como intraperitoneal) produjeron un mayor número de fetos afectados que la dilución al 5%. Sin embargo en el presente estudio la vía intraperitoneal en las concentraciones del 5, 10 y 20% no permitieron el desarrollo de productos vivos sino solo se encontraron reabsorciones y muerte prematura. La vía oral permite el desarrollo fetal, aunque este se ve retardado debido a que en la administración oral la sustancia se metaboliza en los riñones e hígado y se ve alterado el crecimiento óseo por procesos fisiológicos de la 1,25 dihidroxicolecalciferol que altera el calcio y retarda el crecimiento óseo. Así mismo la vía oral aunque permitió el desarrollo del feto también manifestó disminución en el número de camadas por grupo conforme se aumentó la dosis<sup>17,32</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Cuando la dosis de concentración va en aumento, y se administra por vía oral, la sustancia daña las estructuras del feto en mayor proporción provocando alteraciones morfométricas esto es una relación directamente proporcional concentración – daño, pero en menor proporción a la administración dada por vía intraperitoneal que en contraposición frena el desarrollo fetal, provocando reabsorciones y muerte prenatal debido a que la vía oral es menos rápida en cuanto absorción que la intraperitoneal.

El hueso es un tejido que se forma a partir de la osificación del cartilago, por medio de un proceso de diferenciación celular del mismo, es importante determinar que al estar involucrados tejidos duros en el procesos de asimilación de alcohol estos tejidos duros se ven involucrados como una falta de desarrollo por lo que no muestran un desarrollo acorde con los demás tejidos, ha sido demostrado que el etilén glicol tiene efectos en el desarrollo del cartilago y/o en los patrones de desarrollo esquelético. El etilén glicol es eventualmente metabolizado a ácido oxálico, con calcio quelado; esta quelación causa hipocalcemia y puede afectar en el desarrollo del hueso fetal por alteración del suministro biológico de este importante catión; los productos metabólicos potencialmente tóxicos incluyen al glicolaldehído, el cual puede alterar la síntesis proteica y de los ácidos nucleicos y afectar al SNC y al ácido glicólico el cual está relacionado con acidosis metabólica<sup>29</sup> se pueden encontrar asimetrías como las que observamos en el macizo facial, se han reportado hallazgos faciales inusuales con anterioridad en algunos de los hijos de ratas expuestas a estos solventes, los cuales consisten en nariz chata con amplia distancia intercantal, también se ha observado acortamiento de la frente, de la nariz y de los huesos parietales<sup>30</sup> esto repercutió específicamente en la lengua dando una imagen de macroglosia por la falta de desarrollo de los procesos maxilares, lo que daba una impresión falsa de macroglosia. Dichos hallazgos concuerdan con el presente estudio, en el cual se observaron cambios macroscópicos significativos como hipoplasia de maxilar y mandíbula que repercute directamente en la falta de simetría facial mostrando una falsa macroglosia sin estar precisamente involucrado el tejido muscular, estas características tanto de los reportes previos como del presente concuerdan con los hallazgos clínicos previamente descritos por la Doctora Saavedra y colaboradores en el estado de Tamaulipas en 1997.

Por otra parte y a consecuencia de la administración de los solventes en dosis suficientes, puede reducir el tamaño de la camada y el peso de la cría <sup>30,32</sup> en donde el número de crías obtenidas en las diferentes concentraciones de los solventes se presenta con una disminución de las crías conforme se incrementaba la concentración del mismo, por lo que el efecto es directamente proporcional dosis efecto. Así mismo, cuando la concentración aumenta y esta se administra por vías diferentes, el grado de alteración se ve magnificado, presentando un número de muerte prematura mayor, que cuando la mezcla de los solventes es suministrada vía intraperitoneal.

Es necesario establecer que los alcoholes se pueden absorber en estructuras y tejidos siendo evidentes estos daños a mayores concentraciones, de ahí que se establezca que las malformaciones son directamente proporcionales a la concentración y a la vía de administración; el etilén glicol es rápidamente distribuido a través del cuerpo seguido de la exposición intravenosa o a la inhalación <sup>31</sup> y se ha reportado que cruza también la barrera placentaria, de este modo tiene una acción directa sobre los tejidos fetales., la distribución de las soluciones puede ser más rápida o lenta dependiendo la vía de entrada, siendo la intraperitoneal la más rápida y la más agresiva.

En estudios anteriores se observaron que todas aquellas ratas a las que se le administró la mezcla de los solventes por vía oral presentaron un mayor daño al número de fetos así como a la estructura de los tejidos en concentraciones bajas, situación que no se observó en los grupos a los cuales la vía de administración fue la intraperitoneal, en la cual se observó mayor daño a estas <sup>20, 32</sup>, sin embargo en el presente estudio los grupos en donde las ratas madres fueron sometidas a las concentraciones del 5, 10 y 20% por vía intraperitoneal estas no presentaron fetos vivos, solo reabsorciones, es decir que se logró la fecundación más no el desarrollo de los productos, así mismo en las mismas concentraciones pero por vía oral, se logró el desarrollo, pero conforme aumento la concentración se observó una notable disminución de productos así como de sus características morfométricas.

La exposición experimental en etapa prenatal a solventes como etilén glicol y metil celosolve se ha realizado en estudios anteriores, los cuales según Saavedra y colaboradores, han presentado un cuadro de alteraciones macroscópicas de magnitud variable, mismos que muestran que la alteración no sólo fue en cuanto a su morfología redondeada anómala, sino también en el aspecto cuantitativo, estando disminuidos todos los diámetros medidos, así mismo el estudio reveló que los diferentes diámetros no sólo estaban disminuidos sino que incluso algunos estaban aumentados, lo cual puede ser debido al edema reportado en estudios previos. Sin embargo en el presente estudio se observó que los solventes atravesaron la barrera placentaria, lo cual se manifestó desde malformaciones morfométricas, hasta la muerte prenatal del feto, siendo estas confirmadas mediante la comparación entre los grupos experimentales y los grupos control, las cuales aumentaron en forma proporcional a la dosis administrada.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ESTAMPADO

## X CONCLUSIONES

La exposición prenatal a agentes tóxicos como el etilén glicol y metil celosolve provocan alteraciones morfométricas en animales de experimentación, lo cual obliga a pensar en las medidas de seguridad para empleados, obreros, o personas que manejen este tipo de materiales teratogénicos y establecer una cultura del trabajo para frenar las posibles malformaciones al feto en formación.

La exposición de ratas en periodo de gestación a solventes como el etilén glicol y metil celosolve se asocia a alteraciones durante el periodo embrionario en relación con medidas morfométricas faciales cortas, presentando un retraso en su desarrollo facial.

La embriotoxicidad de los solventes se manifestó con disminución del número de productos por camada, cuando la administración de los solventes aumentó en dosis y el efecto fue directamente proporcional a la dosis-malformación.

El mayor efecto teratogénico se presentó por vía intraperitoneal a diferencia de la vía oral, ya que la absorción fue más rápida observando mayor número de reabsorciones y fetos muertos.

Estadísticamente se observaron diferencias marcadas en lo que corresponde a los diámetros y distancias morfométricas medidas, las cuales se observaron en fetos vivos mismos que presentaron disminución de los mismos, presentando cortedad en lo que respecta a la distancia biparietal, intercantal interna, naso-occipital, mento-occipital, naso-auricular, mento-auricular, longitud nasal y longitud del mentón.

El presente estudio sirve como marco para futuros estudios que puedan determinar el grado de agresión teratogénica, que puede generar la exposición a solventes orgánicos en humanos y que pueden reproducirse en animales de experimentación, misma que puede variar en concentraciones y vías de entrada, sobre todo en madres en periodo de gestación.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## XI. GLOSARIO

**Anlaje:** Tejidos o células embrionarias indiferenciadas de las cuales se desarrolla un órgano o parte.

**Celo:** Periodo de gran excitación sexual y conducta concomitante en los machos, especialmente la que presenta cada año o en ungulados salvajes, también llamado estro.

**Colesteatoma:** Inclusión epidérmica del oído medio o de la mastoides que, a veces, ocurre también en el oído medio.

**Coloboma:** 1 Defecto congénito, patológico o quirúrgico, especialmente del ojo, se presenta más comúnmente en el iris, cuerpo ciliar o coroides, casi siempre como una hendidura localizada inferiormente. 2 Una o más fisuras congénitas del párpado, generalmente en el superior.

**Distalias:** Deficiencia de la función del lenguaje debido a un defecto de los órganos de la lengua.

**Disgenesia:** Desarrollo anormal de un órgano o de un individuo.

**Hipoplasia:** Subdesarrollo de un tejido u órgano que, por lo general, coexiste con número disminuido de células.

**Hipospadia penile:** Anomalia congénita del pene y la uretra en la que esta se abre sobre la superficie ventral del pene o en el periné.

**Microftalmia:** Trastorno en el cual el globo ocular es anormalmente pequeño.

**Micrognatia:** Pequeñez anormal de los maxilares, especialmente del inferior.

**Rash:** Anglicismo de uso común aplicado a cualquier erupción cutánea, pero más comúnmente a una dermatosis inflamatoria aguda

**Sindactilia:** Adherencia de los dedos de los pies o de las manos.

**Teratógeno:** Que se origina en las células pluripotenciales, como las que produce en feto bajo condiciones normales.

**Warfarina:** Fármaco anticoagulante.

## XI REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Saavedra D, Arteaga M, Serrano B. "Contaminación industrial con solventes orgánicos como causa de teratogénesis". Salud Pública Méx. 1996; 38:3-12
2. Moreno L, Cano F, Epidemiología clínica. México, D.F. Facultad de Medicina, UNAM, 1988:18-112.
3. Subdirección de investigación y desarrollo, laboratorio de salud ambiental. "Contaminantes ambientales y efectos sobre la salud, solventes orgánicos", [http://ins.gov.co/icons/bola.gif/\\*mergeformatient](http://ins.gov.co/icons/bola.gif/*mergeformatient)
4. Instituto Nacional de Salud de los trabajadores. "Evaluación de la exposición ocupacional a solventes en trabajadores de una fábrica de calzado", Rev. Cubana Hig. Epidemiol. 1999; 37(3):114-21
5. Embriología Médica, Langman S. 6ª edición, Ed. Médica Panamericana, México D.F. 1993
6. Patología Humana, Robbins, Kumar, et. Al.; 6ª edición, Editorial Mc-graw Hill, México D.F. 1999; pp 218-223
7. PDVSA, Servicios, Gerencia de Salud, Salud Ocupacional en Venezuela, "Solventes industriales: Mecanismos de acción tóxica y efectos a la salud"; Dr. Hernando Rendiles; [www.http://members.tripod.com/RENDAILES/SOLVENTES.html](http://members.tripod.com/RENDAILES/SOLVENTES.html)
8. Subdirección de Inv y desarrollo, laboratorio de Salud Ambiental "Contaminantes ambientales y efectos sobre la salud, solventes orgánicos" [http://www.ins.gov.co/icons/Bda.gif/\\*mergeformatient](http://www.ins.gov.co/icons/Bda.gif/*mergeformatient)
9. Enrique E. Rueda, "Amenaza potencial de los solventes para la salud y la productividad.", Buenos Aires Argentina [www.pharmaportal.com.ar](http://www.pharmaportal.com.ar)
10. Subdirección de Inv y Desarrollo, Laboratorio de Salud Ambiental, investigación-línea y proyectos <http://www.ins.gov.co/icons/lab>
11. Intoxicaciones por productos químicos; Copyright Farmacia del Río Pérez-Quintana de Rueda (León España)-1.998-2000

12. Fletcher R. et. Al. Epidemiología clínica, 2ª edición, Editorial Consulta Barcelona 1998: 1-104
13. Principios de Bioquímica, Lehninger, Barcelona
14. Fisiología médica Ganong, 16ª edición, editorial El manual moderno
15. <http://pcs.adam.com/ency/article/003690.html>
16. Fisiología médica, Guyton, 9ª edición, Ed. Mc Graw Hill, México D.F.2000
17. Investigación y desarrollo, periodismo de ciencia y tecnología, "Nuevo síndrome ocasionado por solventes" Febrero 1999  
[www.inv.des.com.mx/suplemento/anteriores/febrero1999/html/Síndrome:html](http://www.inv.des.com.mx/suplemento/anteriores/febrero1999/html/Síndrome:html)
18. "Industrial contamination with glycol ethers result in teratogenic damage", Annals of the New York academy of sciences, volume 837. New York 1997, Saavedra y cols.
19. "Intoxicaciones por productos químicos", Copyright, Farmacia Pedro de Río Pérez-Quintana de Rueda (León-España)1.998-1.2.000.
20. Anatomía patológica , F.J. Pardo Mosby España 1997
21. Patología general, P. Chandrasoma, Editorial Manual Moderno 2ª edición, México 1995.
22. The laboratory rat volume I Biology and diseases. Baker J. Henry et.al Ed. Academyc press JInc., San Diego California 1994
23. The laboratory rat volume II Biology and diseases. Baker J. Henry et.al Ed. Academyc press JInc., San Diego California 1996
24. Price,CJ y Kimmel, C.A. The developmental toxicity of ethylene glycol in rats and mice. Toxicology and applied pharmacology vol.81, 1985, 113R7
25. Horton, V.L. y Sleet, R.B. Developmental Phase-specific and dose-related teratogenic effects of ethylene glycol monomethyl ether in CD-1 mice. Toxicology and applied pharmacology 80,108-118 C 1985
26. Parry, M.F. and Wallach R. Ethylene glycol poison Amer. J. Med. 1974;57:143-150

27. Lamb, J.C. y Maronpot, R.R. Reproductive and developmental toxicity of ethylene glycol in the mouse. *Toxicology and applied pharmacology*, vol.81, 1985;100-112
28. Marshal, T.C. and Cheng Y.S. Deposition and fate of inhaled ethylene glycol vapor and condensation aerosol in the rat.
32. Martínez L, "Efecto de los solventes orgánicos en cartílago, hueso, músculo, esquelético, hígado y riñón en un modelo experimental" UNAM F.O.2001