

11234

77



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO DE OFTALMOLOGIA
"FUNDACION CONDE DE VALENCIANA"

**VITAMINA A Y ACIDO RETINOICO:
SU EFECTO TERATOGENICO EN EL DESARROLLO
DEL GLOBO OCULAR**

TESIS DE POSTGRADO

QUE PRESENTA
DRA. PATRICIA HERLINDA OLIVA ROBLES

PARA OBTENER EL TITULO DE
CIRUJANO OFTALMOLOGO

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ASESOR DE TESIS DRA. MA. CRISTINA MARQUEZ OROZCO

JEFE DE ENSEÑANZA DR. RENE A. CANO HIDALGO

MEXICO, D. F. 2002



Universidad Nacional
Autónoma de México



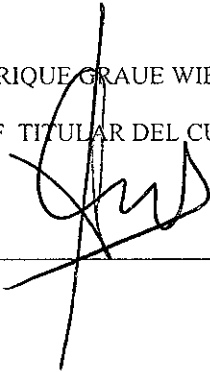
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

DR ENRIQUE GRAUE WIECHERS
PROF TITULAR DEL CURSO

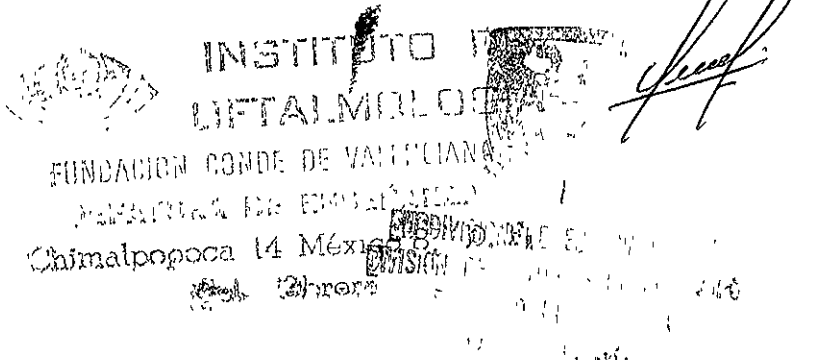


DR RENE A CANO HIDALGO
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION




DRA MA CRISTINA MARQUEZ OROZCO
ASESOR DE TESIS

Ma. Cristina Márquez Orozco



INSTITUTO
LIFTALMORLOCA
FUNDACION CONDE DE VALBUENA
MANIFIESTA DE ECONOMIA
Chimalpopoca 14 México



CONTENIDO

| | PAG |
|---|------------|
| AGRADECIMIENTO | I |
| JUSTIFICACION | II |
| OBJETIVO GENERAL | III |
| OBJETIVOS ESPECIFICOS | IV |
| CRITERIOS DE INCLUSION | V |
| CRITERIOS DE EXCLUSION | VI |
| CRITERIOS DE ELIMINACION | VII |
| INTRODUCCION: MARCO TEORICO | 1 |
| ORIGEN DE LAS ESTRUCTURAS OCULARES | 1 |
| DESARROLLO EMBRIONARIO CRECIMIENTO Y DIFERENCIACION | 1 |
| EMBRIOGENESIS HUMANA ETAPAS EMBRIONARIA Y FETAL | 5 |
| DESARROLLO OCULAR | 11 |
| RETINA Y ALTERACIONES | 13 |
| FISURA COROIDEA, VASOS HIALOIDEOS Y SUS ALTERACIONES | 19 |
| NERVIO OPTICO, GLOBO OCULAR Y SUS ALTERACIONES | 20 |
| CRISTALINO Y SUS ALTERACIONES | 21 |
| VITREO Y SUS ANOMALIAS | 24 |
| CORNEA Y SUS ANOMALIAS | 25 |
| UNION CORNEOESCLERAL, ANGULO CAMECULAR Y SUS ALTERACIONES | 27 |
| IRIS Y SUS ALTERACIONES | 29 |

| | PAG |
|--|-----|
| ESCLERA Y SUS ANOMALIAS | 31 |
| VASOS SANGUINEOS Y SUS ANOMALIAS | 32 |
| MUSCULOS EXTRAOCULARES Y SUS ANOMALIAS | 34 |
| PARPADOS Y SUS ANOMALIAS | 35 |
| CARA Y SUS ANOMALIAS | 37 |
| GLANDULAS, VIAS LAGRIMALES Y SUS ANOMALIAS | 38 |
| ORBITA, GLOBO OCULAR Y SUS ALTERACIONES | 40 |
| MALFORMACIONES OCULARES Y TERATOGENOS | 42 |
| VITAMINA A Y ACIDO RETINOICO COMO TERATOGENOS | 44 |
| VITAMINA A: FUENTES, FUNCIONES Y CICLO VISUAL | 46 |
| MATERIAL Y METODO | 47 |
| RESULTADOS | 57 |
| RESULTADOS MORFOMETRICOS Y ESTADISTICOS | 75 |
| RESULTADOS MORFOLOGICOS | 83 |
| CONCLUSIONES | 106 |
| DISCUSION | 108 |
| BIBLIOGRAFIA | 111 |

AGRADECIMIENTO

Deseo agradecer

Al **Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana**, por formarme como especialista y fomentar en mí el espíritu de la investigación y la excelencia en el ejercicio profesional

A mi asesora **Dra. María Cristina Márquez Orozco** por su incansable guía científica, su enseñanza y su gran amistad.

A mi colaboradora **Amalia Márquez Orozco**, por aportar sus valiosos conocimientos bioestadísticos y por su invalorable amistad.

A mis colaboradores: **Ana Isabel Del Valle, Rommel Oliva, Teresa Rodríguez, Anabel Chávez y Lilian Chávez**, por plasmar el contenido de esta tesis a la tecnología computacional y por su valiosa amistad.

A **mi familia y mis amigos**, por el constante apoyo moral y por su afecto que alimenta mi espíritu

JUSTIFICACION

Es importante conocer los efectos teratogénicos de la vitamina A y del ácido retinóico administrado durante la gestación y especialmente valorar las alteraciones en el desarrollo ocular debido a que

- 1 Existe poca bibliografía reciente que aporte datos específicos sobre este tópico, sin embargo, revisando la literatura, se detectó que desde hace tres décadas existen trabajos que hablan sobre la teratogenicidad de los retinoides, pero no están enfocados a los efectos en los órganos visuales
- 2 Por otro lado, en la práctica médica actual es muy frecuente la prescripción de compuestos por vía oral que contienen vitamina A, a la mujer que desea embarazarse y a la gestante desde las primeras semanas de embarazo, además de la automedicación por vía cutánea de ácido retinóico y vitamina A, contenidos en cremas y ungentos para la regeneración y el cuidado de la piel, estos últimos son de uso crónico. Lo anterior sin que se le informe a la mujer sobre los riesgos de malformaciones en el producto gestante

OBJETIVO GENERAL

Determinar el efecto teratogéno de la vitamina A y del ácido retinóico sobre el desarrollo ocular

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1 Determinar la posible acción teratogénica de la vitamina A y del ácido retinóico administrada a ratones durante la gestación
- 2 Identificar el tipo de malformaciones oculares ocasionadas por la administración de vitamina A y de ácido retinóico durante el periodo de embriogénesis
- 3 Aportar bases experimentales que comprueben la producción de alteraciones oculares en el ratón y su probable efecto en el humano expuesto a este tipo de fármacos
- 4 Reportar el tipo de malformaciones externas observadas en los fetos de ratón tratados con vitamina A y ácido retinóico durante la etapa de organogénesis

CRITERIOS DE INCLUSION

Se utilizaron ratones de la cepa ICR, vírgenes, de dos meses de edad, libres de patógenos específicos y sin antecedentes de malformaciones congénitas

Se empleó vitamina A (Rhone oulenc Rorer) palmitato de vitamina A, con nombre comercial Acon y ácido retinóico (Merck)

CRITERIOS DE EXCLUSION

Se prescindió para el estudio, de ratones de otras cepas -

No se utilizaron ratones expuestos a factores físicos, químicos y fármacos adversos

CRITERIOS DE ELIMINACION

Se eliminaron del estudio aquellos fetos que sufrieron muerte durante la gestación y que al sacrificarse las hembras procreadoras estaban reabsorbidos

Se eliminaron del estudio las hembras que al examinarlas después del apareamiento no mostraron signos de cópula (tapón vaginal)

INTRODUCCIÓN

En el origen de las estructuras oculares intervienen dos capas embrionarias primitivas el ectodermo y el mesodermo formados en las primeras semanas del desarrollo. Del neuroectodermo se deriva el sistema nervioso central y con él el prosencéfalo, de cuyas paredes emergen las **vesículas** ópticas, que están presentes desde la cuarta semana (1)

Los agentes teratogenos son aquellos que modifican el desarrollo embrionario normal y lo hacen interfiriendo en la diferenciación y organización celular (2)

Entre los teratogenos capaces de alterar estructuras derivadas del sistema nervioso central esta la vitamina A y el acido retinóico

DESARROLLO EMBRIONARIO: MECANISMOS DEL CRECIMIENTO Y DIFERENCIACION O ESPECIALIZACION CELULAR

CRECIMIENTO

Refiriéndonos a una célula, **el crecimiento** es el predominio del anabolismo sobre el catabolismo y origina un incremento en el material citoplásmico. Respecto a un organismo, el crecimiento es el aumento en el número de células, que normalmente se acompaña de un aumento de tamaño de las mismas. La segmentación es la excepción a la regla, ya que al dividirse las células disminuyen su talla, debido a que el huevo fecundado tiene un mayor tamaño al promedio de las células humanas.

TIPOS DE CRECIMIENTO

El crecimiento por división celular es el que se produce mediante la segmentación. El **crecimiento por aposición** o crecimiento intersticial es en el que las células sintetizan sustancias que no incrementan el volumen celular, porque se depositan en el espacio intercelular formando una matriz extracelular, como sucede en (3)

- el hueso y el cartílago
- los tejidos oculares como la córnea, la esclera y la coroides

DIFERENCIACION

Es la **especialización de las células**, en la que aparecen nuevos componentes celulares, estos por una **interacción nucleocitoplásmica**, el citoplasma hace que los **genes** se activen, y dirigen la síntesis de proteínas, que **modifican el citoplasma celular**

INTERACCIÓN NUCLEOCITOPLASMICA GENES ↔ CITOPLASMA

En este mecanismo **interviene el ADN o DNA** Este ácido desoxirribonucleico, está en el núcleo y tiene una doble hélice Existen mecanismos complejos para abrir esta doble hélice y que el mensaje sea copiado por el ARN o RNA y desde este momento el desarrollo puede ser alterado por un **teratógeno**

Los **genes** son secuencias de nucleótidos del ADN El desarrollo es dirigido por diferentes tipos de genes, que se activarán en etapas específicas del desarrollo de la vida prenatal e incluso de la postnatal (3)

TIPOS O NIVELES DE DIFERENCIACIÓN

- I **Quimiodiferenciación**, química o invisible, en la que se sintetizan proteínas
- II **Histodiferenciación**, histológica o morfológica
- III **Auxanodiferenciación**, fisiológica, que implica crecimiento diferencial, apoptosis y cambio de posición de las estructuras

En la auxanodiferenciación se produce un diferente **ritmo de crecimiento**, por el cual los órganos cambian su forma y posición También ocurre la **apoptosis** o muerte celular programada, en la que desaparecen células que tienen una función temporal como las de la membrana pupilar y los vasos sanguíneos del vítreo

Cuando no desaparece la membrana pupilar, esto puede ocasionar un buftalmus, glaucoma en el que no hay cámara anterior Así mismo, cuando los ojos no cambian de posición se presentará un hipertelorismo (3)

REGULACION DEL DESARROLLO

El desarrollo está regido por interacciones genético-ambientales y de los tejidos embrionarios entre sí, los tejidos diferenciados actúan unos sobre otros y esto conduce a cambios en el desarrollo, a éste proceso se le denomina **inducción**. La inducción ocurre a través de **sustancias químicas o evocadores** (ribonucleoproteínas), que actúan sobre otro tejido, por lo que equivalen a **hormonas morfogenéticas**, secretados por las células pasan de un tejido a otro por difusión simple, por una matriz extracelular o por uniones especializadas o comunicantes

A los tejidos que inducen a otros a diferenciarse se les denomina **organizadores** o **inductores**. Los organizadores dirigen el proceso que culmina con la especialización del tejido inducido, actúan en cascada formando **cadena** o **secuencias de inducción** y son de diferente tipo (3)

Tipos de organizadores o inductores:

- **Hipoblasto o endodermo extraembrionario:** este induce al mesodermo suprayacente para la formación de la notocorda
- **Primario o complejo cordomesodérmico** constituido por el mesodermo axial (notocorda), el mesodermo paraxial (somítico) y el mesodermo cefálico, que inducen al neuroectodermo para la formación del sistema nervioso central
- **Secundarios** El sistema nervioso central y las vesículas ópticas, que son parte del prosencéfalo, inducen la formación del cristalino
- **Terciarios** El cristalino, que induce el desarrollo y la transparentación de la córnea

El complejo cordomesodérmico le envía mensajes químicos al neuroectodermo suprayacente para la diferenciación del sistema nervioso central y éste a su vez adquiere la capacidad de ser un organizador, y forma las vesículas ópticas (3)

Durante el desarrollo ocular, si la vesícula óptica no se forma, el ojo no se desarrolla Cuando la vesícula óptica es extirpada experimentalmente y colocada por debajo de una zona del ectodermo superficial, que normalmente no participa en el desarrollo ocular, induce la formación del cristalino

Se sabe que la inducción no es un fenómeno aislado, sino secuencial y dá como resultado el desarrollo de una estructura completa, por ejemplo, la inducción la vesícula óptica provoca la formación del cristalino y este a su vez induce el desarrollo de la córnea, a partir del ectodermo superficial y el mesénquima adyacente (3)

Organizador primario (complejo cordomesodérmico), sus características son:

- **Universalidad** Es inespecífico, debido a que es el mismo en todas las especies peces, anfibios, reptiles, aves y mamíferos
- **Polaridad** Por la que determina o reconoce los ejes de simetría, derecha e izquierda, dorsal y ventral
- **Regionalidad** Consiste en la que se desarrollan, distintas estructuras del cuerpo inducidas por el mismo organizador Por ejemplo el complejo cordomesodérmico determinan el desarrollo del sistema nervioso, cefalocaudalmente La región cefálica forma el encéfalo y la parte caudal la médula

El complejo cordomesodérmico (mesodermo axial, paraxial y cefálico) induce al neuroectodermo suprayacente para formar el sistema nervioso central y con él al proencefalo

Organizador Secundario (sistema nervioso central):

El sistema nervioso central (específicamente el proencefalo) al inducir la formación de otras estructuras se convierte a su vez en un organizador secundario

El prosencéfalo da origen a las vesículas ópticas las cuales inducen la diferenciación de las placodas ópticas, que derivan del ectodermo superficial, y forma el cristalino

Las vesículas ópticas, que son parte del prosencéfalo, liberan evocadores que inducen la formación del cristalino, y por crecimiento diferencial cada vesícula óptica se transforma en una copa óptica al invaginarse. En el interior de la copa óptica, la placoda forma la foseta del cristalino que se separa del ectodermo superficial y queda en el interior de la copa óptica, formando la vesícula cristaliniana. El ectomesénquima se introduce entre la vesícula cristaliniana y el ectodermo superficial.

Organizador terciario:

El cristalino ya diferenciado, mediante evocadores, induce al ectodermo superficial y al ectomesénquima interpuesto, a formar la córnea transparente (3)

COMPETENCIA

Capacidad de un tejido para responder a la acción de un organizador. Es necesario que en el tejido sobre el que actuarán los evocadores se activen genes reguladores que determinan la respuesta. La competencia disminuye conforme avanza el desarrollo. Por tanto, depende de la etapa del desarrollo embrionario, el momento específico en que actúan los organizadores, se producirá un desarrollo armónico o una anomalía.

ALTERACIONES DEL DESARROLLO

Las anomalías en el desarrollo pueden deberse a

- **Organizador no funcional**, un organizador que no se diferenció ó que no produce evocadores
- **Alteraciones en la competencia de un tejido**, existe un tiempo ó etapa de competencia para cada tejido, por eso hay períodos críticos del desarrollo, en el que puede actuar un teratógeno (3)

EMBRIOGENESIS HUMANA

La vida prenatal tiene dos etapas del desarrollo **Embrionaria y Fetal**

La etapa **embrionaria** comprende de la fecundación a la octava semana del desarrollo, en las dos primeras semanas se forma el disco embrionario bilaminar, en la tercer semana se desarrolla el embrión trilaminar y de esta a la octava semanas se inicia el desarrollo del esbozo de todos los órganos, **período denominado organogénesis** En esta etapa el embrión es más vulnerable a los agentes teratógenos porque predomina la diferenciación y la organización de los tejidos sobre el crecimiento

La etapa **fetal** se extiende de la novena semana al nacimiento En este período continúa la diferenciación histológica (**histogénesis**) y las células adquieren las propiedades fisicoquímicas y morfológicas necesarias para realizar sus funciones Existe un crecimiento corporal rápido y se completa la diferenciación de los órganos, aunque algunos sistemas, por ejemplo el nervioso, que incluye el aparato visual, y los órganos genitales, completan su desarrollo hasta después del nacimiento

Al formarse las diferentes estructuras embrionarias y fetales se utilizan como referencia la edad gestacional y la longitud del embrión, considerado como **longitud cefalocaudal** o coronilla rabadilla, la que presenta el embrión o el feto al medirlo desde la parte más alta de la cabeza hasta la región glútea Tabla 1 y 2 (2, 4)

| <i>Tiempo de Gestación</i> | <i>Longitud Cefalocaudal</i> |
|----------------------------|------------------------------|
| Primera semana | 80 - 250 μ m |
| Segunda semana | 250 μ m - 1.5 mm |
| Tercera semana | 1.5 - 4.5 mm |
| Cuarta semana | 4.5 - 7.5 mm |
| Quinta semana | 7.5 - 12 mm |
| Sexta semana | 12 - 17 mm |
| Séptima semana | 17 - 24 mm |
| Octava semana | 24 - 31 mm |

Tabla 1 Correlación entre edad gestacional y longitud cefalocaudal embrionarias

| <i>Tiempo de Gestación</i> | <i>Longitud cefalocaudal</i> |
|----------------------------|------------------------------|
| Novena semana | 31- 39 mm |
| Décima semana | 39- 49 mm |
| Undécima semana | 49- 59 mm |
| Duodécima semana | 59- 70 mm |
| Cuarto mes | 70- 110 mm |
| Quinto mes | 111- 160 mm |
| Sexto mes | 160- 200 mm |
| Séptimo mes | 200- 240 mm |
| Octavo mes | 240- 280 mm |
| Noveno mes | 280- 340 mm |

Tabla 2 Correlación entre el tiempo gestacional y la longitud cefalocaudal en la etapa fetal

PRIMER SEMANA 80-250 μ m

Inicia con la **fecundación** del óvulo por el espermatozoide que origina un **huevo o cigoto unicelular**, con dos pronúcleos uno femenino y otro masculino y con un número haploide de cromosomas colocados en el huso acromático de la célula

Etapas de segmentación: Desaparecen sus membranas nucleares y forman la placa ecuatorial (metafase), migran las cromátidas de cada cromosoma a los polos del huso (anafase) formándose las dos primeras células o **blastómeras** del embrión, que son diploides, con lo cual se inicia la **segmentación**, división del huevo en células más pequeñas entre las 18 y 24 horas posteriores a la fecundación y la **compactación** o reducción del tamaño celular hasta concordar con el de la especie, las células al dividirse empiezan a ser distintas con lo que da inicio el proceso de diferenciación. Los blastómeros resultantes tendrán diferente tamaño y composición química en su citoplasma, aunque morfológicamente sean semejantes. Dependiendo del territorio del huevo fecundado del que derivan, varía la composición del citoplasma y esto determina su función y la hoja embrionaria que formarán.

Las células empiezan a colocarse unas en el interior y otras en el exterior, conectándose por medio de uniones intercelulares, que en las externas son firmes (**tipo desmosoma**) y aíslan a las células internas de la mórula del medio externo y en las internas tienen una brecha por lo que se denomina **de hendidura** o comunicantes (similares a la sinapsis), que también unen a las células internas con las externas. Las células internas formarán el **embrioblasto**, botón embrionario o macizo celular interno, que además de originar al embrión, formarán el amnios, la alantoides, el saco vitelino, el cordón umbilical, parte de la placenta y del corión, mientras que las células externas formarán al **trofoblasto**, que originará parte del corión y de la placenta, cuya función principal es la obtención de nutrientes del embrión. La segmentación culmina con la formación de la **mórula**, constituida por 8 a 16 blastómeros, al llegar ésta a la cavidad uterina, el medio cambia su composición química, lo que favorece la activación de una ATPasa (sodio- potasio dependiente) y empieza a acumularse líquido entre las células, formando una cavidad denominada blastocele. La transformación de una mórula en una blástula es la etapa de **blastulación**, al sexto día, el embrión es una **blástula o blastocito** y mide 250 micrómetros de diámetro y es una esfera hueca con las células distribuidas en dos porciones: **el trofoblasto y el embrioblasto**.

Nutrición del embrión En la primera semana está a cargo del vitelo que acumuló el ovocito durante la vitelogénesis y en una proporción mínima a través de sustancias secretadas por las células epiteliales de las tubas uterinas y a partir de la segunda semana, de las secreciones de las glándulas uterinas, que pasan por difusión. La madre, en esta etapa no presenta el menor indicio de estar embarazada, por lo que podría ingerir medicamentos que dañen o maten al embrión y desencadenen un **aborto temprano**, ya que **el embrión es muy frágil y sensible a este tipo de agresiones**. No obstante, si el daño es leve o parcial es susceptible de repararse, ya que las células no dañadas pueden multiplicarse y reemplazar a las alteradas (1,2)

SEGUNDA SEMANA 250 μ m –1.5 mm

Etapas de gastrulación: Al séptimo día inicia la implantación y al mismo tiempo la gastrulación

Las células del embrioblasto o macizo celular interno se movilizan de acuerdo a su composición química, algunas, formarán **el hipoblasto, que es la primera capa embrionaria** y en los bordes tapizarán al trofoblasto, hasta formar el **saco vitelino** primario. **El hipoblasto** es importante para el desarrollo ocular, porque antes de desaparecer induce la formación de la **notocorda** y a su vez es el organizador del sistema nervioso central (**placa neural**), tejido que dará origen a las **vesículas ópticas**

Las células del embrioblasto también originan el **epiblasto**, que es la segunda capa del embrión y **formará el ectodermo embrionario y el extraembrionario (amnios)**. Las células epiblasticas se acumulan en la región caudal y cambian la forma del embrión, de un disco a una estructura piriforme, y convergen en la línea media y dorsal formando un montículo llamado **línea primitiva**, con una elevación en el extremo cefálico, que es el **nódulo de Hensen** (2,3,4)

En la segunda semana, el embrión es un disco bilaminar, de 1.5 mm con dos capas **epiblasto e hipoblasto**. Al formarse el ectodermo extraembrionario, por cavitación se origina la **cavidad amniótica**, ubicada dorsalmente al embrión y ventralmente persiste otro espacio que es la cavidad del **saco vitelino** tapizada por células del hipoblasto

TERCERA SEMANA 1.5-4.5 mm

En esta semana se origina el **disco embrionario trilaminar**, al aparecer la tercera hoja embrionaria **el mesodermo**, formada a partir de las células epiblasticas de la línea primitiva que se invaginan y avanzan hacia los lados, formando la hoja mesodérmica, en cuya línea media se encuentra el **mesodermo axial o notocordal**. Entre tanto, al nivel del nódulo de Hensen, se invaginan células formando la **foseta primitiva**.

Las células mesodérmicas migran de manera difusa y tienen el potencial de proliferar y diferenciarse en fibroblastos, mioblastos, angioblastos, condroblastos, osteoblastos y otros tejidos. En la línea media forman el **mesodermo axial o notocorda**, a los lados de éste, el **paraxial o somítico**, en contacto con el intermedio o nefrotomo y en la periferia el lateral o laminar. En el **desarrollo ocular**, la notocorda, el mesodermo paraxial y el cefálico participan como **organizador primario**. **El mesodermo paraxial y las células de las crestas neurales forman el ectomesénquima**, de donde deriva el estroma y el endotelio corneal, el trabéculo, el estroma de los procesos ciliares y del iris, el constructor de la pupila, la coroides, los melanocitos uveales, los párpados, los músculos extraoculares, parte de la órbita y participan en el desarrollo de la cara

Formación de la notocorda. Las células epiblasticas migran, a través del nódulo de Hensen y de la foseta primitiva como un dedo de guante, formando un cordón denominado **notocorda**, que se desplaza cefálicamente entre el ectodermo y el endodermo, alargándose en su interior la foseta primitiva, que formará el **conducto notocordal**, mismo que comunicará temporalmente la cavidad vitelina con la cavidad amniótica para después ocluirse y transformar a la notocorda en un cordón macizo entre el ectodermo y el endodermo embrionarios. La notocorda o mesodermo axial y el paraxial forman el **complejo cordomesodérmico u organizador primario**, que induce al ectodermo suprayacente a formar la **placa neural**, primordio del sistema nervioso central. La notocorda, antes de desaparecer, induce la formación de las vértebras.

Formación del tubo neural. La **placa neural** o **neuroectodermo**, en su región medial, originará el **tubo neural**, ubicado longitudinalmente en la superficie dorsal del ectodermo, desde el nódulo de Hensen hasta la región cefálica del embrión trilaminar. Del tubo neural se derivan las principales estructuras del sistema nervioso: la médula y el encefalo, éste último ubicado en la región craneal del tubo de origen al proencefalo del que emergen las **vesículas ópticas** formando estructuras oculares como la retina, el nervio óptico, la pars irídica y la pars ciliar.

La invaginación de la placa neural en su eje longitudinal forma el **surco neural**, que tiene dos **pliegues neurales**, uno a cada lado. Los pliegues se aproximan, primero a nivel cervical y después cefálico y caudal simultáneamente para formar el **tubo neural** (final de la tercer semana).

Antes de fusionarse los pliegues neurales, en la región cefálica, se desprenden las **células de las crestas neurales** y al fusionarse los pliegues del tubo neural y hundirse en el mesodermo subyacente a nivel del tronco las células migran a cada lado del tubo neural formando dos bandas aplanadas e irregulares, llamadas **crestas neurales** que se segmentan y originan los ganglios raquídeos, simpáticos y parasimpáticos. En la región cefálica, las **células de las crestas neurales** migran de manera individual hacia diferentes partes de la cabeza y en particular alrededor del ojo, en el que **forman el estroma y el endotelio corneales**, el costrictor de la pupila, parte de los músculos extraoculares, el músculo ciliar, los melanocitos del estroma del iris y de la lámina fusca de la coroides.

Simultáneo al desarrollo de la notocorda y del tubo neural, el mesodermo embrionario, a cada lado del eje longitudinal, origina el **mesodermo paraxial** (final de la tercera semana) que comienza a dividirse en pares de cuerpos esféricos o elípticos, que son las **somitómeros**, éstas a su vez formarán, a partir del octavo par otras estructuras cuboidales denominados **somitas** (del griego soma=cuerpo). Estas masas mesodérmicas originan parte del esqueleto de la cabeza, del tronco, la musculatura y la dermis adyacentes. Se desarrollan de 42 a 44 pares de somitas y siete pares de somitómeros esféricas. Durante este período, los somitas son utilizados para estimar la edad del embrión (2,3,4).

El mesodermo paraxial o somítico, al segmentarse origina las somitómeras y las **somitas**, éstas últimas formadas por tres regiones

- 1 **Esclerotomo**, medial y ventral, da origen al esqueleto axial, base del cráneo y esqueleto apendicular
- 2 **Dermatomo**, dorso lateral, forma la dermis
- 3 **Miotomo**, medial, forma músculo esquelético

Las **somitómeras** se desarrollan en la tercer semana. El tejido de los siete primeros pares de somitómeras, cuatro rodean al ojo, y al migrar forman un cono alrededor de la copa óptica

Por su ubicación, antes se llamaban preópticas, a los **primeros siete pares**, que son esféricas y dan origen a los **músculos extraoculares** y a los de los arcos branquiales, I, II y III o el par 8 al 20 son ovaladas y después se hacen cuboidales originando a las **somitas típicas** de las que deriva parte de la base del cráneo **de la órbita** y la cara

Hacia el fin de la tercer semana, 21 a 23 días de vida embrionaria y 4 a 5 mm de longitud cefalocaudal, el corazón comienza a latir (3)

CUARTA SEMANA 4.5 a 7 mm

Durante esta etapa del desarrollo, el embrión experimenta cambios notables y a una velocidad acelerada, crecen grandes regiones, cambian de ubicación y aparecen los **esbozos de casi todos los órganos**.

El embrión, propiamente dicho, deja de ser una estructura plana para convertirse en un cilindro, cuya pared sigue formada por las *tres capas* el **endodermo** que es la interna, cuyo techo es el intestino primitivo, el **mesodermo** que es la media y el **ectodermo** que es la externa. **Estas tres hojas germinales son precursoras de todos los tejidos y órganos. En el desarrollo del ojo intervienen sólo dos capas germinales el ectodermo y el mesodermo.** El saco vitelino se vuelve relativamente más pequeño al disminuir su ritmo de crecimiento y está unido al intestino primitivo por el conducto vitelino. El pedículo de fijación, antes ubicado en el extremo caudal ahora migra hacia la región ventral del embrión, junto con el pedúnculo vitelino, ambas estructuras al ser envainadas por una parte del amnios constituirán el cordón umbilical primitivo, que une al embrión con el saco coriónico

Formación del **sistema nervioso central**. En ésta etapa, el **tubo neural**, está localizado entre el ectodermo superficial y la notocorda, ocupan toda la región dorsal del embrión y es rodeado por el mesodermo. La parte craneal del tubo, por crecimiento diferencial, forma tres dilataciones, las **vesículas cerebrales** denominadas

- Prosencéfalo
- Mesencéfalo
- Romboencéfalo

En las paredes laterales del prosencéfalo aparecen las vesículas ópticas, que son los primordios de las estructuras más importantes del aparato visual y en contacto con las vesículas aparecen las placodas cristalinas esbozos del cristalino

El extremo caudal del tubo neural permanece más delgado y uniforme, y se denomina médula espinal (2,3,4)

QUINTA SEMANA DEL DESARROLLO 7.5-12 mm

A los 35 días, la longitud del embrión es de 12 mm y el saco coriónico mide 25 mm de diámetro, el embrión ha adquirido un aspecto más humano, la cabeza es proporcionalmente mayor que el resto del cuerpo, debido al **rápido desarrollo del sistema nervioso central**.

El prosencéfalo da origen a dos vesículas cerebrales

- 1 Telencéfalo
- 2 Diencefalo

De las paredes laterales del telencéfalo emergen las dilataciones correspondientes a los hemisferios cerebrales, cuyas cavidades reciben el nombre de ventrículos laterales

Las vesículas telencefálicas crecen en todos los sentidos y cubren al diencefalo y al mesencefalo

Las **vesículas ópticas**, ubicadas en el prosencéfalo, al dividirse éste, **quedan en el diencefalo**. (2,4)

ASPECTOS DESTACADOS DE LA CUARTA A LA OCTAVA SEMANA

CUARTA SEMANA a los lados de la cabeza del embrión, sobre las vesículas ópticas se aprecian las placodas del cristalino, esgrosamientos del ectodermo que corresponden a los futuros cristalinos

SEXTA SEMANA el ojo es más evidente por la presencia del pigmento retiniano, que empieza a aparecer

OCTAVA SEMANA por lo regular los ojos permanecen abiertos, pero hacia el final de esta semana los párpados empiezan a unirse por fusión epitelial (2,4)

DESARROLLO OCULAR

Origen de los tejidos oculares:

Los tejidos oculares tienen tres **fuentes de origen**, derivadas de sólo dos capas embrionarias el **ectodermo y el mesodermo**:

- 1 Neuroectodermo del prosencéfalo
- 2 Ectodermo superficial cefálico
- 3 Mesodermo

Del **neuroectodermo del prosencéfalo** emergen las vesículas ópticas y de estas derivan la retina, el iris, los procesos ciliares y el nervio óptico

Del **neuroectodermo de las crestas neurales** derivan estroma y endotelio corneal, el constrictor de la pupila, los melanocitos estromales del iris y de la lámina fusca coroidea, así como parte de los músculos extraoculares, párpados y músculo orbicular, músculo ciliar, esfínter pupilar y mesodermo de las áreas bronquiales, maxilares y mandibulares

Del **ectodermo superficial** se forman el cristalino, el epitelio conjuntival y corneal, la epidermis de los párpados, las glándulas tarsales, las de Moll y las de Zeiss y las vías lagrimales

Del **mesodermo circundante** se originan las capas vasculares y fibrosas del ojo la coroides y la esclerótica, así como parte de los músculos extraoculares y la órbita

Formación de las vesículas ópticas El primer indicio del desarrollo ocular son los **surcos ópticos**, localizados en la parte interna de los pliegues neurales, que originan el prosencéfalo, aparecen en la **tercera semana** de gestación, cuatro días antes del cierre del neuroporo anterior. Conforme los pliegues neurales se fusionan para formar el prosencéfalo, los surcos ópticos se transforman en las **vesículas ópticas**, que son evaginaciones del prosencéfalo, rodeadas por el mesénquima y por el ectodermo superficial adyacente, del que derivan las placodas cristaliniánas (2,3)

CASCADA DE INDUCCION

La formacion de las estructuras oculares ocurre por una cascada de inducción que inicia el **complejo cordomesodérmico (mesodérmico axial paraxial y cefálica)**, que sintetiza un mediador químico que induce al cerebro en desarrollo a formar las **vesículas ópticas**

Las vesículas ópticas a través de otro inductor químico, estimulan el desarrollo del cristalino. El **ectodermo superficial** en contacto con las vesículas ópticas, durante la tercer semana, se engrosa para formar las **placodas cristaliniánas**, primordios de los cristalinos

La parte distal de las vesículas ópticas se desarrolla a un ritmo más acelerado y al final de la tercera semana se invagina formando las **copas ópticas**. El segmento proximal de cada vesícula permanece estrecho y recibe el nombre de **pedúnculo óptico**, que al dividirse el prosencéfalo depende del diencéfalo. Las vesículas ópticas son divertículos huecos que se comunican con la luz del prosencéfalo, a través de los pedúnculos ópticos

Al inicio de la cuarta semana, la región central de cada placoda del cristalino se invagina, forma la **foseta del cristalino**. Los bordes de esta depresión se acercan como los de una bolsa de tabaco hasta constituir la **vesícula del cristalino**, esférica, que se desprende del ectodermo superficial y penetra en la cavidad de la copa óptica, cuyos bordes se encuentran en el ecuador del **cristalino**, que a la vez **induce el desarrollo de la córnea** a partir del ectodermo superficial y del mesénquima adyacente (3)

RETINA

Se origina a partir del neuroectodermo de la copa óptica, la pared externa forma el **epitelio pigmentario de la retina** y la pared interna originará las nueve capas retinales restantes denominadas **retina neural o sensorial**.

Durante los periodos embrionario y fetal existe un espacio entre el epitelio pigmentario y la retina neural denominado **espacio intrarretiniano**, que desaparece poniéndose en contacto las dos capas y en caso contrario, existe un desprendimiento congénito de la retina. La adhesión entre la retina neurosensorial y el epitelio pigmentario es débil, en cambio el epitelio pigmentario está firmemente adherido a la coroides. Estímulos externos nocivos como un traumatismo pueden hacer que la retina neural se desprenda del epitelio pigmentario y se restablezca el espacio intrarretiniano.

El **desarrollo de la retina** se puede dividir en tres etapas, en las que adquiere su madurez histológica, incluso la de la mácula y los fotorreceptores.

PRIMERA: Cuarta a quinta semanas (embrión de 4 a 11 mm)

Retina integrada por cinco capas primitivas iguales a las del tubo neural

SEGUNDA: Fin de la quinta a la décima semana (embrión de 12 a 47 mm)

Retina con dos capas neuroblásticas y una intermedia (capa transitoria de Chievitz)

TERCERA: Fin de la décima semana al sexto mes (embrión de 48 a 250 mm)

Mediante la maduración celular se forman las diez capas definitivas de la retina (5)

PRIMERA ETAPA:

Cuarta a quinta semanas de gestación, embrión de cuatro a once milímetros.

La vesícula óptica que emerge del prosencéfalo, presenta una estructura histológica idéntica a la del tubo neural, debido a que deriva de éste y tiene cinco capas

1. **Superficie externa.**
2. **Ependimaria o ventricular**
3. **Del manto o intermedia**
4. **Marginal.**
5. **Superficie interna.**

Las membranas limitantes, interna y externa, están integradas por prolongaciones, en forma de pies, de las células neurales. Las capas endimaria y la del manto tienen células neurales. En cambio la **capa marginal** está constituida exclusivamente por las prolongaciones citoplasmáticas de las células. La **capa endimaria** es denominada germinal, debido a que en ella se dividen las células neuroepiteliales que darán origen a todas las células gliales y neuronales de la retina.

La **capa del manto** es el sitio de migración de las células endimarias, que se dirigen hacia la capa marginal, de donde nuevamente regresan hacia la endimaria, algunas no lo hacen y se quedan en la capa del manto, para formar las células gliales y las de Muller de la retina madura. Durante esta migración las células adquieren madurez e inician su diferenciación o especialización (5).

SEGUNDA ETAPA:

Fin de la quinta a la décima semana. Embrión de 12 a 47 milímetros.

Las células neuroepiteliales migran desde la capa germinal hasta la marginal muy lentamente, una por una, esto origina que la retina en esta etapa tenga dos capas celulares y una intermedia transitoria además de las capas limitantes, denominadas

1. **Limitante externa**
2. **Neuroblástica externa**
3. **Capa transitoria de Chievitz**
4. **Neuroblástica interna**
5. **Limitante interna**

La capa neuroblástica externa alberga a las células endimarias o germinales que darán origen a todas las neuronas retinales. **Todas las células de la retina son de origen neuroepitelial con distinta diferenciación y una función específica.**

Al diferenciarse los cilios de la capa germinal o endimaria desaparece el espacio intrarretiniano. Estos **cilios** son el primer indicio de la formación de los **fotorreceptores**, estos se ponen en contacto con el epitelio pigmentario ocupando el sitio donde estaba el espacio intrarretiniano.

En esta etapa se diferencian en la superficie de la capa neuroblástica interna, las células de Muller, se esbozan las ganglionares, que a los 17 mm originan las primeras fibras ópticas y penetran en el pedúnculo óptico para formar el esbozo del nervio óptico (5).

TERCERA ETAPA:

Décima semana al sexto mes de gestación. Embrión de 48 a 170 milímetros.

En esta etapa se forman las diez capas definitivas de la retina y lo hacen a partir de las capas neuroblásticas en la segunda etapa

Algunas células llegan al sitio indicado y retraen sus prolongaciones citoplasmáticas formando células apolares que se transforman en **neuronas ganglionales, bipolares y fotorreceptores**, ubicadas en distintos niveles de la retina. Por ejemplo los fotorreceptores permanecen en la capa ependimaria o germinal, las células bipolares que se colocan en una posición intermedia de la retina y las células ganglionares, que son las primeras en migrar, se situarán más internamente. Las **células gliales** sintetizarán precursores de neurotransmisores y se encuentran en todos los niveles del espesor de la retina.

En la zona intermedia transitoria de Chievitz existen prolongaciones celulares o gliales, que van de un lado a otro, para guiar a las células neuroepiteliales que tienen que migrar y dar origen a diferentes neuronas retiniales.

De la capa **neuroblástica externa** se diferencian las células **bipolares** y las **horizontales**, que invaden la capa transitoria de Chievitz donde se reúnen con las amacrinas y con los núcleos de las células de Muller para constituir la **capa nuclear interna**, al tiempo que la capa de Chievitz desaparecerá. Las **células horizontales** y las **amacrinas** son interneuronas que pueden unir a una neurona con otra realizando una función sináptica.

Un grupo de células de la neuroblástica externa no migra y formarán la **capa nuclear externa**. Sus prolongaciones citoplásmicas atraviesan la membrana limitante externa y se diferencian en el **segmento interno** y en el **externo de los fotorreceptores**.

Entre la capa de células ganglionares y la nuclear interna se desarrolla la **capa plexiforme interna** y entre la nuclear interna y la externa se diferencia la **capa plexiforme externa**. Estas capas plexiformes son zonas de sinapsis de las neuronas.

La capa neuroblástica interna alberga a las **células ganglionares** y sus prolongaciones axonales forman las **fibras ópticas**, ubicadas entre las prolongaciones citoplásmicas de las células de la neuroblástica interna que se dirigen hacia la membrana limitante interna.

También de la neuroblástica interna derivan las células **amacrinas** y las **de Müller** que conservan su posición original en esta capa (5).

En su etapa madura, sexto mes de gestación, la retina tiene elementos celulares muy importantes como el epitelio pigmentario, en contacto con los fotorreceptores **conos** y **bastones**, las neuronas bipolares y las ganglionares, así como las fibras que las conectan formarán en el espesor de la retina madura, con diez capas.

1ª **PIGMENTARIA** Formada por **epitelio pigmentario** cúbico con microvellosidades que rodean a los segmentos externos de los fotorreceptores y llegan hasta la membrana limitante externa

2ª **CONOS Y BASTONES** Constituida por los **segmentos interno y externo de los fotorreceptores**, separados de la parte nucleada por los procesos o pies de las células de Muller, estas últimas están presentes en todo el espesor de la retina y forman las membranas limitantes

3ª **MEMBRANA LIMITANTE EXTERNA** Integrada por los **pies terminales de las células de Müller** unidos entre sí En la retina, las células de Muller llenan casi todos los espacios no ocupados por las células nerviosas, vasculares ó astrogliales

4ª **NUCLEAR O GRANULOSA EXTERNA** Constituida por la parte de las células que contienen los **núcleos de los conos y de los bastones**

5ª **PLEXIFORME EXTERNA** Formada por las **sinápsis** de los fotorreceptores con las células bipolares y las horizontales

6ª **NUCLEAR O GRANULOSA INTERNA** Se considera una **capa polimorfa**, porque contiene los cuerpos de cuatro tipos de células estratificadas, las más externas son las **horizontales**, seguidas de las **bipolares**, las de **Müller** y las **amacrinas**.

7ª **PLEXIFORME INTERNA** Es una capa **sináptica**, en la que se ponen en contacto unen las neuronas bipolares, las ganglionares y las células amacrinas

8ª **GANGLIONAR** Contiene el **cuerpo de las células ganglionares**, neuronas grandes, distribuidas en un sólo estrato en la retina y a nivel de la mácula son cuatro a cinco capas Al llegar a la zona perifoveal y en el centro de la fovea no existen (foveola)

9ª **FIBRAS OPTICAS** Está constituida por los **cilindroejes de las células ganglionares**, denominados fibras ópticas, que en la retina son amielínicas y convergen en la papila óptica, que es el sitio de emergencia del nervio óptico, en donde se mielinizan

10ª **LIMITANTE INTERNA** Formada por las **prolongaciones citoplasmáticas de las células de Müller** y de la glia hacia la superficie interna de la retina, en donde sus pies forman un mosaico, apoyado en una membrana anhistá, que está en contacto con el cuerpo vítreo (6)

MACULA

Región central del polo posterior de la retina donde se lleva a cabo la función visual fina Al sexto mes de la gestación la mácula está constituida por una elevación o **cúmulo de células ganglionares**, en el cual la capa de Chievitz persiste hasta el nacimiento Al séptimo mes, la capa de células ganglionares se adelgaza en el centro del área macular y se forma una depresión que es el esbozo de la **fóvea**

Durante los dos meses siguientes también se reduce el espesor de la capa nuclear interna y de las plexiformes, pero **su diferenciación concluye al final del cuarto mes posnatal** (5,6)

FOTORRECEPTORES, EPITELIO PIGMENTARIO Y VITAMINA A

Los **fotorreceptores** son células que de origen neuroectodérmico que derivan de las células ependimarias que rodean a los ventrículos cerebrales

Estas células reciben el estímulo luminoso y lo transforman en eléctrico mediante una reacción química, su estructura es bipolar, porque tiene dos extremos, uno formado por la parte nucleada de la que se origina el axón, ubicado en la capa nuclear externa y el otro considerado propiamente como el fotorreceptor, constituido por **un segmento interno y uno externo**, localizado en la capa de fotorreceptores

Dependiendo de su forma, son de dos tipos, unos denominados **conos**, por tener el segmento externo más ancho que el interno y otros llamados **bastones**, por su forma cilíndrica, con el mismo diámetro en sus dos segmentos

El **segmento interno** presenta tres regiones la **elipsoide** localizada en el apex con una gran cantidad de mitocondrias y una **gotita de grasa coloreada**, que contiene pigmentados que discriminan las longitudes de onda como un filtro rojo, verde y azul La **paraboloide** formada por retículo endoplásmico rugoso que sintetiza glucógeno también contiene organelos celulares como los ribosomas y el aparato de Golgi Otra región, denominada **mioide**, está formada por filamentos localizados en la unión del segmento interno con el externo, se caracteriza por la capacidad de contraerse, en algunas especies, distintas a la humana

El **segmento externo** tiene un extremo que esta en contacto con el epitelio pigmentario y otro unido al segmento interno, por medio de microtúbulos que se prolongan a lo largo del segmento externo En el segmento externo además existen **discos con membranas** formadas por **fotopigmentos proteínicos**, sensibles a la luz la **rodopsina** en los bastones y la **iodopsina** en los conos La rodopsina funciona para la visión nocturna, con luz tenue y la iodopsina para luz diurna normal Existen tres **tipos de iodopsina**, las que contienen opsinas sensibles a las longitudes de onda del **rojo, el verde y el azul**, responsables de la discriminación de los colores

El segmento externo del fotorreceptor y el epitelio pigmentario están en contacto por medio de sus membranas plasmáticas, entre las que se difunden gases, metabolitos y precursores de los **pigmentos visuales derivados de la vitamina A** Entre las membranas plasmática de los segmentos externos de los fotorreceptores y del epitelio pigmentario se encuentra una matriz extracelular constituida por mucopolisacáridos, que funcionan como intermediario en el paso de la vitamina A, nutrientes y gases así como en el mantenimiento de la cohesión retiniana Lo anterior explica la importancia del **epitelio pigmentario** en la **nutrición y la función de la retina**, ya que constituye el principal depósito de vitamina A En el ojo, participa en el metabolismo del pigmento visual y en su regeneración, lo cual hace posible la función visual Otra función del epitelio pigmentario es fagocitar los discos más viejos de los segmentos externos y eliminarlos al digerirlos en los fagosomas formados (6)

ALTERACIONES CONGENITAS DE LA RETINA

- **Inmadurez** Retraso en la diferenciación de sus capas, que con frecuencia se observa asociada con microftalmus (8)
- **Rubéola** Induce la formación de zonas con pigmento alterado, por desaparición o acumulación de éste, que origina un fondo de ojo denominado de “sal y pimienta” que predomina en la mácula
- **Toxoplasmosis congénita** Provoca una coreoretinitis, con predilección por la mácula (9)
- **Retinosis pigmentaria** Se manifiesta a partir de la pubertad, por la aparición de espículas pigmentadas localizadas en el ecuador de la retina que poco a poco avanzan hacia el polo posterior. Existe una pérdida progresiva de fotorreceptores sobre todo de los bastones, lo cual causa nictalopia (9)
- **Melanosis pigmentaria** Caracterizada por la presencia de zonas hiperpigmentadas que se observan desde el nacimiento y pueden malignizarse
- **Albinismo** Alteración metabólica determinada por un error genético que causa la ausencia de tirosinasa, por lo cual, la tirosina no puede transformarse en melanina. Se asocia con fotofobia y nistagmus. **Albinismo parcial** O piebaldismo, afecta un solo ojo, y abarca un mechón de cabello (7)
- **Enfermedad de Tay Sacks** Mancha color cereza en la mácula, causada por un trastorno metabólico de los lípidos (1)
- **Retinosquisis congénita** Alteración genética degenerativa de la capa de fibras ópticas se separa de la capa ganglionar, formando lesiones ovales o redondas. Aparece en la pubertad y puede haber afección visual por una maculopatía con aspecto de rueda de bicicleta, debido a espacios quísticos con este patrón

ALTERACIONES EN LA DIFERENCIACIÓN DE LA MÁCULA

- **Melanosis:** Se forma mayor cantidad de pigmento que impide el paso de los rayos luminosos
- **Coloboma de la mácula:** Producido por la formación de vasos cilioretinianos que se reabsorben

ALTERACIONES EN LOS FOTORRECEPTORES

- **Daltonismo** Afecta a los conos (rojos, verdes o azules), sólo a los de un color o una combinación de éstos
- **Nictalopia** Ceguera nocturna por anomalía en la diferenciación de los bastones

ALTERACIONES POR PERSISTENCIA DEL ESPACIO INTRARRETINIANO

- **Desprendimiento congénito de la retina**, cursa frecuentemente con microftalmos
- **Quistes retinianos**, zonas pequeñas donde el epitelio pigmentario y la retina neurosensorial, no están en contacto (8)

FISURA COROIDEA Y VASOS HALOIDEOS

La invaginación de la vesícula óptica es excéntrica, por lo que se origina una depresión longitudinal en el cuadrante nasal inferior de la misma y del pedículo óptico, llamada **fisura coroidea**, por la que penetra a la copa óptica mesénquima vascular, el cual formará los vasos sanguíneos, **arteria y vena hialoideas**, estos vasos transitan hacia la pared inferior de la cúpula óptica, dirigiéndose hacia el mesénquima de la misma y hacia la pared posterior de la vesícula cristalínica. El **cierre de la fisura coroidea** se inicia a los 11 mm, antes de la formación, en la retina de la membrana limitante interna, ya que ésta impediría su cierre. Primero se cierra en el ecuador y avanza hacia los polos anterior y posterior, dejando un ojal por el que pase la arteria hialoidea.

La arteria hialoidea es una rama de la arteria oftálmica que proviene de la carótida interna, sus esbozos son reticulares y la vena constituye su vía de retorno. Al avanzar el desarrollo, los bordes de la fisura coroidea se aproximan, hasta fusionarse formando un pedúnculo cilíndrico con doble pared. La capa interna del **pedúnculo** desaparecen cuando penetran las fibras nerviosas procedentes de la retina, que conformarán al **nervio óptico**, que avanza hacia el cerebro. La capa externa forma los septos giales. La parte distal de los vasos hialoideos degenera la **retina**. La **arteria hialoidea** ubicada dentro del globo ocular desaparece al desprenderse de la arteria central de la retina a los **8.5 meses** de gestación, casi al nacimiento y persiste el canal de Cloquet que la contenía. La parte intraneural de la arteria hialoidea persistirá y formará la **arteria central de la retina** (5)

ALTERACIÓN EN LA FISURA COROIDEA

- **Retraso o falla en su cierre**, provoca el coloboma típico de la retina, la esclera, el nervio óptico y el iris (8)

ALTERACIONES POR PERSISTENCIA DE LA ARTERIA Y VASOS HIALOIDEOS

- **Septos retineales**, se forman por la tracción, que ejerce sobre la retina, la arteria hialoidea persistente
- **Pliegues retinianos**, se deben a la persistencia de algún vaso hialoideo adherido a la retina que la desprenden del epitelio pigmentario, esto provoca que la capa de fotorreceptores, de ambos lados del pliegue, se pongan en contacto en la base de éste, siendo un sitio frágil donde se puede desprender la retina. Cuando persisten varios vasos se forman pliegues múltiples típicos, en forma de una rosetas (8)

ALTERACIONES DEL NERVIÓ OPTICO

- **Agnesia** No se diferencian las fibras ópticas, por alteración de las células ganglionares
- **Hipoplasia** Frecuentemente se asocia a microftalmos, se debe a una deficiencia en la diferenciación de las células ganglionares y a la falla del cierre de la fisura coroidea
- **Gliosis** : producida por el desarrollo excesivo de las células gliales, derivadas de la capa externa del pedúnculo óptico
- **Coloboma del nervio óptico**, por falta de cierre de la fisura coroidea, produce diferentes grados de hipoplasia del nervio óptico (8)

ALTERACIONES DEL GLOBO OCULAR

- **Nanofthalmos**: Ojo pequeño pero funcional
- **Microftalmos**: Ojo pequeño disfuncional (8)

CRISTALINO

En el posencéfalo, las vesículas ópticas sintetizan evocadores que actúan sobre el **ectodermo superficial**, para que éste se engrose y se transforme en las **placodas ópticas**, estas **son el primer indicio de la formación del cristalino** al final de la **tercer semana** del desarrollo, entre 3 y 4 mm. Entre la placoda y la vesícula óptica se forman uniones celulares especializadas, que son prolongaciones citoplasmáticas derivadas de ambos tejidos y constituyen el **esbozo del vítreo primario**.

A los **4.5 mm** se invagina el centro de cada placoda óptica porque las uniones celulares ocasionan que el neuroectodermo de la copa óptica, al invaginarse, traccione al ectodermo superficial y forme la **foseta cristaliniana**, cuyo epitelio se diferenciará en dos capas

- 1 **Células epitriquiales** son las superficiales, aplanadas y equivalen a las de la piel
- 2 **Epitelio del esbozo cristaliniano** son las profundas, cuboidales

A los **7.5 mm**, finales de la cuarta semana, los bordes de la foseta cristaliniana se acercan como una jareta, para formar la **vesícula cristaliniana**, inicialmente unida al ectodermo superficial por un pedúnculo, que desaparece a los 9 mm, y la **vesícula cristaliniana** que queda dentro de la copa óptica. En tanto, se forma el tercer componente del vítreo primario, derivadas de las células ectomesenquimáticas que penetran a la copa óptica, entre ésta y el cristalino

A los **10 mm**, quinta semana, el cristalino sólo tiene una capa de células cúbicas epiteliales. Entre los 11 y 12 mm, fin de la quinta semana, las células de la pared posterior del epitelio del cristalino se alargan y avanzan hacia el epitelio anterior del cristalino formando el esbozo de los **prismas primarios**. Las células de la pared anterior permanecen sin cambios constituyendo el epitelio anterior del cristalino. **En la luz de la vesícula se encuentran las células epitriquiales.**

A los **13 mm**, sexta semana, el epitelio se secreta una matriz extracelular que formará la cápsula del cristalino llamada **cristaloides**, que aísla al cristalino del vítreo primario y cesa su participación en la formación de éste. Los **prismas primarios** van ocupando la luz de la vesícula del cristalino hasta transformarla en una esfera sólida y **desaparecen las células epitriquiales** a los **16 mm (fin de la sexta semana)**. El núcleo embrionario del cristalino está formado por los prismas primarios que son nucleados y al **tercer mes** de gestación pierden sus núcleos volviéndose transparentes, al mismo tiempo que se ponen en contacto con los **prismas secundarios** que empiezan a formarse a los 26 mm y se desarrolla a sus dos extremos: uno anterior que crece entre los prismas primarios y el epitelio anterior, y uno posterior que crece entre los prismas primarios y la cápsula posterior rodeando al núcleo y uniéndose a nivel de las **suturas**, que son los sitios en donde se ponen en contacto los extremos de los prismas. La **sutura posterior** inicia su diferenciación a los **32 mm** y la **sutura anterior** a los **35 mm**. La posterior se forma primero debido a que existe menor resistencia entre los prismas primarios y la cápsula que la que existe entre los prismas primarios y el epitelio anterior. Las suturas tienen forma de Y o **estrella de tres picos** al **tercer mes**, siendo

erecta la anterior e invertida la posterior, y de **estrella de cuatro picos** después del **cuarto mes**. Al inicio del **quinto mes** la estrella de cuatro picos tiene ramificaciones en la periferia. No todos los prismas secundarios llegan al mismo tiempo a las suturas, pero los que se forman de manera simultánea son de la misma longitud. La proliferación de estos prismas a nivel de la zona de crecimiento ecuatorial provocan un cambio en la forma del cristalino de esférico a ovalado (mayor en su diámetro ecuatorial que en el anteroposterior). Los prismas que aún no llegan a las suturas son inmaduros y hacen que el cristalino adopte la forma de lente biconvexa. Los prismas secundarios son hexagonales y hacia la periferia su grosor disminuye. Los más jóvenes están en la periferia y conforme maduran forman capas completas y **pierden sus núcleos**.

Las proteínas del cristalino son transparentes y de tres tipos: la cristalina alfa, la beta y la gamma. El **epitelio anterior** se conserva cuboide y tiene uniones intercelulares que se mantienen cerradas cuando los niveles de calcio son normales, cuando disminuye éstas se relajan y dejan pasar sustancias que opacifican los prismas. Algunas enfermedades sistémicas alteran al epitelio anterior del cristalino ocasionando cataratas como la zonular, que se debe a **hipoparatiroidismo** (5).

ALTERACIONES DEL CRISTALINO

- **Afaquia**: Ausencia del cristalino. **Primaria**: No se diferencia el cristalino y la córnea no es transparente. **Secundaria**: Existe microfaquia severa y la córnea es transparente.
- **Catarata axial fusiforme**: Se retrasa la separación del cristalino, del ectodermo superficial, los prismas primarios llegan a la superficie, se proyectan hacia la cavidad amniótica, y al contacto con el líquido amniótico se opacifican. Esta catarata se localiza en el eje óptico, lo cual impide que la mácula se desarrolle correctamente.
- **Catarata por reduplicación, polar o piramidal anterior**: El epitelio anterior prolifera y se opacifica. En algunos casos no se opacifica, pero produce un astigmatismo cristalino severo. La catarata también puede formarse por la presencia de restos de la membrana pupilar, con vasos sanguíneos, sobre los que se deposita calcio.
- **Catarata nuclear**: Se desarrollan cuando los prismas primarios no se transparentan, porque los núcleos no desaparecen o los altera una infección.
- **Catarata disciforme**: Los prismas primarios no se diferencian, pero los secundarios sí. El núcleo embrionario no existe y el cristalino es como una rosquita. Tiene una forma anómala, la zona central es opaca y no funciona como una lente.
- **Catarata coraliforme**: El epitelio anterior se queda adherido a los prismas primarios y esto impide la formación de la sutura anterior. Porque los prismas secundarios no pueden interponerse entre el epitelio anterior y los prismas primarios, por lo cual los prismas secundarios se doblan sobre sí mismos y se opacifican.

- **Catarata zonular, lamelar o membranosa.** El epitelio anterior necesita una concentración mínima de calcio de 10^{-9} para que se mantengan cerradas y firmes las uniones celulares, si la concentración baja, las uniones se relajan y los prismas secundarios se opacifican. Generalmente se produce por problemas endocrinos de la paratiroides, con deficiencia de hormona paratiroidea y alteraciones en el metabolismo del calcio. Los hijos de madres desnutridas, con niveles de calcio sérico bajos, también son propensos a desarrollar este tipo de catarata.
- **Catarata sutural** Se opacifica el extremo de los prismas secundarios. Está relacionado con problemas metabólicos.
- **Catarata piramidal o polar posterior** Los vasos sanguíneos de la parte posterior de la túnica vasculosa lenticis se quedan adheridos a la cápsula y depositan calcio, opacándola.
- **Catarata axial de Vogt** Se produce por persistencia de las células epitríquiales, que normalmente deben desaparecer en la 6ª semana. A pesar de consistir en opacidades pequeñas, interfieren en el desarrollo macular por ser axiales.
- **Lentiglobo y Lenticono** La cápsula posterior es muy delgada y los prismas secundarios se hernian. Si la forma es redondeada se llama lentiglobo y si es piramidal se denomina lenticono. A veces la cápsula es traccionada por la arteria hialoidea y/o vasos hialoideos. El astigmatismo es de origen cristalino y es alto. En ocasiones se opacifican los prismas.
- **Mancha de Mittendorf** Es una opacidad localizada en la cápsula posterior, en la zona nasal inferior y que corresponde al lugar donde estuvo anclada la arteria hialoidea.
- **Coloboma verdadero del cristalino** Se produce porque los vasos cápsulopupilares persisten o tienen paredes muy resistentes que impiden el crecimiento normal del cristalino. Alterando su forma.
- **Pseudocoloboma del cristalino** Falta una parte de la zónula (ausencia parcial) y debido a ello no existe tracción en esa región del cristalino, alterándose la forma del cristalino, como si tuviese un coloboma.
- **Umbilicación del cristalino** El extremo de algunos prismas secundarios no llega hasta las suturas y se quedan separados, dejando una depresión, que provoca que la superficie sea irregular. Generalmente se afecta una sutura, aunque pueden ser las dos.
- **Esferofaquia: con microfaquia** Se detiene la formación de los prismas secundarios, y los que al madurar llegan de un extremo al otro del cristalino, que en consecuencia permanece pequeño y esférico (8).

VÍTREO

El vítreo se desarrolla en tres etapas

Primera: De los 4.5 hasta antes de lo 13 mm, la cavidad de la copa óptica está ocupada por el **vítreo primario vascularizado**. La sintetizan tres estructuras oculares, el cristalino, el neuroectodermo de la retina y el tejido ectomesenquimático con vasos hialoideos, que entran por la fisura coroidea

Segunda: De los 13 hasta antes de los 65mm. Al iniciar esta etapa aparece la cristaloides que impedirá que el cristalino siga sintetizando vítreo primario, a los 48 mm empiezan a reabsorberse los vasos hialoideos propios, esto hace que se forme el **vítreo secundario avascular**, derivado exclusivamente del **neuroectodermo de la retina**, que seguirá presente hasta la etapa adulta

Tercera: Desde los 65 mm hasta el periodo postnatal: Se inicia al diferenciarse las **fibras de la zónula, también llamadas vítreo terciario**, que atraviesan el vítreo secundario que incluye el **fascículo ístmico**, el cual cuando se reabsorbe origina la futura cámara posterior, que es ocupada por el humor acuoso Durante ésta etapa, el vítreo primario queda confinado en el **canal de Cloquet**, que atraviesa longitudinalmente la cámara vítrea y contiene a la arteria hialoidea Esta se reabsorbe a las 38 semanas, mientras que el canal de Cloquet persiste en la vida posnatal (5)

ANOMALÍAS DEL VÍTREO

- **Persistencia del vítreo primario hiperplásico:** Vítreo con vasos sanguíneos y células ectomesenquimáticas hiperplásicas, suele presentarse en el microftalmus
- **Pliegues, septos y rosetas retinianas:** Los pliegues ocurren debido a que algunos vasos hialoideos persisten adheridos a la retina y la traccionan, provocando un desprendimiento de la retina Los septos tienen la forma de “tienda de campaña“ Las rosetas son pliegues retinianos múltiples Estas alteraciones impiden el desarrollo del vítreo secundario en estos sitios
- **Persistencia del fascículo ístmico,** puede causar desprendimientos gigantes de retina
- **Retinopatía del recién nacido también llamada fibroplasia retroental,** posterior a una excesiva aplicación de oxígeno en el periodo neonatal, ocurre una hiperoxia con posterior hipoxia, lo cual provoca neoformación de vasos retinianos que invaden el vítreo (8)

CORNEA

El **epitelio corneal** se origina del ectodermo superficial, de donde se separa la vesícula óptica. El **estroma** y el **endotelio** son de origen ectomesenquimático, derivados de las células que se desprenden de las crestas neurales (3,4)

A los **10 mm**, el ectomesénquima penetra entre el ectodermo superficial y la vesícula cristaliniiana y no existe la cámara anterior. A los **12 mm** se diferencian las **células endoteliales** derivadas del ectomesénquima y por detrás de éstas, se forman espacios que corresponden al **esbozo de la cámara anterior**, que está presente a los **20 mm**. Empieza a penetrar el ectomesénquima entre el epitelio y el endotelio corneales en sentido radial, alcanzando el centro a los **25 mm**. A los **48 mm** se inicia la diferenciación del **estroma** a partir del ectomesénquima. Este proceso se inicia cerca del endotelio y continúa hacia la superficie del esbozo corneal. El endotelio participa en la síntesis de la **membrana de Descemet**, en el sitio de contacto entre la sustancia propia del estroma y el endotelio. Esta membrana inicia su formación a la décima semana **49 mm** y se reconoce perfectamente a los **76 mm**. La membrana de Bowman aparece a los **103 mm**.

Antes del **cuarto mes** la **curvatura de la córnea** es igual a la de la esclera y a partir del cuarto mes aumenta a la formación de fibras colágenas a nivel de la periferia del espón escleral y en la unión córneoescleral. La sustancia propia también aumenta el número y longitud de sus fibras, siendo más numerosas en la parte profunda del estroma que en la superficial. Originalmente las fibras de la córnea y de la esclera son transparentes, al igual que otros tejidos embrionarios. Al diferenciarse la córnea se desarrolla un patrón de distribución de las fibras, regular. En la esclera es irregular, lo que opacifica sus tejidos, esta diferenciación es más pronunciada alrededor de las **14 semanas**. La **transparencia de la córnea** se debe principalmente a que los fibroblastos depositan capas de fibras, orientadas en tres sentidos diferentes, que al interseptarse forman hexágonos regulares, que permiten el paso de la luz sin interferencia, ya que el endotelio funciona como una bomba por medio de los iones de bicarbonato para evitar el edema del estroma.

A los dos meses las **fibras nerviosas** se desarrollan en el margen de la córnea, al **tercer mes** las penetran en la sustancia propia, al **cuarto mes** alcanzan la membrana de Bowman y del **sexto al noveno mes** adquieren su distribución definitiva. Al **nacimiento**, la córnea es más celular que la adulta, porque aún no se ha formado todas las fibras del estroma y a esto se debe su coloración ligeramente azulosa (5)

ANOMALIAS DE LA CORNEA

- **Agnesia.** En este trastorno, la córnea conserva la estructura y la curvatura de la esclera, se asocia con microftalmos y con agnesia de los párpados, que trae como consecuencia un criptoftalmos, en el que la piel de la frente se continua con la de las mejillas

- **Opacidades.** Las congénitas pueden formarse por un trastorno en la diferenciación del endotelio y de la membrana de Descemet o de la sustancia propia que forma hexágonos irregulares, así como por contacto del endotelio con proteínas cristalinas, sinequias con el iris o con restos de la membrana pupilar. Otras causas son las infecciones o traumatismos perinatales. Las adquiridas en la vida posnatal aparecen a diferentes edades como procesos degenerativos.
- **Embriotoxon o arco juvenil.** Opacidad perilímbica que involucra las capas superficiales. Pueden presentarse en el feto y en el recién nacido, debido a que no se completa la diferenciación de la capa superficial de la córnea, cerca de la unión corneoescleral.
- **Embriotoxon posterior.** Defecto en la diferenciación del tejido postendotelial, del que se origina el trabéculo, que en lugar de reabsorberse ocupa parte del ángulo o de la cámara anterior. Se presenta una opacidad anular de la córnea con anomalías en el iris. También se ha asociado con alteraciones del trabéculo y glaucoma.
- **Megalocórnea.** Trastorno bilateral, caracterizado por una córnea grande, transparente, con un diámetro de 13 a 18 mm. Se puede asociar con hipermetropía, el desarrollo de glaucoma y con arco juvenil.
- **Microcórnea.** Los diámetros corneales son pequeños, de 11 mm o menores. Un 20 % de los casos desarrollan glaucoma, existe un remanente de tejido ectomesenquimático en el ángulo. El resto de las estructuras oculares son de tamaño normal. Se debe a una diferenciación precoz de las fibras de la unión corneoescleral o del espón de esclera.
- **Queratocono.** Proceso degenerativo con adelgazamiento central de la córnea, es progresivo y comienza en el adulto joven.
- **Estafiloma anterior.** Esta condición es inflamatoria, por una infección prenatal o al nacimiento. Se atribuye también a un factor de falla en la diferenciación del endotelio y la sustancia propia de la córnea y del iris. La córnea protruye entre los párpados, a veces no hay cámara anterior y el iris está adherido a la córnea, por lo que se desarrolla glaucoma.
- **Melanosis corneal.** Existen células pigmentadas en la sustancia propia o en el epitelio, cerca del limbo. En general se asocia a melanosis conjuntival, son más frecuentes en razas pigmentadas.
- **Dermoide corneal congénito.** Tumor de la córnea compuesto por tejido mesodérmico (fibroso y grasa), cubierto por ectodermo piel y sus anexos (folículos pilosos, glándulas sudoríparas y sebáceas). En su forma **leve** son pequeños e involucran sólo la superficie de la córnea. Se localizan en el limbo, su forma **moderada** es un pseudoestafiloma, la córnea está constituida por tejido fibrograsoso, cubierto de piel y pelo, hay cámara anterior e iris. En su forma **severa**, el tumor reemplaza a las estructuras corneales, ocupa la cámara anterior y el iris (8).

UNION CORNEOESCLERAL Y ANGULO DE LA CAMARA ANTERIOR

La **cámara anterior**, que está presentada a los 20 mm, es poco amplia y el futuro **ángulo** está ocupado por **tejido ectomesenquimático** que se continúa con el de la raíz del iris, que también origina la membrana pupilar (5)

PARS CILIAR

A los **9 mm, quinta semana, el borde de la copa óptica** localizado a nivel del ecuador del cristalino, crece sobre éste y lo incluye en el ojo. De éste borde cupular derivan la **pars irídica y la pars ciliar**.

A los **48 mm, décima semana**, se pliega la capa interna no pigmentada del borde de la copa y forma aproximadamente 70 a 75 esbozos de los **procesos ciliares**. A los **65 mm** también se pliega la capa externa pigmentada y en el centro penetra el ectomesénquima vascular. De los valles de los procesos ciliares, el epitelio interno forma el **esbozo de la zónula**, que son prolongaciones citoplásmicas que se dirigen hacia el cristalino. Al **cuarto mes** estos procesos se ponen en contacto con la cápsula del mismo y la **zónula** se une a ésta, en forma semejante a una **pata de gallo**.

A los **65 mm, 12 semanas**, el **conducto de Schlemm**, se observa como un esbozo reticular que forma parte del plexo escleral profundo. Al **cuarto mes** se ensancha el conducto al formarse las fibras del espolón escleral y de la unión córneoescleral, que bloquean parcialmente el drenaje del conducto primitivo, localizado en el fondo del ángulo. Al **quinto mes**, el trabéculo está mejor organizado, se profundiza el ángulo y el conducto se coloca sobre éste, simultáneamente se inicia la secreción del **humor acuoso**, que llena la cámara posterior, lentamente. Aunque la pupila está cerrada por una **membrana pupilar**. Al **séptimo mes** el conducto de Schlemm adquiere su posición definitiva, lo cual coincide con el aumento de producción de humor acuoso, el ángulo de filtración ya está formado, se desarrollan los vasos arteriales de los procesos ciliares y se reabsorbe la membrana pupilar.

El esbozo del músculo ciliar se diferencia a partir del **ectomesénquima** ubicado en el ángulo de la cámara anterior. Las primeras fibras que aparecen son las meridionales y el músculo en su base dirigida hacia el futuro ángulo, donde se organiza el tejido que formará el trabéculo. Al **quinto mes** la diferenciación es mayor, por lo que el ángulo se profundiza y cambia la forma del músculo ciliar, que ahora tendrá el vértice dirigido hacia el espolón escleral del ángulo. A los **cinco meses y medio** sus fibras longitudinales, más profundas, cambian de orientación y al inicio del **sexto mes** crecen en sentido circular. Las fibras meridionales concluyen su diferenciación a los **siete meses** y las circulares lo hacen alrededor de los **ocho años postnatales**. Parte del tejido que ocupa el futuro ángulo, durante la diferenciación del trabéculo, se reabsorbe por apoptosis o muerte celular programada (5).

ANOMALÍAS DE LA PARS CILIAR:

- **Agenesia del cuerpo ciliar**, Se acompaña de aniridia, luxación del cristalino y catarata. La agenesia del cuerpo ciliar ocasiona una luxación del cristalino debido a la ausencia de la zónula. Se asocia con glaucoma.
- **Luxación del cristalino**, es secundaria a la agenesia de la zónula o a la formación de una zónula enlongada o flácida. El síndrome de Marfan y de Ehlers Danlos presentan esta anomalía.
- **Agenesia parcial de la zónula**, origina un pseudocoloboma del cristalino por falta de una parte de la zónula. En este sitio no hay tracción de la cápsula del cristalino.
- **Subluxación del cristalino**, se debe a que los procesos ciliares permanecen adheridos a la cristaloides en una zona y se enlongan en el lado contrario.
- **Hipoplasia del cuerpo ciliar**, coexiste con una luxación del cristalino y posteriormente desarrollo de glaucoma.
- **Fascículo ístmico muy denso**, los procesos ciliares no pueden atravesarlo y causa desprendimiento gigante de retina (8).

IRIS

La **pars irídica** empieza a diferenciarse a los **65 mm, al final del tercer mes** Tiene dos orígenes 1 **Ectomesenquimático** 2 **Neuroectodérmico**

Se origina del borde de la copa óptica que crece sobre el cristalino Primero se forma el **estroma del iris** a partir del ectomesénquima y éste sirve como directriz para las células neuroectodérmicas que formarán el **epitelio anterior** del iris que es **pigmentado**, que se continúa con el epitelio pigmentario del proceso ciliar y de la retina A finales del **tercer mes**, 65 mm, en el borde de la copa óptica, las células del epitelio anterior forman microfilamentos de actina y miosina que integrarán el futuro esfínter pupilar

Al **cuarto mes** del epitelio anterior del iris empieza segregarse fibras derivadas del neuroectodermo, que forman el **esbozo del esfínter pupilar**, que después es cubierto por una capa de ectomesénquima **Al quinto mes** se forma el **espolón de Michel**, que es un pliegue del epitelio anterior del iris, que actúa como una señal química que marca el límite periférico del esfínter y el inicio de la formación del músculo dilatador de la pupila

Al **sexto mes** se diferencia el dilatador de la pupila, a partir de las células del epitelio anterior del iris cuya región apical sintetiza proteínas contráctiles que van proyectándose dentro de prolongaciones citoplásmicas, que penetran entre el espolón de Michel en sentido radial

Al **séptimo mes** el esfínter de la pupila está bien diferenciado, desaparece la membrana pupilar y se completa la pigmentación del epitelio posterior del iris que avanza del borde a la raíz El color del iris depende del grosor del estroma de la cantidad de melanocitos del epitelio y del trayecto de los vasos

Las **células neuroepiteliales** mejor llamadas neuromioepiteliales del dilatador, están constituidas por lengüetas que se proyectan radialmente desde la parte apical de las células, en los 360 grados del iris y se intercalan con las fibras del esfínter pupilar Estas células tienen una parte contractil que al retraerse dilata la pupila y otra basal que contiene melanosomas

Al noveno mes, el dilatador del iris completa su diferenciación

El **seno marginal** es un remanente del espacio intraretiniano, localizado en el borde de la copa óptica y es importante porque las células localizadas sobre éste, son el centro de crecimiento del iris El seno alcanza su mayor diámetro al quinto mes y al séptimo desaparece, se ponen en contacto las dos capas del iris y cesa el crecimiento (5,10)

ALTERACIONES DEL IRIS:

- **Aniridia o agenesia del iris:** Ocurre por falta de diferenciación del borde de la copa óptica o por un cierre prematuro del seno marginal. Se puede asociar con agenesia del cuerpo ciliar y luxación del cristalino.
- **Hipoplasia del iris:** Se debe a la diferenciación incompleta del borde de la copa óptica o a un cierre precoz del seno marginal. Puede haber una pequeña porción de esfínter y no diferenciarse el dilatador. El cuerpo ciliar está bien desarrollado, pero el trabéculo no. Da la impresión de ser una midriasis congénita. Puede existir un ectropion uvea por tracción del estroma del iris.
- **Hipoplasia del dilatador de la pupila:** Se debe a un retraso en la formación del espolón de Michel o al cierre precoz del seno marginal.
- **Hipoplasia del esfínter pupilar:** Ocurre por un desarrollo precoz del espolón de Michel. El esfínter es pequeño y el dilatador está más grande, lo que da por resultado una dilatación pupilar o midriasis congénita.
- **Microcoria o miosis congénita:** Se debe al cierre tardío del seno marginal, puede haber sinequias pupilares, lo que conlleva a un bloqueo pupilar y a un glaucoma.
- **Coloboma del iris:** El **típico** se debe a la falta de cierre de la fisura coroidea y puede coincidir con un coloboma de la retina, se localiza en el cuadrante nasal inferior. Existen también colobomas parciales que no afectan todo el diámetro del iris. El **atípico** se presenta por la persistencia de vasos capsulopupilares y se localiza en cualquier cuadrante.
- **Corectopia:** Pupila fuera del sitio normal por un cierre asimétrico del seno marginal o una asimetría en la formación del espolón de Michel.
- **Policoria típica verdadera:** Al cerrarse un coloboma del iris puede formarse otra pupila, esto ocurre porque la fisura coroidea se cierra sólo en el borde. La **policoria falsa** es por dehiscencia o diastasia de las fibras del estroma del iris.
- **Policoria verdadera atípica:** No se ubica en el cuadrante nasal inferior y es por persistencia de algún vaso que sólo permite que se cierre el borde pupilar.
- **Quistes en el iris,** por persistencia de pequeños restos del seno marginal en el borde del iris.
- **Pupila oval o en rendija,** es por vasos sanguíneos que jalan la pupila en dos direcciones.
- **Albinismo:** Ocurre porque los melanocitos, derivados de las crestas neurales, no sintetizan melanina debido a la falta de tirosinasa (8,10).

ESCLERA

La diferenciación de la **esclera** se debe a una condensación del mesodermo que rodea a la copa óptica. En etapas tempranas, a los **18 mm** no se distinguen capas en este mesodermo. A los **19 mm** las células tienden a disponerse paralelas a las paredes de la copa óptica e inician la condensación en los sitios de inserción de los músculos extrínsecos y en la cercanía del ángulo de la cámara anterior, en donde se forman fibras colágenas opacificadas. El resto de la parte anterior de la esclera hasta nivel del ecuador donde no existe una línea de demarcación entre la coroides, la esclera y los tejidos orbitarios.

A los **35 mm** en el polo posterior aparece una condensación tenue de las fibras esclerales, que aumenta, a los **65 mm**, a nivel de la capa interna contigua a la coroides. Al **cuarto mes** se diferencia la parte posterior de la esclera y al **quinto mes** termina su desarrollo. Las fibras colágenas se distribuyen en arcos que van de la inserción de un músculo al otro, de la unión córneoescleral a estos y otras se distribuyen alrededor del nervio óptico. Al nacimiento la cantidad de fibras es menor que en el adulto y toma una coloración azulosa por transparentarse el pigmento de la lámina supracoroidea (5,8)

ANOMALIAS DE LA ESCLERA

- **Esclerótica cerulea:** Consiste en una translucidez anormal de una o varias zonas de la esclera, aunque su espesor este conservado. Se transparenta el color de la uvea. Esto se debe a una alteración en la síntesis de las fibras esclerales. Pueden asociarse con anomalías óseas y cardíacas.
- **Quistes congénitos esclerales:** En general son pequeños, únicos y poco visibles al nacimiento, pero incrementa su tamaño durante la vida posnatal, sin embargo en algunos casos, lo hacen con rapidez. Se localizan en la esclera cercana del limbo, tienen forma esférica, son traslúcidos y están llenos de líquido transparente. Histológicamente su pared está constituida por células epiteliales escamosas, semejantes a las de la conjuntiva.
- **Melanosis escleral:** Se debe a la presencia de melanocitos en las capas superficiales de la esclerótica. Es común en las razas pigmentadas. El tamaño es variable, cuando es muy extenso y la coloración es oscura puede transformarse en un melanoma, que pone en peligro la vida.
- **Ectasia congénita escleral posterior:** La esclera es débil, por deficiencia en la condensación de la porción posterior de las fibras esclerales. Se asocia a colobomas o estafilomas posteriores y a una miopía secundaria.
- **Coloboma congénito del limbo escleral.** Se debe a la formación de una fisura a nivel del limbo escleral, esto induce a una protusión de la coroides. Puede repararse quirúrgicamente (8,10).

VASOS SANGUÍNEOS

SISTEMA ARTERIAL

Rodeando la vesícula óptica hay **tejido ectomesenquimático**, que empieza a penetrar por los bordes de la copa óptica y por la fisura coroidea, a partir de los **4.5 mm, fin de la tercer semana**. Este tejido origina los primeros vasos alrededor de la copa óptica, son los de la **futura coriocapilar**, tiene forma **reticular**, son indiferenciados, con una pared endotelial

En esta etapa el funcionamiento del corazón hace que los vasos sanguíneos se diferencien en **arterias y venas**. Poco a poco se van haciendo más grandes, de estos se formará los **vasos ciliares** y el esbozo de la **arteria hialoidea**, que penetra por la fisura coroidea

La arteria hialoidea se ramifica en el vítreo primario formando los **vasos hialoideos propios**, por detrás del cristalino integra la **parte posterior de la túnica vasculosa lentis** y a nivel del ecuador se dispone como una empalizada que es la parte **cápsulopupilar**

A los 10 mm, alrededor del borde de la copa óptica, se forma el **vaso anular** indiferenciado, que rodea al ecuador del cristalino y pone en contacto la parte cápsulopupilar de la túnica vasculosa lentis con los vasos coriocapilares

A los 17 mm a partir del vaso anular se forma la **parte anterior de la túnica vasculosa lentis**, constituida por arcadas ciegas que cubren la mayor parte de la superficie anterior del cristalino. Al principio son indiferenciadas y se vuelven arteriales cuando se forma el círculo arterial mayor del iris, con el que se relacionan y dejan de depender del vaso anular

A los 16 mm, mientras se diferencian los vasos hialoideos, se originan en el exterior de la copa óptica, **a partir de la arteria oftálmica** dos **vasos ciliares**: uno nasal y otro temporal. El nasal se denomina **arteria ciliar larga nasal** y el temporal, **arteria ciliar común**. **A los 18 mm** se anastomosan estas dos arterias ciliares por medio de un vaso derivado de la ciliar común. El tramo proximal de la ciliar larga nasal se reabsorbe y de este se originan las dos arterias ciliares, la nasal y la temporal. Las dos ciliares largas llegan al borde de la copa óptica y se ramifican colocándose en sentido paralelo al vaso anular, procedente de la arteria hialoidea

A los 25 mm estos vasos se anastomosan en el borde de la copa óptica y forman el esbozo del **círculo arterial mayor del iris**, paralelo al vaso anular, cuyas arcadas se unen al círculo arterial. Las primeras arcadas son muy largas y se sitúan a nivel del futuro estroma del iris y de éstas se diferencian, sobre la membrana pupilar otras arcadas secundarias, terciarias y cuaternarias, sin llegar al centro de la pupila que es avascular

A la misma edad, a partir de las ciliares largas, se inicia la formación de las **arterias ciliares cortas** posteriores y éstas al **cuarto mes** originan la zona de **grandes vasos de la coroides**.

Antes de los **48 mm**, los vasos intraoculares y los de la túnica son abundantes y están bien desarrollados. A partir de los **48 mm** se inicia la reabsorción de los vasos hialoideos propios, de la parte posterior y de los cápsulopupilares de la túnica. La desaparición de estos vasos termina a los **8.5 meses**. La parte intraneural de la arteria hialoidea se conserva como la **arteria central de la retina**, que se anastomosa con las venas centrales diferenciadas "in situ". La arteria y las venas centrales forman arcadas que avanzan radialmente hacia la retina y llegan a la ora serrata al 7º mes fetal.

Al séptimo mes se anastomosan las arcadas primarias entre sí y con los vasos venosos del iris y originan el **círculo menor del iris**, que por lo tanto es arteriovenoso. Al desviarse la circulación por esta vía, se reabsorben las arcadas del segundo al cuarto orden y **desaparece la membrana pupilar** (5).

SISTEMA VENOSO

A los **13 mm**, se desarrollan dos **plexos venosos**: uno **supraorbitario** y otro **infraorbitario**, hacia la parte profunda se anastomosan con la red coriocapilar y hacia atrás forman la **vena oftálmica**, siendo esta anastomosis cercana al nervio óptico.

A los **18 mm** el plexo supraorbitario se diferencia en la vena oftálmica superior y el plexo infraorbitario se convierte en la vena oftálmica inferior, ambos drenan en la vena oftálmica interna. Los restos de ambos plexos forman los **vasos vorticosos**, que drenan la sangre de la zona de grandes vasos de la coroides.

La **lámina supracoroidea** o fusca es la última que se diferencia en la coroides y lo hace al quinto mes, cuando los melanocitos que derivan de las crestas neurales sintetizan pigmento (5).

ALTERACIONES DE LOS VASOS SANGUINEOS

- **Persistencia de restos de la arteria hialoidea**
- **Persistencia de la membrana pupilar**

MÚSCULOS EXTRAOCULARES

Los músculos extrínsecos del ojo se originan a partir de **mioblastos** que rodean la copa óptica, derivados de las **somitómeras esféricas**, estructuras mesodérmicas a las que migran células de las crestas neurales

A los **7 mm, quinta semana**, de las somitómeras esféricas, que son **siete pares**, cuatro de estas empiezan a migrar alrededor de la vesícula óptica tejido ocular y forman un cono, con el ápice dirigido hacia el nervio óptico y la base hacia el ecuador del ojo en desarrollo

Los **mioblastos** se alargan disponiéndose en sentido paralelo y se fusionan entre sí formando el cono muscular. Estas células son multinucleadas, desarrollan miofibrillas en su citoplasma y sus núcleos se colocan en la periferia

Cada célula muscular establece contacto con el botón terminal de una **fibra nerviosa motora**, formando la unión mioneural y se rodea por terminaciones nerviosas sensitivas que informarán al cerebro sobre la posición de los ojos

A los **21 mm, séptima semana** el cono muscular se van separando de su inserción al origen, por lo que se individualizan los esbozos de cada músculo extraocular (rectos y oblicuos)

Del **primero y segundo par de somitómeras** derivan los músculos rectos interno, superior e inferior, el oblicuo inferior y el elevador del párpado, siendo inervados por el **III par craneal**, que está presente a la **quinta semana del desarrollo**

Del **tercer par de somitómeras** se origina el oblicuo superior de cada ojo, inervado por el **IV par craneal**, entre la **sexta y séptima semana**

Del **quinto par de somitómeras** se forma el recto externo de ambos ojos y a la **octava semana** es inervado por el **VI par craneal**

A los **60 mm, semana** se inicia la separación del músculo elevador del párpado superior a partir del recto superior y después de atravesar al orbicular de los párpados se inserta en la piel, durante el cuarto mes (5,10)

ANOMALÍAS DE LOS MÚSCULOS EXTRAOCULARES

- **Anomalías de inserción:** posición anómala de la inserción por desplazamiento de la misma
- **Anomalías de inervación:** se asocia con una disfunción e hipoplasia del músculo afectado
- **Hiperplasia o hipoplasia simple:** producen estrabismo y pueden ocasionar una **fovealización** de otra parte de la mácula distinta a la normal
- **Ptoxis palpebral congénita:** puede ser secundaria a una hipoplasia del músculo elevador del párpado o a un defecto inervacional del tercer par craneal (8,10)

PÁRPADOS

Los esbozos de los párpados aparecen como **pliegues ectodérmicos** con **ectomesénquima** en su interior, que crecen sobre la superficie anterior del globo ocular. Son originados de la parte anterior del **proceso frontonasal** y del **proceso maxilar** respectivamente separados. A la vez derivados del mesodermo somático o paraxial de las somítómeras, que penetran en el primero y segundo arco branquial a la **sexta semana** siendo invadidas por células de las crestas neurales.

Entre los **16 y 17 mm** al **fin de la sexta** y principio de la séptima semana los párpados crecen y se aproximan el uno al otro, siendo revestidos por un epitelio ectodérmico que integra la conjuntiva y forma los fondos de saco conjuntivales. **Los párpados se fusionan** progresivamente del canto interno al externo, a los **32 mm** principios de la **novena semana** y finalizan a los **37 mm** permaneciendo fusionados hasta el **final del quinto mes** o principios del sexto, en el que **nuevamente se abren**.

En el borde libre de ambos párpados se forman las glándulas tarsales y las pestañas. Alrededor del **tercer mes**, a los **37 mm**, mientras que los párpados están fusionados, se desarrollan las pestañas, primero las del párpado superior y a los **40 mm**, las del inferior. Al cuarto mes aparecen los esbozos de las **glándulas de Meibomio** y las **de Moll**. Al **final del cuarto mes**, **90 mm** las glándulas de Meibomio se ramifican y aparecen las **de Zeiss** simultáneamente empiezan a secretar la grasa de la película lagrimal, la cual evita que la córnea y la conjuntiva se dañen por los productos de desecho de la orina que circula en el líquido amniótico (5,10)

ANOMALÍAS DE LOS PÁRPADOS

- **Ablefaria:** Los párpados no se desarrollan y se produce un criptoftalmos, con la piel continua de la frente a las mejillas
- **Fisura palpebral corta:** Es típica de los hijos de madres alcohólicas. Da la impresión de que los párpados son pequeños
- **Sinblefaria:** El epitelio de la conjuntiva bulbar y tarsal se fusionan desaparece, el saco conjuntival en algunas áreas y si lo hace por completo hay un criptoftalmus con hendidura palpebral
- **Anquiblefaron:** Desaparece el epitelio de los bordes palpebrales del canto interno y se fusionan
- **Blefarofimosis:** Desaparece el epitelio de los bordes palpebrales del cantón externo y se fusionan
- **Fisura palpebral oblicua:** Ocurre en el síndrome de Down dando un aspecto mongólico (Genética Clínica Guizar)
- **Entropion:** Se desarrollan de manera excesiva las fibras marginales del orbicular del párpado inferior
- **Ectropion:** Es originado por un tarso muy corto que induce la eversión del párpado superior
- **Blefarocalasia:** No se inserta el elevador del párpado en la piel y no hay pliegue palpebral
- **Epiblefaron:** Debido a falta de inserción del orbicular del párpado inferior en la piel
- **Distriquiiasis:** Se forman dos hileras de pestañas y no hay glándulas de Meibomio
- **Hipertricosis:** Pestañas muy largas
- **Agnesia de pestañas:** Se presenta en la displasia mesodérmica anhidrótica
- **Epicanto,** pliegue de la piel en el canto interno del párpado superior, en algunos casos puede acompañar a los síndromes de Down y el de cri-du-chat (5,10,11)

CARA

Los primordios faciales ó **procesos ectomesenquimáticos** que originan la cara derivan de las somítómeras y de las células de las crestas neurales, que migran hacia la región frontal del extremo cefálico del disco embrionario para formar la cara, arriba y a los lados de la **membrana bucofaríngea**. Al flexionarse las vesículas cerebrales, el estomodeo o boca primitiva, tendrá como techo al proceso frontonasal, como piso la prominencia cardiaca y a los lados, las barras de ectomesénquima, denominados **arcos branquiales** entre estos arcos están los **surcos branquiales** que los separan y en la inferior están las bolsas faríngeas. El ectomesénquima de los arcos branquiales proviene del **cuarto y sexto par de somítómeras esféricas**, originadas del mesodermo paraxial y de las células de las crestas neurales que migran en su interior.

El ectomesénquima y el epitelio que cubren al prosencéfalo dan origen al **proceso frontonasal**, en el que se diferencian las placodas ópticas a los lados y las olfatorias o nasales al frente, éstas al invaginarse forman el esbozo de las fosas nasales en cuyos bordes se diferencian los **procesos nasales medios** y los **laterales**. Los nasales medios darán origen al cartílago cuadrado de la nariz, el filtrum del labio superior y la premaxila y los nasales laterales formarán los cornetes nasales inferiores las alas y las partes laterales de la nariz, **estos procesos**, al crecer **ocultan a los surcos nasolagrimal**, y **forman el conducto** del mismo nombre.

En el **proceso frontonasal** se diferencia una área frontal y otra triangular. Del **área frontal** derivan la frente, los arcos superciliares, la parte superointerna de la órbita y los párpados superiores, del **área triangular** se forman el dorso y el ápice de la nariz.

El **primer par de arcos branquiales** se bifurca y **origina los procesos maxilares** y los **mandibulares** que se unen en la línea media para formar la mandíbula y a los lados forman parte del pabellón auricular. Los **procesos maxilares** originan la maxila, el piso y la pared externa de las órbitas, los párpados inferiores y el paladar secundario.

El **segundo par de arcos branquiales** también participa en el desarrollo de la cara, originan los **músculos de la expresión facial**: los orbiculares de los párpados y de la boca, los músculos de los carrillos y la mayor parte de los pabellones auriculares.

El **primer surco branquial** persiste parcialmente para dar origen a los conductos auditivos externos.

Los procesos de la cara están separados por **surcos** y la mayor parte de éstos desaparecen por la **coadunación** del ectomesénquima, proceso de proliferación tisular hasta desaparecer una hendidura por debajo del ectodermo. Cuando falla esta coadunación, los procesos se separan después de haberse profundizado los surcos y se forman **fisuras** como el labio hendido. El **ácido retinóico induce anomalías faciales** debido a que altera la diferenciación de los primordios de los procesos faciales, incluso antes de que estos se formen y migren las crestas neurales a ellos (10).

ANOMALIAS DE LA CARA

Las alteraciones que resultan de la detención del desarrollo, falta de coadunación de las prominencias y los procesos, se denominan **hendiduras faciales**

- **Hendiduras oblicuas:** Por falta en la migración o diferenciación de las crestas neurales se originan fisuras orbitofaciales, que se extienden desde el labio superior hasta el borde interno de la orbita, al dejar abierto, el conducto nasolagrimal en la superficie de la cara. Cuando los procesos maxilares no se unen con las nasales medios, se origina un labio hendido
- **Hendiduras transversales:** También llamadas laterales, van de la boca al oído externo. Cuando son bilaterales, en los casos leves, originan una boca muy grande, trastorno denominado macrostomía y en los más severos la hendidura se prolonga hasta las orejas
- **Labio hendido:** Es el resultado de la falta de fusión de los procesos nasales medios con los maxilares. Puede asociarse con paladar hendido
- **Paladar hendido:** Ocurre por una falta de unión de los procesos palatinos laterales o de éstos con los palatinos medios (8,10)

GLÁNDULAS LAGRIMALES

Las glándulas lagrimales se desarrollan a partir de seis a doce **brotos macizos de ectodermo** del fondo del saco conjuntival superior aún abierto a los **25 mm**, **octava semana** del desarrollo. Estos brotes ectodérmicos crecen hacia el ectomesénquima circundante a los **60 mm** y adquieren una luz central a los **70 mm**, al tiempo que se diferencia la parte **glandular secretora** distal y los **conductos excretores** proximales. Estos se rodean por tejido conectivo que formará la cápsula de la glándula. Las **lágrimas** se secretan prenatalmente en una cantidad muy pequeña, y al cuarto mes posnatal aumenta su producción (5,10)

VÍAS LAGRIMALES

Todos los procesos que participan en la formación de la cara, al inicio están separadas por depresiones ectodérmicas o surcos de diferente profundidad. Los cuales pronto desaparecen debido a la proliferación del ectomesénquima subyacente.

Los **surcos nasolagrimal** se localizan entre los **procesos nasales laterales** y los **maxilares**, son invaginaciones cubiertas de ectodermo engrosado. Los procesos nasales laterales crecen sobre los maxilares y ocultan al epitelio engrosado y a los **16 mm**, forma

cordones macizos que se separan del epitelio que les dio origen y se hunden en el ectomesénquima subyacente quedando en el interior de la cara

Las células ectodérmicas de los cordones, inicialmente macizos, se vacuolizan a los 70 mm (3 meses) y por muerte celular programada se canalizan los **conductos lagrimales**. Se les complementa su **permeabilización** hasta los 9 meses, en el 25 % de los niños, y durante los primeros 6 meses de vida posnatal en el 75 % de los niños

Al adquirir una luz central, el cordón se convierte en un conducto nasolagrimal, cuyo extremo inferior desemboca en la fosa nasal, por debajo del cornete inferior y el extremo opuesto desarrolla una dilatación, el **saco lagrimal** al que drenan los canaliculos lagrimales que se originan de manera similar al conducto y son cubiertos por los párpados.(5)

ALTERACIONES DE LAS VÍAS Y GLANDULAS LAGRIMALES

- **Agenesia o atresia de vías lagrimales**, no se canalizan los conductos lagrimales
- **Fisura oblicua de la cara**, no se cubrió el conducto y por lo tanto queda abierto Suele asociarse con labio hendido
- **Fístulas**, zonas que no fueron cubiertas y dan la apariencia de agujeros
- **Quistes**, pueden originarse en los conductos lagrimales que se localizan entre dos tapones epiteliales persistentes
- **Quiste de glándulas lagrimales**, puede ser completo o parcial, no se produce la degeneración de las células centrales, formándose un quiste
- **Agenesia de glándula lagrimal**, se presenta en el síndrome de displasia ectodérmica anhidrótica (8,10)

CAMBIO DE POSICIÓN DE LOS OJOS

Las vesículas ópticas originalmente presentan una separación entre sí de 160° y los ganglios de Gasser están detrás de los ojos en posición subcutánea El tejido del primer arco branquial migra en sentido cefálico, entre la piel y el ganglio de Gasser, este se profundiza en el ectomesénquima obligando a los ojos a cambiar de posición y migrar al frente, con 120° de separación a los **16 mm** sexta semana Al mismo tiempo que se desarrolla la órbita y de los músculos masticadores, los ojos continúan migrando hacia el frente, con 72° de separación a los **39 a 40 mm**. La distancia interocular continúa reduciéndose lentamente y al **cuarto mes** los ojos llegan a su posición definitiva a 62° . (5,10)

ÓRBITA

La órbita inicia su desarrollo a los **16 mm**, al concluir este presenta **cuatro paredes**, cada una formada por dos a cuatro huesos craneales y faciales el **techo** por el ala menor del esfenoides y el hueso frontal, la pared **lateral** por el ala mayor del esfenoides y el hueso cigomático, el **suelo** por el hueso cigomático, el maxilar y el palatino, la pared **medial** por los huesos maxilar, lagrimal, etmoides y esfenoides (9)

El cráneo se clasifica en **Neurocráneo**: es la bóveda que contiene al cerebro y **viscerocráneo**: es el que está en contacto con la cara. Por la forma en que se osifican los huesos forman el **condrocráneo** el que lo hacen a partir del cartílago y el **desmocráneo**, que se osifican directamente de forma intramembranosa, derivada del mesodermo paraxial que rodea a las meninges, que por esta razón son las ectomeninges

Los **huesos del neurocráneo** que tienen origen condrocraneal son roca del temporal, etmoides, base y segmento proximal de las alas mayores y menores del esfenoides, base y escama del occipital. Los que tienen origen desmocraneal son parte distal de las alas mayores y menores del esfenoides, frontal y parietales, escama del temporal, parte interparietal del occipital

Los **huesos del viscerocráneo** con origen condrocraneal son cornetes nasales inferiores, cóndilos de la mandíbula, cartílago cuadrado de la nariz. Los de origen desmocraneal son maxila, mandíbula, nasales, lagrimales y vómer

Los esbozos de la órbita se adaptan a la forma del globo ocular y a la del nervio óptico, que les sirven de molde, por diferenciarse antes de que se inicie la condricación y la osificación. Cuando este proceso se altera por la función anormal de algunos genes o por la acción de un teratógeno, se presenta el cierre precoz de las suturas o de las fontanelas craneales, o se producen anomalías de los huesos orbitarios (5,10)

ALTERACIONES DEL GLOBO OCULAR Y DE LA ORBITA

- **Anoftalmos primario**: Existen párpados, pero no hay tejido ocular que estimule el desarrollo normal de la órbita por lo cual ésta es más pequeña de lo normal. No se diferencian las vesículas ópticas por una falta de inducción por parte de la notocorda o por una falta de respuesta en el neuroectodermo
- **Anoftalmos secundario**: Esta ausencia del globo ocular es debido a una falta en el desarrollo del cerebro anterior, por lo que existen numerosas anomalías cerebrales. Existe sólo un esbozo del órgano visual muy pequeño y no funcional
- **Microftalmos**: Ojo pequeño no funcional y de aspecto normal. Se debe a una interrupción en el desarrollo ocular en el periodo de la cuarta a la sexta semana, existen anomalías en todas las estructuras oculares

- **Nanofthalmos:** Ojo pequeño funcional, de aspecto normal. Es un tipo de microftalmos en el que el desarrollo ocular es lento por algún teratógeno que afectó entre la octava semana y el inicio del periodo fetal, existen anomalías oculares menores.
- **Ciclopía o sinoftalmos:** Los ojos se fusionan parcial o totalmente, formando un ojo medial encerrado en una sola órbita. Dependiendo del grado de severidad puede existir un hipotelorismo o sinoftalmos o una ciclopía. Suele acompañarse de arrínea o una nariz tubular (probosis) arriba o abajo del ojo anormal, o en ambas posiciones. Con frecuencia se acompaña de otros defectos craneoencefálicos graves incompatibles con la vida. Es un problema de organización e inducción de la notocorda. Al parecer este trastorno resulta de una supresión, en el desarrollo de la porción cefálica de la placa neural, con una falla en las estructuras cerebrales medias, se transmite con carácter hereditario recesivo (8).
- **Ojo quístico:** Es debido a una persistencia de la vesícula óptica, se acompaña de criptoftalmos y de ablefaria. El pedículo óptico está conectado con el tercer ventrículo por lo que existe una acumulación de líquido en el espacio intrarretiniano o un desarrollo de múltiples pliegues en la pared de la vesícula óptica. El ojo no es funcional.
- **Turricefalia:** Cráneo alargado con alteraciones de la órbita, la cual es menos profunda debido a hipoplasia del techo de la misma, causando proptosis ocular. Se presenta en el **síndrome de Apert**, que se caracteriza por acrocefalia, sindactilia e hipoplasia orbitaria (12).
- **Hipertelorismo:** Los ojos y las órbitas conservan una separación mayor de lo normal, presentan un desarrollo menor de la lámina perpendicular de etmoides o la presencia de un área triangular más amplia de lo normal. Este trastorno es debido a una hipoplasia del tejido del primer arco branquial que no contribuye a la migración frontal de los ojos, coexiste con un puente bajo de la nariz, micrognatia, implantación baja de pabellones auriculares y frecuentemente con estrabismo y sindactilia (12).

MALFORMACIONES OCULARES Y TERATOGENOS

GENERALIDADES

Durante los periodos de diferenciación rápida, los órganos y estructuras embrionarias son sensibles a agentes capaces de alterar el desarrollo, denominados **teratógenos**

Los teratógenos provocan del 1 al 7% de las malformaciones congénitas, cuando actúan en el **periodo crítico del desarrollo** en el que existe una mayor actividad en la división celular y por tanto una mayor susceptibilidad. El periodo de mayor sensibilidad a los teratógenos en el **sistema nervioso central**, es de la tercera a la 16ª semanas del desarrollo, la diferenciación encefálica se prolonga hasta la infancia pudiendo alterarse, en una menor proporción. El periodo crítico en la formación del **ojo** es de la 3ª a la 8ª semanas del desarrollo, en este se pueden producir malformaciones oculares, este riesgo disminuye de la novena a la 38ª semanas de la vida prenatal. Un teratógeno pueden afectar simultáneamente diferentes sistemas u órganos que se desarrollan al mismo tiempo, por ejemplo

Los **niveles elevados de radiaciones**, dependiendo de la dosis y de la susceptibilidad embrionaria o fetal, producen anomalías del sistema nervioso central, del esqueleto y de los ojos, esto ocurre cuando la madre se expone a ellos, entre la 4ª y la 16ª semana de la gestación

Los **fármacos y sustancias tóxicas** pueden causar alteraciones. El **alcohol**, ocasiona el síndrome alcohólico fetal, caracterizado por anomalías como talla baja, retraso mental, microcefalia, hendidura palpebral corta y anomalías articulares. La **difenilhidantoina** puede causar el desarrollo de pliegues epicánticos internos, ptosis palpebral, microcefalia, retardo mental, depresión del puente nasal e hipoplasia de falanges. El **ácido retinóico** o la **vitamina A**, a dosis elevadas causan anomalías faciales, paladar hendido, defectos del tubo neural y en el esqueleto

El **virus de la rubéola**, dependiendo de la edad gestacional, puede causar cataratas, sordera y malformaciones cardíacas, en algunos casos glaucoma, coriorretinitis, microftalmia y alteraciones del sistema nervioso central. El **virus del herpes** puede ocasionar microftalmía, displasia de la retina y microcefalia. El **citomegalovirus** provoca microftalmía, microcefalia, hidrocefalia y calcificaciones cerebrales

El **Toxoplasma gondi** puede producir microftalmía, coriorretinitis, retardo mental, hidrocefalia y calcificaciones cerebrales

Se sospecha que un agente determinado es teratógeno, cuando al exponerse a el, aparecen con frecuencia malformaciones, por encima de la tasa espontánea. En madres que tuvieron contacto con posibles teratógenos se puede realizar una investigación prospectiva y un diagnóstico prenatal. En los niños con malformaciones se realiza un estudio retrospectivo analizando los antecedentes de exposición materno-fetal a uno o varios teratógenos (2,3)

EXPERIMENTOS FARMACOLOGICOS EN ANIMALES

Aunque es importante la **experimentación en animales** preñados, los resultados tienen un valor limitado para predecir los efectos en el desarrollo del embrión humano. Estos experimentos sugieren que en el hombre pueden ocurrir efectos similares. Sin embargo, si dos o tres especies animales responden a un compuesto específico produciendo malformaciones, la probabilidad de que estos daños sucedan en el humano, es elevada.

El que un fármaco sea teratógeno en una o más especies animales es uno de los varios criterios para decidir si se utilizará este fármaco en la mujer embarazada, ya que una gran cantidad de éstos, producen malformaciones en animales cuando se administran a dosis terapéuticas habituales. Por lo tanto es importante considerar la dosis, las especies animales y las malformaciones producidas por los fármacos para establecer su **potencial teratogénico en el humano**.

Por estudios recientes del genoma humano se sabe que el 80% de los genes humanos son compartidos por el ratón, por lo cual el valor de la experimentación en esta especie animal se considera alto, por tener probabilidad de generar resultados extrapolables en una buena proporción al hombre (2,3)

FARMACOS, DROGAS Y SUSTANCIAS QUIMICAS, COMO TERATOGENOS

La mayoría de las mujeres embarazadas ingieren un promedio de cuatro fármacos además de los suplementos vitamínicos y un 40% de ellas lo hacen durante los periodos críticos del desarrollo embrionario. Se sabe que aproximadamente un 2% de las malformaciones son causadas por fármacos, drogas o sustancias químicas.

Pocos medicamentos han sido sometidos a estudios rigurosos para demostrar su acción teratogénica en el feto humano, por lo que su uso debe evitarse durante la gestación y en mujeres que desean concebir. De muchos fármacos se sospecha que poseen un potencial teratogénico, basados en escasos reportes bien documentados y en otros casos sólo se cuenta con datos dispersos.

Lo mejor es evitar cualquier tipo de medicación en las mujeres durante las primeras diez semanas de la gestación (ocho semanas del desarrollo), a menos que exista una razón médica poderosa y se reconoce su inocuidad para el embrión, habiendo valorado rigurosamente el **riesgo** para el embrión, contra el **beneficio** para la madre.

LA VITAMINA A Y EL ACIDO RETINOICO COMO TERATOGENOS

Está demostrado, en diversas especies animales, que **los retinoides son teratógenos**, sin embargo, éstos forman parte de la fórmula de numerosos productos cosméticos, dermatológicos y vitamínicos utilizados con frecuencia por las mujeres en edad reproductiva y por las embarazadas. Su teratogenicidad en seres humanos se estableció en 1983 (Rosa y colaboradores). El isotretinoín, ácido 13-cis-retinoico usado como tratamiento, por vía oral, para el acné, es teratógeno en los seres humanos a dosis muy bajas, el periodo crítico de exposición parece ser de **la tercera a la quinta semanas**. El riesgo de aborto espontáneo y de defectos al nacimiento consecutivos a la exposición prenatal al ácido retinoico, es alto. Existe un cuadro característico de malformaciones denominado embriopatía por isotretinoína o por vitamina A esta droga está indicada para el tratamiento del acné quístico y otras dermatosis crónicas pero es altamente teratógena y puede producir múltiples malformaciones. La aplicación tópica de retinoides como tretinato, puede provocar anomalías. Los complejos vitamínicos comunes contienen en general 8,000 U de vitamina A, y son utilizados con frecuencia por la mujer gestante. La dosis teratogénica es controversial, pero la mayoría de los científicos están de acuerdo en que el nivel umbral para la teratogenicidad es de 25,000 UI (2)

Las malformaciones mayores, observadas con frecuencia son, dismorfismo craneofacial como microtia, micrognatia y paladar hendido, aplasia del timo, anomalías cardiovasculares y defectos del tubo neural (2,4)

La vigilancia postnatal longitudinal de niños expuestos *in utero* a la isotretinoína, permitió demostrar el desarrollo del deterioro neuropsicológico importante (Persaud, 1999) (2) (4)

La vitamina A es un nutriente valioso y necesario durante el embarazo, dado que su administración diaria en dosis bajas (5 000 unidades) contenidas en multivitamínicos y multiminerales son complementos nutricionales del embarazo que reducen el riesgo de defectos congénitos y anomalías en el desarrollo. Pero la ingesta de grandes dosis de este fármaco (25 000 unidades al día) por un periodo de duración variable, puede producir malformaciones (2,4)

VITAMINA A

FUENTES DE VITAMINA A

Es de interés clínico el hecho de que los alimentos sean la fuente de vitamina A, dado que el organismo no puede sintetizarla. Los **nutrientes de origen vegetal** como hojas verdes, zanahorias y tomates, los **aceites de pescados** y la mantequilla son las fuentes más comunes de carotenos, de los cuales deriva la vitamina A. La deficiencia alimenticia de vitamina A, cuando es intensa y prolongada, produce la **avitaminosis A**, cuyos síntomas incluyen la pérdida de la sensibilidad visual, que si no se corrige, puede producir ceguera irreversible. Sin embargo, un adulto normal sano, mantiene grandes reservas de vitamina A, que pueden ser utilizadas en caso de deficiencia en la alimentación. Por tanto, las principales víctimas de esta alteración son los niños, cuya dieta es consistentemente baja en vitamina A (13)

Los **carotenos** son moléculas de 40 átomos de carbono, que por la acción de una enzima intestinal se desdobra y origina dos moléculas de **vitamina A**, cada una con 20 átomos de carbono, que circulan en la sangre acopladas a una proteína transportadora, (proteína unidora de retinol) por esta vía es llevada al hígado, donde se localiza el principal depósito de vitamina A, y hacia el ojo, en el cual es captada por el epitelio pigmentario y una pequeña cantidad por los fotorreceptores de la retina. Existe un equilibrio entre los **depósitos oculares** y **extraoculares** de vitamina A, por lo cual, los depósitos hepáticos pueden ser movilizados para mantener una concentración ocular constante, aún cuando la ingesta dietética disminuya.

FUNCIONES BIOLÓGICAS DE LA VITAMINA A Y DEL ÁCIDO RETINOICO

La vitamina A y sus derivados son esenciales en los animales superiores para **regular diversos procesos biológicos** como la función **visual**, el mantenimiento de los **epitelios**, el desarrollo y **procesos embriológicos** como la **diferenciación celular** y la **morfogénesis del sistema nervioso central**, el **ojo**, la cara, el esqueleto y los miembros.

A nivel intestinal, la **vitamina A** o **retinol**, por oxidación se transforma en **ácido retinóico** que es una de las formas naturales de la vitamina A. El ácido retinóico se combina con receptores que se unen al ADN y regulan la expresión de los genes que mantienen los tejidos epiteliales y guían la diferenciación de diversos tejidos embrionarios (13)

PIGMENTOS VISUALES Y VITAMINA A

Las moléculas de los pigmentos visuales son **fotolábiles**, sufren cambios estructurales al ser excitadas por la luz, que traen consigo la pérdida y subsecuente recuperación de la sensibilidad visual. Las opsinas o pigmentos visuales se encuentran en el segmento externo de los fotorreceptores (6)

Los pigmentos visuales son la **rodopsina** y la **iodopsina**. Están formados por una apoproteína, denominada **opsina**, que se une con una molécula más pequeña, la vitamina A (11-cis-retinaldehído u 11-cis-3 deshidroretinaldehído) formando un **all - trans-retinaldehído** que completa el ciclo visual o ciclo de regeneración del pigmento visual. En el segmento externo de los fotorreceptores existen las enzimas necesarias para la conversión de la vitamina A en cis-retinal, mismo que se transforma en cis-retinol en el epitelio pigmentario.

VITAMINA A Y CICLO VISUAL

La vitamina A (all trans retinol) y los compuestos estructuralmente relacionados actualmente se denominan **retinoides**.

El retinoide 11-cis-retinal, unido a una opsina del fotorreceptor forma la rodopsina o la iodopsina. El retinoide, producto de la decoloración, al separarse de la opsina se llama all transretinal.

En la **regeneración del pigmento visual** decolorado participan los fotorreceptores y el epitelio pigmentario, este último le devuelve la configuración a 11-cis-all-retinoide, el cual fluye hacia el segmento externo del fotorreceptor para unirse a la opsina, ambos forman la rodopsina all-retinal que desencadena la respuesta electrofisiológica de las células fotorreceptoras de la luz. El all-transretinal se reduce a all transretinol debido a la acción de una isomerasa existente en el segmento externo, el all transretinal debe transformarse de inmediato, debido a su alta toxicidad.

El all transretinol (vitamina A) producido durante la decoloración, sale del segmento externo y penetra en el epitelio pigmentario, atraviesa el espacio subretineal, unido a una proteína llamada interfotorreceptora. Dentro del epitelio pigmentario ocurre una esterificación del all-transretinol a 11-cis-retinol, gracias a una enzima del epitelio pigmentario, posteriormente este 11-cis-retinol regresa al fotorreceptor. Esto explica la observación de que la retina neural decolorada sólo regenera su pigmento visual al estar en contacto con el epitelio pigmentario.

La asociación del 11-cis-retinal con la opsina del fotorreceptor regenera el pigmento visual rodopsina completándose el ciclo, esto tiene lugar en el segmento externo sin mediación enzimática (7).

MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, observacional y experimental.

MATERIAL

Se utilizaron:

- ☐ Ochenta ratones de la cepa ICR, desarrollada en el Cancer Research Institute e importados de Harlan Teklad, E.U., 60 ratones hembras y 20 ratones machos, guardando una relación de tres a uno.
- ☐ Cuarenta cajas de policarbonato, esterilizables, de 20 x 30 x 15 cm.
- ☐ Lámparas de iluminación con luz de día.
- ☐ Agua de grifo pasada por filtro Millipore.
- ☐ Alimento para roedores esterilizable LM 485 de Harlan Teklad.
- ☐ Preparados farmacológicos: Palmitato de vitamina A de 74 mg, equivalentes a 100 000 U/ml, Nombre comercial Acon (Rhône Poulenc Rorer).
- ☐ Acido retinoico en polvo (Merck)
- ☐ Sondas de plástico flexibles para alimentación pediátrica calibre de 2 mm y longitud de 6 cm, con conector.
- ☐ Jeringas de plástico de 1 cc
- ☐ Aceite de girasol, comestible, marca 1-2-3.
- ☐ Hielo seco.
- ☐ Líquido de Bouin: 15 ml de ácido pícrico, 5 ml de formol al 10% y 1 ml de ácido acético glacial.
- ☐ Alcohol etílico absoluto.
- ☐ Tolueno.

- ☞ Aceite de cedro, para aclarar
- ☞ Parafina con punto de fusión 52-54°C
- ☞ Calibrador con vernier
- ☞ Microbalanza
- ☞ Cámara fotográfica, marca Minolta, con lentes para acercamiento números 10 y 3, con filtro azul
- ☞ Microtomo rotatorio Reichert-Jung
- ☞ Microscopio estereoscópico Bauch and Lomb
- ☞ Fotomicroscopio Polivar Reichert
- ☞ Colorantes Hematoxilina de Harris y eosina

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MÉTODO

1. Los ratones fueron colocados en cajas de policarbonato, bajo condiciones ambientales estériles, temperatura controlada de 20 a 22° C. iluminación con lámparas de luz de día con un fotoperíodo de 12/12, iniciando a las 7:00 a.m. Figura 1.
2. Se alimentaron con dieta balanceada para roedores y agua de grifo pasada por filtro Millipore, administrada a libre demanda.
3. Se realizaron dos apareamientos, en dos fases experimentales, denominadas I y II respectivamente. Para este fin se colocaron en cada caja tres hembras con un macho de las 7:00 a 7:30 a m.
4. Para detectar a las hembras que se aparearon, a las 9:00 am, se buscó la presencia de tapón vaginal, utilizando una espátula de polietileno flexible, La presencia del tapón se consideró como el inicio de la gestación y se denominó, día cero.
5. Estas hembras se aislaron en grupos de tres por caja y se identificaron mediante marcas convencionales en las orejas, para ser asignadas a los grupos de estudio. Figura 1.
6. Se permitió que continuara la gestación bajo condiciones normales hasta el **sexto día**, en que se aplicó el tratamiento a las hembras gestantes de los dos grupos experimentales y al grupo control se le administró el vehículo, que fue el aceite de girasol. Tabla 1

TRATAMIENTOS APLICADOS

| GRUPO | TRATAMIENTO DOSIS UNICA VIA ORAL | RATONES HEMBRAS GESTANTES No. ASIGNADO | FASE |
|--------------|---|--|------|
| CONTROL | ACEITE DE GIRASOL 100µl * | 9 y 19 | I |
| | | 19 y 20 | II |
| AC RETINOICO | 50 mg/kg/100µl DOSIS PROMEDIO 2.5 mg/100µl * POR RATÓN | 5,6,7 y 8 | I |
| | | 15,16,17 y 18 | II |
| VITAMINA A | 10 000 UI/100µl * POR RATON | 1,2,3 y 4 | I |
| | | 11,12,13 y 14 | II |

Tabla 1. Forma de aplicación de la vitamina A y el ácido retinoico a las hembras de ratón, al sexto día de la gestación.



Figura 1 Hembras de ratón gestantes, antes de ser sacrificadas en una atmósfera de CO₂

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 7 El vehículo utilizado para administrar el tratamiento fue aceite de girasol y 10% de alcohol etílico absoluto, por vía oral mediante sonda orogástrica en todos los grupos
- 8 Al grupo control se le administró únicamente aceite de girasol con 10% de alcohol etílico, en volumen de 100 μ l equivalente al de los grupos experimentales Tabla 1
- 9 El grupo de ácido retinoico, recibió una dosis de 50 mg por kg de peso corporal, un promedio 2.5 mg por ratón hembra de ácido retinoico diluido en aceite de girasol y etanol al 10% formando un volumen de 100 μ l
- 10 El grupo de vitamina A recibió una dosis de 10 000 UI de palmitato de vitamina A, diluido en aceite de girasol y 10% de alcohol etílico con un volumen de 100 μ l
- 11 La interrupción de la gestación fue al 16° día, mediante sacrificio de las hembras preñadas, en atmósfera de CO₂, utilizando hielo seco
- 12 La obtención de los fetos se realizó mediante laparotomía e histerotomía, con incisión del saco coriónico registrando los fetos así como las pérdidas fetales con reabsorción Figuras 2 y 3
- 13 Se observaron y se anotaron las características macroscópicas de los fetos y utilizando un microscopio estereoscópico, se exploraron para detectar la presencia de malformaciones externas. Con una balanza de precisión se pesaron, se midieron con un calibrador con vernier, se colocaron en líquido de Bouin, y se fotografiaron con una cámara a un aumento de 13x Figuras 4 y 5
- 14 Se disecó la cabeza de los fetos, sometiéndoles a deshidratación en alcoholes graduados, desde 50° hasta alcohol absoluto. Para aclararlos se sumergieron en aceite de cedro, se pasaron a tolueno para disolver el aceite. Para su inclusión se utilizó parafina, colocando una cabeza en cada molde, identificándolas con una letra en cuanto al grupo y con un número romano asignado a cada cabeza fetal
- 15 En un microtomo rotatorio se hicieron cortes seriados, con un espesor de 5 μ m (micrómetros), que fueron colocados en laminillas marcadas con un número arábigo progresivo además de la letra y el número romano correspondiente al grupo y a la cabeza fetal en estudio. Se tiñeron con hematoxilina y eosina, se observaron en un microscopio de comparación y con un ocular micrométrico se midieron las estructuras oculares
- 16 En un Polyvar se fotografiaron las estructuras oculares de los fetos del grupo control y las de los tratados, para hacer objetivas sus diferencias y referente a la retina, para facilitar el conteo de sus capas celulares



Figura 2 Fetos de ratón de 16 días del grupo control. Se aprecia que su aspecto es normal, al igual que la placenta y el cordón umbilical.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

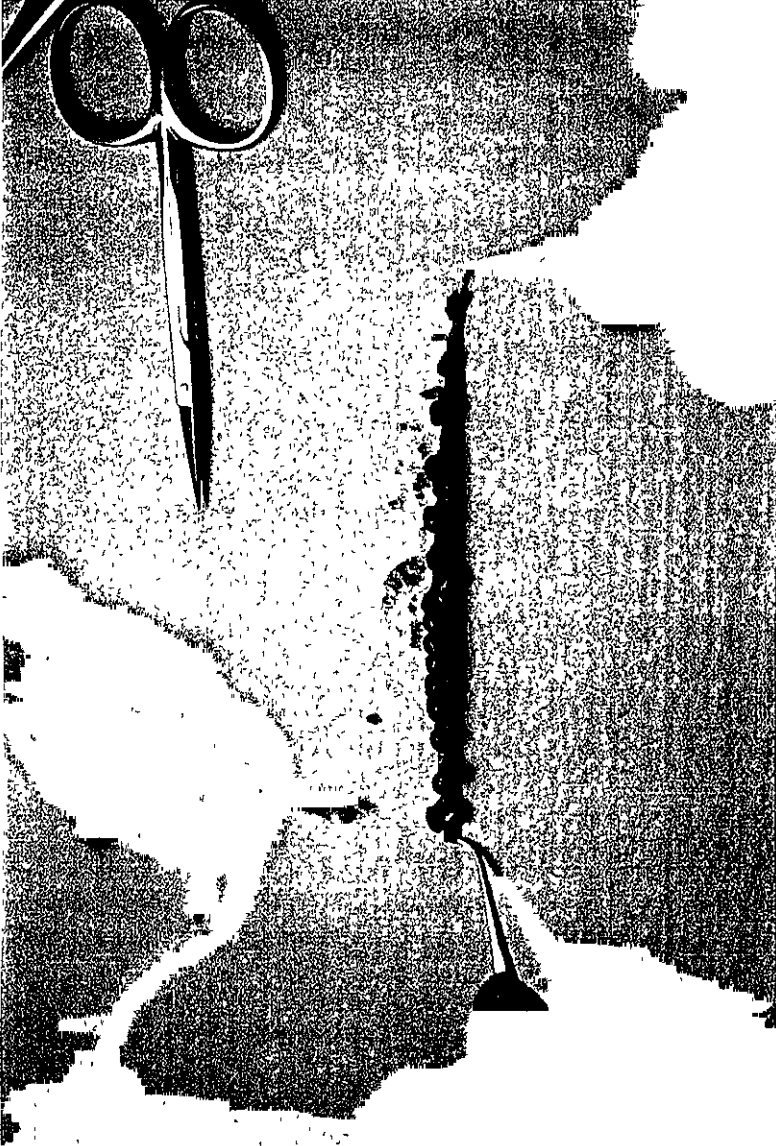


Figura 3 Utero de una hembra de ratón del grupo de vitamina A, en el que se observa que todos los fetos se reabsorbieron

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

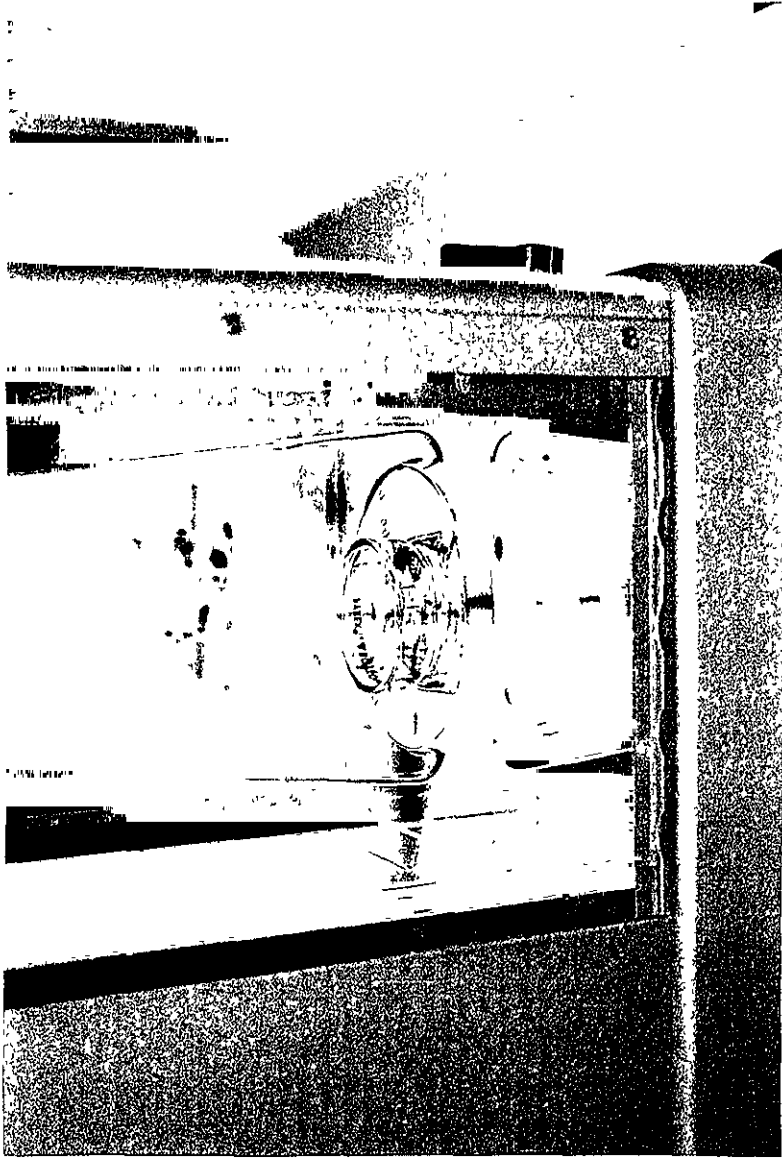


Figura 4 Feto de ratón de 16 días, del grupo control, colocado en una caja de Petri para pesarse en una balanza analítica

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Figura 5 Feto de ratón de 16 días, del grupo de ácido retinoico, medido en vivo con un vernier, en el que se observó microcefalia

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 17 Se anotaron los hallazgos en hojas de registro con los siguientes datos número, grupo, peso, talla, características morfológicas externas, observaciones microscópicas de las estructuras oculares y mediciones de las mismas
- 18 Se analizaron los datos morfométricos, mediante análisis de varianza y la prueba t de Student, para obtener resultados estadísticos

RESULTADOS

Para el presente trabajo se seleccionaron veinte ratones hembras presuntivamente gestantes. Se realizaron dos fases, cada una con **tres grupos de estudio**: un control y dos tratados, uno con **ácido retinoico** y otro con **vitamina A**.

El día de la aplicación del tratamiento, sexto día gestacional, las hembras gestantes tuvieron un **peso promedio**, de 30.1 ± 1.1 g y al 16° día de la gestación presentaron un **incremento de peso**, en el grupo control de 19.3 ± 2.1 g (**61.1%**), en el de ácido retinoico de 16.2 ± 4.1 g (**54.4%**) y en el de vitamina A de 5.2 ± 5.7 (**17.6%**), observándose que este fue menor en el grupo tratado con vitamina A. Tabla 2

INCREMENTO PONDERAL EN GRAMOS

| Grupos de Estudio | Peso al 6° día Gestacional | Peso al 16° día gestacional | Incremento de peso | % |
|-------------------|----------------------------|-----------------------------|--------------------|------|
| CONTROL | 31.6±0.4 | 50.9±2.1 | 19.3±2.1 | 61.1 |
| AC RETINOICO | 29.8±1.3 | 46.0±4.9 | 16.2±4.1 | 54.4 |
| VITAMINA A | 28.9±1.5 | 34.1±6.3 | 5.2±5.7 | 17.6 |

Tabla 2 Incremento del peso corporal de las hembras gestantes y su porcentaje

Las **condiciones fetales** al 16° día de la gestación al interrumpir la misma los fetos del **grupo control** tuvieron una apariencia sana y no hubo pérdidas gestacionales, en cambio en los **grupos tratados** si hubo **pérdidas gestacionales con reabsorción** y se detectaron **anomalías y malformaciones** fetales. Tabla 3 y 4 Figuras 6 y 7

CONDICIONES FETALES AL INTERRUMPIR LA GESTACION

| Grupos de estudio | Implantados | Reabsorbidos | Sanos | Malformados |
|-------------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| CONTROL | 12.0±2.0 N=24 | 0.0 N=0 | 12.0±2.0 N=24 | 0.0 N=0 |
| AC RETINOICO | 10.8±3.0 N=76 | 0.8±1.1 N=6 | 9.7±3.9 N=67 | 0.2±0.4 N=3 |
| VITAMINA A | 11.6±3.2 N=70 | 9.6±4.0 N=58 | 0.1±0.0 N=1 | 1.8±3.6 N=11 |
| TOTAL | 170 | 64 | 93 | 13 |

Tabla 3 Promedio de embriones de ratón implantados, de reabsorbidos, de fetos sanos y de malformados, obtenidos al 16° día de la gestación

Las observaciones obtenidas durante la interrupción de la gestación al 16° día se registraron en la tabla 4

| FASE I Y II | | CONTROL | | |
|--------------|-------------------|-----------------|--------------------|--|
| RATON HEMBRA | FETOS IMPLANTADOS | FETOS SANOS | FETOS REABSORBIDOS | FETOS MALFORMADOS |
| C1 | Utero no gestante | 0 | 0 | 0 |
| C2 | 14 | 14 | 0 | 0 |
| C3 | 10 | 10 | 0 | 0 |
| C4 | Utero no gestante | 0 | 0 | 0 |
| FASE I | | ACIDO RETINOICO | | |
| RATON HEMBRA | FETOS IMPLANTADOS | FETOS SANOS | FETOS REABSORBIDOS | FETOS MALFORMADOS |
| R1 | 13 | 13 | 0 | 0 |
| R2 | 4 | 1 | 3 | 0 |
| R3 | 12 | 12 | 0 | 0 |
| R4 | 13 | 10 | 1 | 2 (falta de cierre de la pared abdominal y onfalocele) |
| FASE II | | | | |
| R5 | 13 | 13 | 0 | 0 |
| R6 | 12 | 12 | 0 | 0 |
| R7 | 9 | 8 | 0 | 1 (ojos abicrtos) |
| R8 | Utero no gestante | 0 | 0 | 0 |
| FASE I | | VITAMINA A | | |
| RATON HEMBRA | FETOS IMPLANTADOS | FETOS SANOS | FETOS REABSORBIDOS | FETOS MALFORMADOS |
| V1 | 12 | 0 | 12 | 0 |
| V2 | 14 | 0 | 4 | <ul style="list-style-type: none"> • 11 (amnios hemático y bajo peso y talla baja) • 3 (malformación de la pared abdominal y onfalocele) • 6 (malformación del SNC) • 3 (con párpados abiertos) • 1 (malformaciones faciales) |
| V3 | 14 | 0 | 14 | 0 |
| V4 | Utero no gestante | 0 | 0 | 0 |
| FASE II | | | | |
| V5 | 11 | 1 | 9 | 1 (ojos abiertos) |
| V6 | 14 | 0 | 14 | 0 |
| V7 | 5 | 0 | 5 | 0 |
| V8 | Utero no gestante | | | 0 |

Tabla 4 Condiciones uterinas de las hembras de ratón y de los fetos al 16° día gestacional

El **grupo control** tuvo 24 embriones implantados, un promedio de 12 por hembra, todos sanos, no hubo reabsorciones ni malformaciones aparentes Tablas 3 y 4, figura 6 a 8

El **grupo de ácido retinoico** tuvo 76 embriones implantados, un promedio de 10.9 ± 3.1 por hembra, seis que se reabsorbieron, 68 fetos sanos, y tres con malformaciones externas aparentes Tablas 3 y 4, figuras 6, 7 y 9

El **grupo de vitamina A** tuvo 70 embriones implantados, promedio de 11.7 ± 3.2 por hembra, 58 que se reabsorbieron, un feto sano y 11 con anomalías y malformaciones externas aparentes Tablas 3 a 5, figuras 7, 10 y 11

Sólo en los tratados se presentaron reabsorciones y fetos con malformaciones externas Figuras 6 y 7

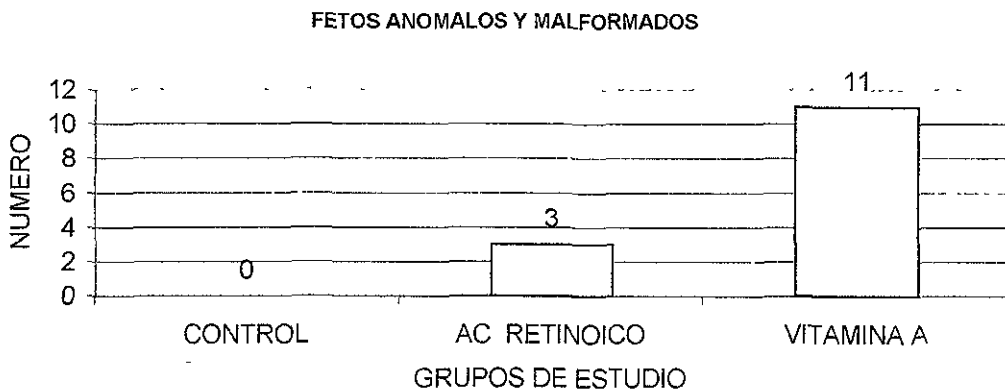


Figura 6 Número de fetos de 16 días que presentaron reabsorción

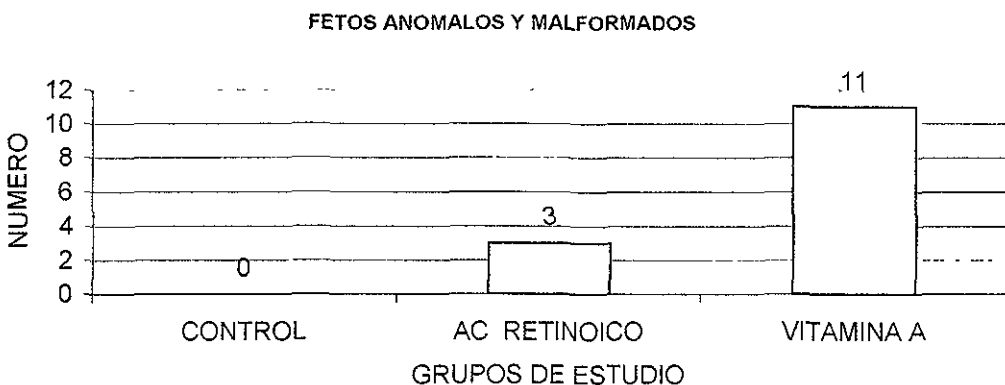


Figura 7 Número de fetos de 16 días con anomalías y malformaciones externas

Las **reabsorciones fetales** en el grupo control fue de cero, en el de ácido retinoico de seis y en el de vitamina A de 58 Tablas 3 a 5

Las **malformaciones externas** no ocurrieron en el grupo control y se presentaron en los grupos tratados. El de ácido retinoico hubo tres fetos y en el de vitamina A se presentaron 11 fetos con malformaciones externas. Tablas 3 a 5, figuras 8 a 11.

El **tipo de malformaciones** detectadas fueron:

En el **grupo control** ninguna. Tablas 3 a 5, figuras 6 a 8.

En el de **ácido retinoico**, se presentó un feto con defecto en el cierre de los párpados y **dos fetos con defecto en el cierre de la pared abdominal y onfalocele**. Tablas 3 a 5, figuras 3, 5 y 9.

En el de **vitamina A**: se presentaron once fetos con anomalías, que consistieron en **peso y talla bajos**, líquido **amniótico hemático ++** y algunos con malformaciones que consistieron en **hipoplasia palpebral** y **ojos abiertos** en cuatro de ellos, **acránea**, **microcefalia** y **excencefalia** en cinco casos, **malformaciones faciales** en un caso, caracterizada por **fisura media**, que abarcó desde la región frontal hasta la maxilar y tres presentaron **defecto en el cierre de la pared abdominal con onfalocele**. Tablas 3 a 5 y figuras 10 y 11.

ALTERACIONES FETALES

| GRUPOS DE ESTUDIO | ANOMALIAS | | MALFORMACIONES | | | | | |
|-------------------|------------|-----------|----------------------------|---------------|------------------------|--------------|---------------------|--|
| | TALLA BAJA | PESO BAJO | LIQUIDO AMNIOTICO HEMATICO | OJOS ABIERTOS | ACRANEA Y EXCENCEFALIA | MICROCEFALIA | MALFORMACION FACIAL | DEFECTO DEL CIERRE DE LA PARED ABDOMINAL |
| CONTROL | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AC RETINOICO | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| VITAMINA A | 11 | 11 | 10 | 4 | 5 | 6 | 1 | 3 |

Tabla 5 Anomalías y malformaciones externas de los fetos de ratón de 16 días



Figura 8 Fetos de ratón de 16 días del grupo control, fijados en líquido de Bouin, en los que se observa una apariencia normal

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Figura 9 Fetos de ratón de 16 días del grupo de ácido retinorco, fijados en líquido de Bouin, tres con aspecto normal, tres con aspecto normal, uno con peso y talla bajos y dos con onfalocle (o)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Figura 10 Fetos de ratón de 16 días, del grupo de vitamina A, fijados en líquido de Boum con talla y peso bajos (t-p). uno con microcefalia (m), uno con exencefalia (e), otro con fisura facial media (f) y onfalocelo (o) por falta de cierre de la pared abdominal y dos fetos con aspecto normal (n)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

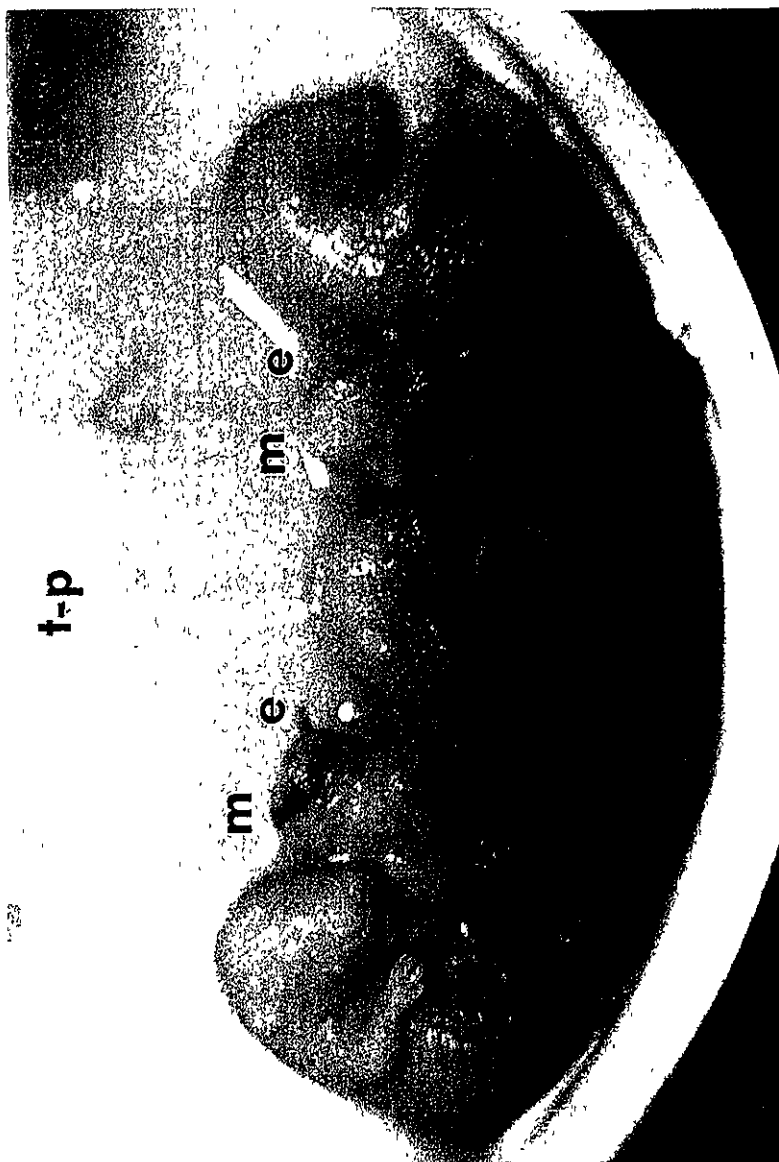


Figura 11. Fetos de ratón de 16 días, del grupo de vitamina A, fijados en líquido de Bouin, con talla y peso bajos (t-p) y microcefalia, dos de ellos presentaron exencefalia (e) y tres tuvieron apariencia normal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A los 16 días de la gestación los fetos presentaron un **peso promedio**, en el **grupo control** de 0.7 ± 0.04 g, en el de **ácido retinoico** de 0.66 ± 0.06 g y en el de **vitamina A** de 0.50 ± 0.05 g. Al comparar los datos por análisis de varianza y t de Student se comprobó que no hubo diferencia estadísticamente significativa entre el grupo control y el de ácido retinoico ($p > 0.05$) y si la hubo entre el de vitamina A con el control y el de ácido retinoico ($p < 0.0001$) Figura 12

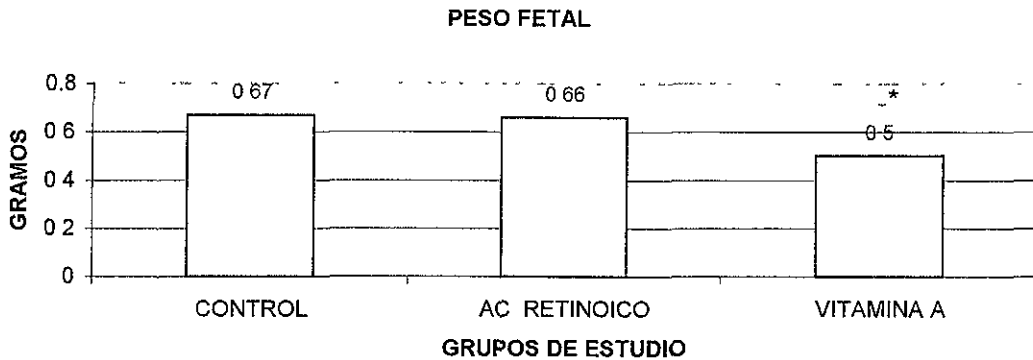


Figura 12 Peso promedio de los fetos de ratón de 16 días, de los grupos control y tratados
*Diferencia significativa $p < 0.0001$

La **talla** de los fetos de 16 días fue en el **grupo control** de 17.2 ± 0.7 mm, en el de **ácido retinoico** de 17.6 ± 0.8 mm y en el de **vitamina A** de 15.7 ± 0.6 mm. No hubo diferencias significativas entre el grupo control y el de ácido retinoico ($p > 0.05$) y si las hubo entre el de vitamina A con el control y el de ácido retinoico ($p < 0.0001$) Figura 13

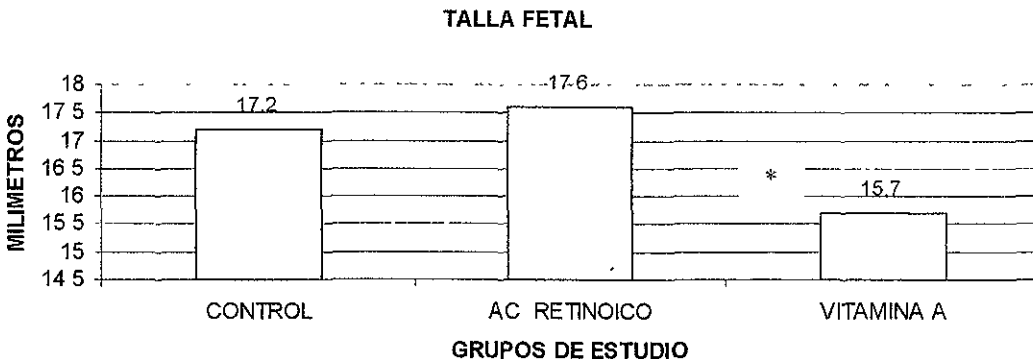


Figura 13 Talla promedio de los fetos de ratón de 16 días, *Diferencia significativa $p < 0.0001$

Los **párpados** estuvieron bien desarrollados y cerrados en todos los fetos de 16 días del **grupo control** Figura 8 En el **de ácido retinoico** 11 fetos tuvieron los párpados cerrados y uno los presentó abiertos debido a hipoplasia palpebral Figura 9 En el **de vitamina A**, cinco fetos tuvieron párpados cerrados y siete mostraron **párpados abiertos** Tablas 4 y 5, figuras 14, 16 y 17

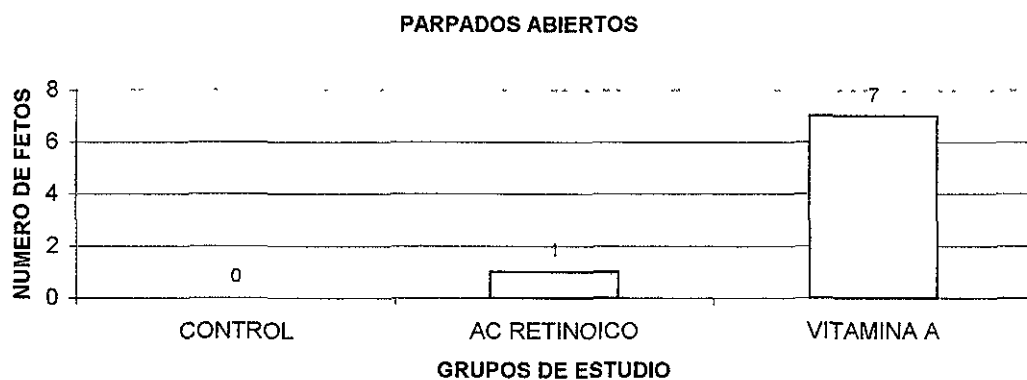


Figura 14 Fetos de 16 días que presentaron falta de cierre de la fisura palpebral

Los fetos del grupo control y los de ácido retinoico presentaron líquido amniótico transparente, mientras que los **tratados con vitamina A** presentaron **líquido amniótico hemático** Tablas 4 y 5, figura 15

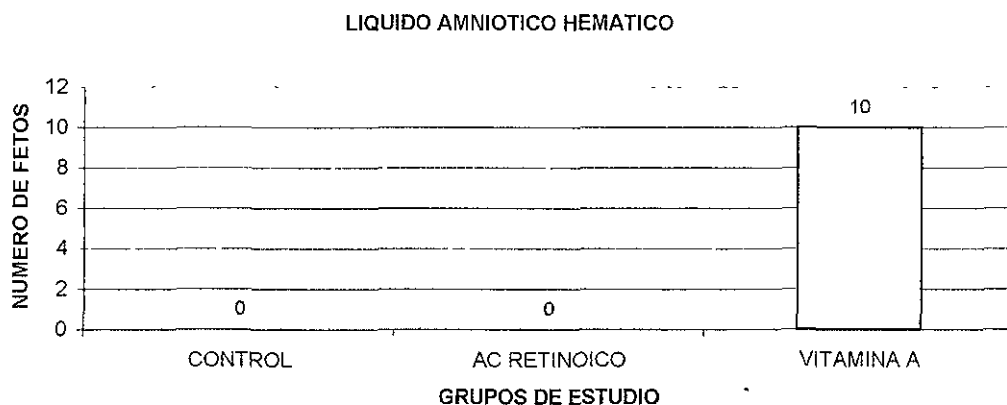


Figura 15 Número de fetos de ratón de 16 días, que presentaron líquido amniótico hemático

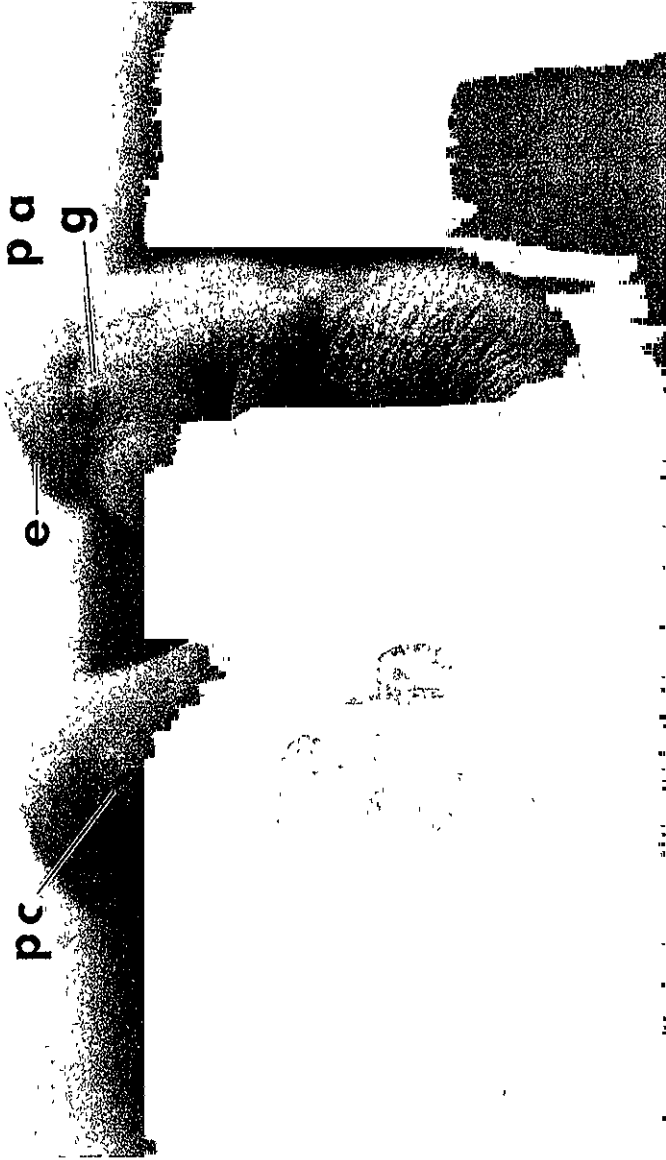


Figura 16 Fetos de ratón de 16 días, del grupo de vitamina A, fijados en líquido de Bouin, uno con exencefalia (e) y párpados abiertos (pa) por hipoplasia de los mismos que deja descubierto el globo ocular y otro que presenta los párpados cerrados (pc)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

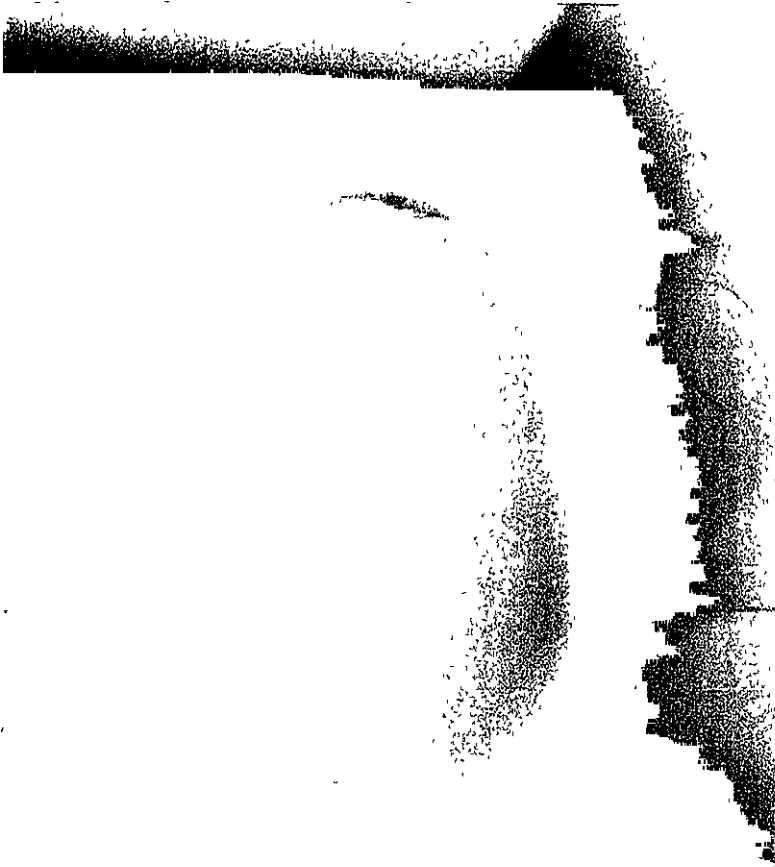


Figura 17 Feto de ratón de 16 días del grupo de vitamina A, fijado en líquido de Bouin, en el que se observa excerebralidad y ojos abiertos por hipoplasia de los párpados

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En el **grupo control** los fetos tuvieron una pared abdominal normal, en cambio en los **grupos tratados** cuatro presentaron un **defecto en el cierre de la pared abdominal con onfalocele**, dos del grupo de ácido retinoico y tres del de vitamina A. Tablas 4 y 5, figuras 9 y 10, 18 y 20

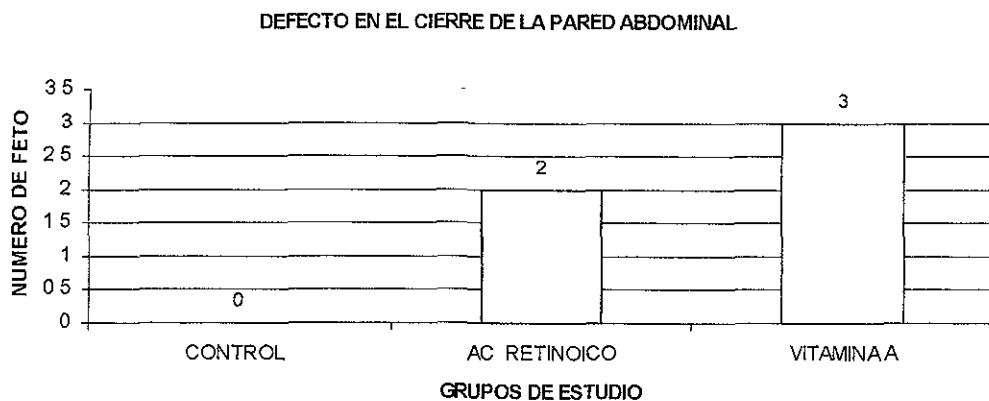


Figura 18 Fetos de ratón de 16 días que presentaron fallas en el cierre de la pared abdominal con onfalocele

Los fetos del **grupo control** y del **ácido retinoico** tuvieron una adecuada formación craneoencefálica, mientras que los **tratados con vitamina A**, seis de ellos presentaron **microcefalia** y en cinco esta se acompañó de **acránea y exencefalia**. Tablas 4 y 5, figuras 10 y 11, 16 y 17, 19, 21 y 22

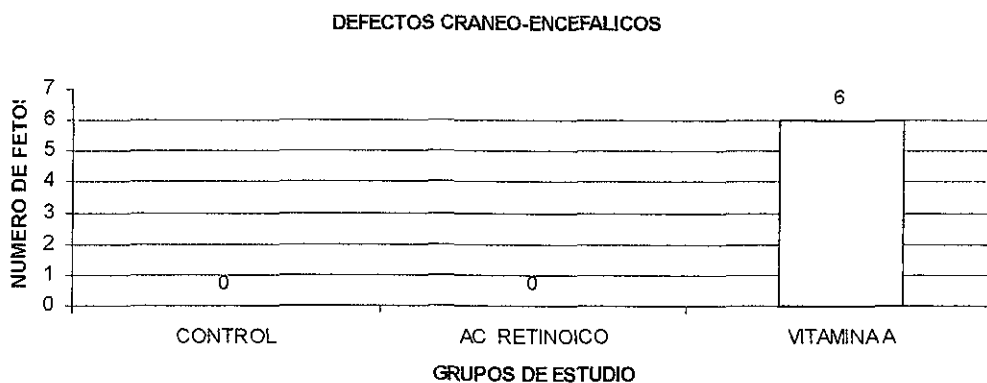


Figura 19 Fetos de ratón de 16 días, con anomalías craneoencefálicas: acránea, microcefalia y exencefalia

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

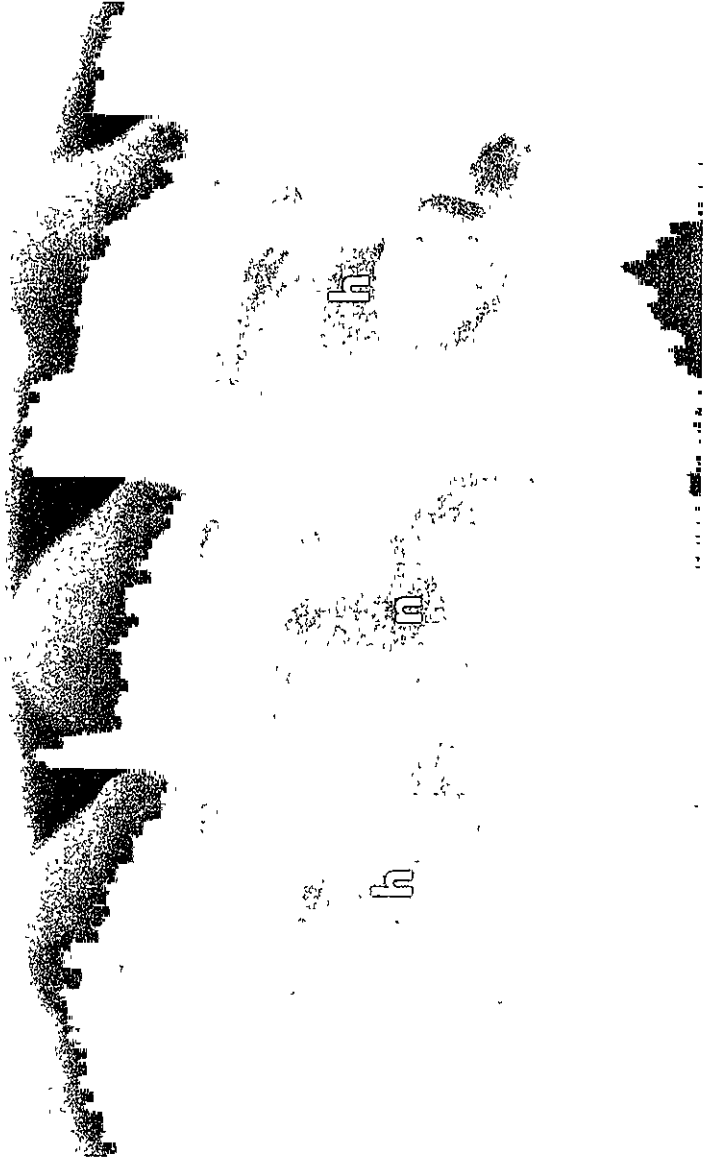


Figura 20. Fetos de ratón de 16 días, del grupo de vitamina A, fijados en líquido de Bouin, con talla y peso bajos, dos con falta de cierre de la pared abdominal y hernia umbilical (h) y en el centro uno con el abdomen normal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

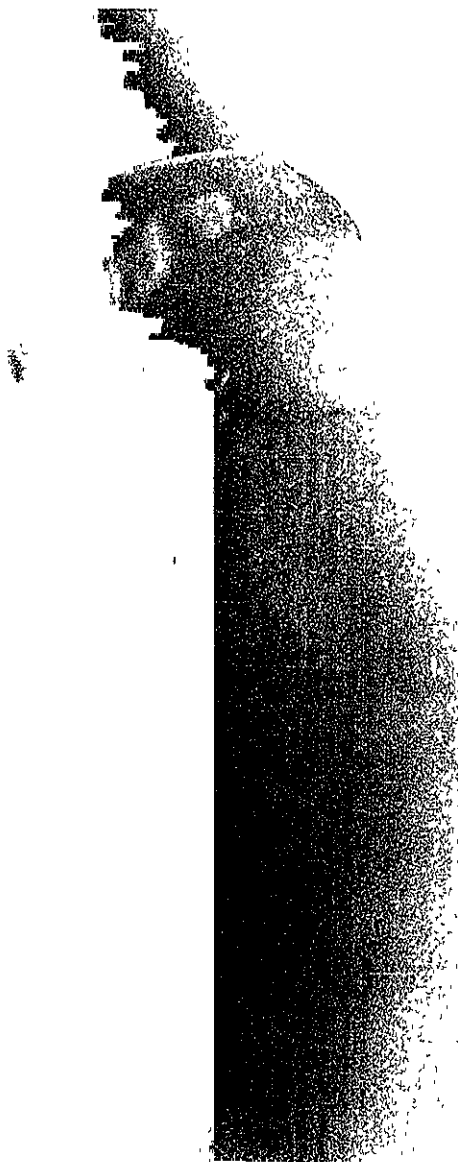


Figura 21 Feto de ratón de 16 días en vivo, del grupo de vitamina A con microcefalia

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Figura 22. Fetos de raton de 16 dias, del grupo de vitamina A. en vivo con talla baja, en uno de ellos se observa microcefalia (m) y en otro exencefalia (e)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los fetos de los grupos control y de ácido retinoico no presentaron defectos en la cara, en cambio en el grupo tratado con vitamina A hubo un feto con **fisura media y transversal de la cara**, así como **telecanto** Tablas 4 y 5, figuras 10, 23 y 24

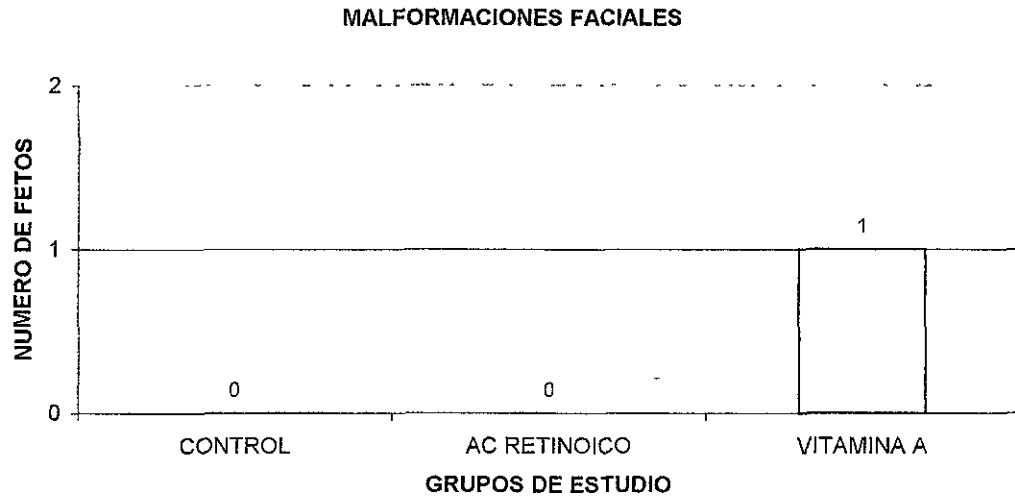


Figura 23 Fetos de ratón de 16 días con fisuras faciales

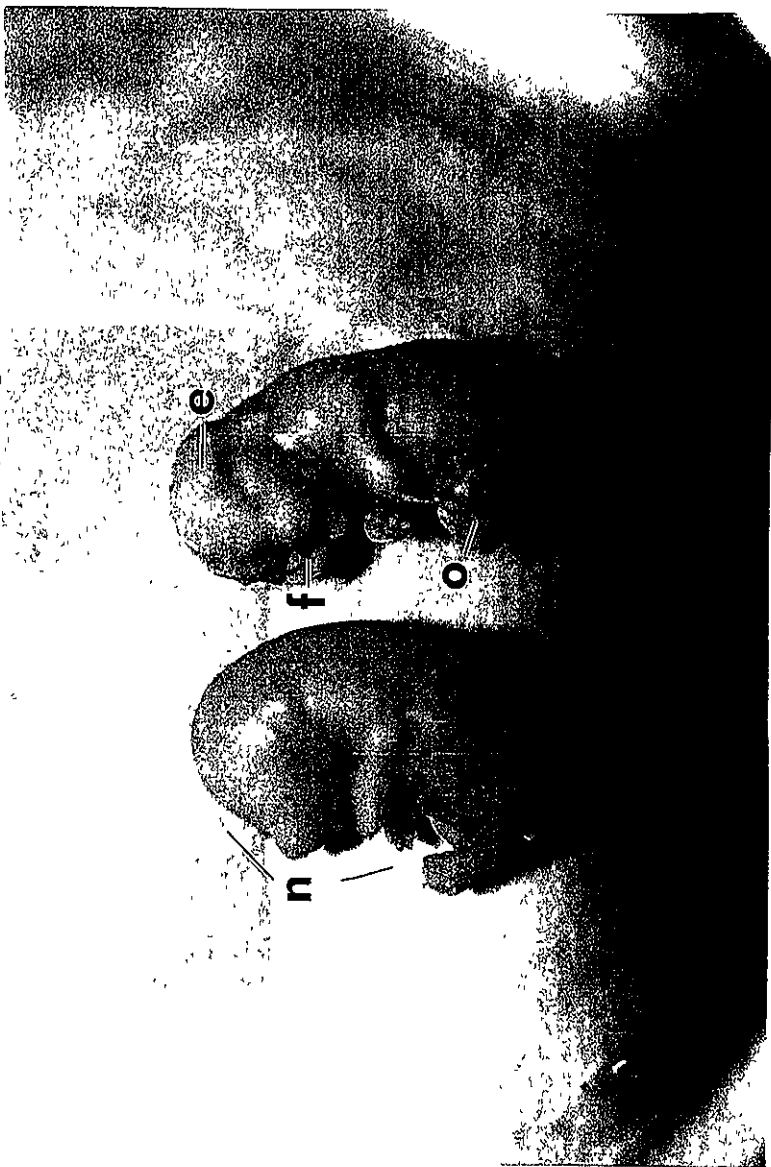


Figura 24 Fetos de ratón de 16 días, del grupo de vitamina A, fijados en líquido de Bouin, con talla y peso bajos, y uno con exencefalía (e), fisura facial (f) y onfalocelo (o) por falta de cierre de la pared abdominal, y otro con aspecto normal (n)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS MORFOMETRICOS Y ESTADISTICOS

El diámetro ecuatorial del globo ocular de los fetos del grupo control fue de $676.9 \pm 12.8 \mu\text{m}$, en el de ácido retinoico de $682.8 \pm 13.3 \mu\text{m}$ y en el de vitamina A de $618.9 \pm 14.3 \mu\text{m}$. Hubo una diferencia significativa del grupo de vitamina A, con respecto al control y al de ácido retinoico ($p < 0.0001$), pero no la hubo entre estos dos grupos ($p > 0.05$) Figura 25

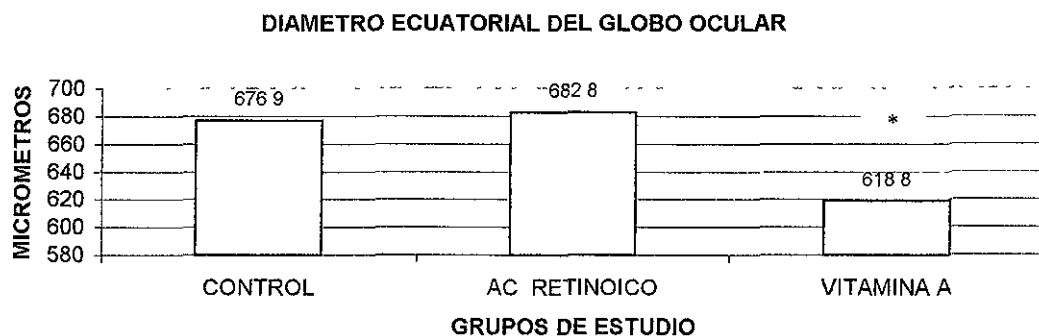


Figura 25 Diámetro ecuatorial del globo ocular de fetos de ratón de 16 días. *Diferencias significativas $p < 0.0001$. Refleja un microftalmus en el grupo de vitamina A.

El diámetro anteroposterior del globo ocular de los fetos del grupo control fue de $615.5 \pm 12.4 \mu\text{m}$, en el de ácido retinoico de $622.3 \pm 16.2 \mu\text{m}$, y en el de vitamina A de $578.1 \pm 11.4 \mu\text{m}$. Hubo diferencia significativa del grupo de vitamina A respecto al control y al de ácido retinoico y no hubo entre estos dos grupos. Los resultados muestran que los diámetros oculares fueron menores en el grupo de vitamina A respecto al de control y al de ácido retinoico. La diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.0001$) Figura 26

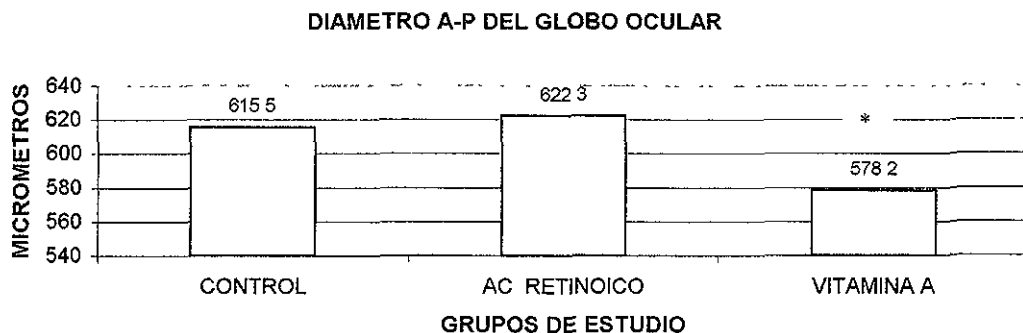


Figura 26 Diámetro anteroposterior del globo ocular de fetos de ratón de 16 días. *Diferencias significativas $p < 0.0001$. Se evidenció un microftalmus en el grupo de vitamina A.

El **espesor de la córnea** en el **grupo control** fue de $29.3 \pm 4.5 \mu\text{m}$, en el **de ácido retinoico** fue de $33.4 \pm 3.5 \mu\text{m}$ y en el **de vitamina A** fue de $33.7 \pm 3.8 \mu\text{m}$. Las diferencias fueron significativas entre el grupo control y los dos grupos tratados ($p < 0.005$), pero no lo fueron entre éstos ($p > 0.05$) Figura 27

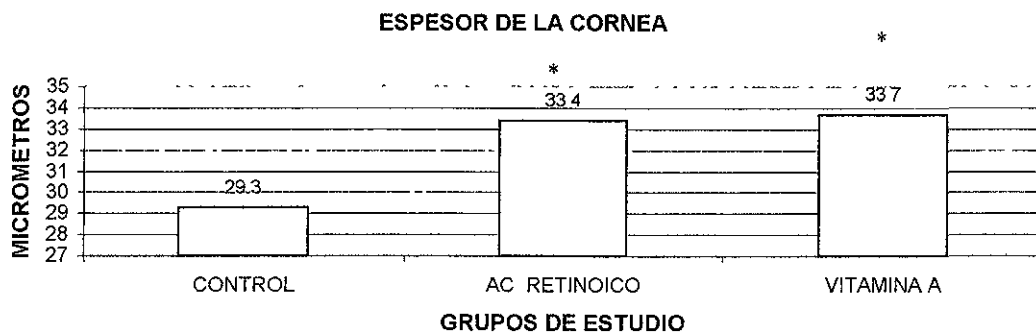


Figura 27 Espesor promedio de la córnea en fetos de ratón de 16 días, * diferencias significativas $p < 0.005$, muestra hiperplasia corneal de los grupos tratados

La **cámara anterior** tuvo una **profundidad** mayor en el grupo control que en los tratados. En el **grupo control** midió $42.2 \pm 11.6 \mu\text{m}$, en el **de ácido retinoico** $40.0 \pm 5.3 \mu\text{m}$ y en el de **vitamina A** $30.0 \pm 12.0 \mu\text{m}$. Las diferencias fueron significativas entre el grupo de vitamina A con respecto al de control y al de ácido retinoico ($p < 0.0005$), pero no entre éste y el control ($p > 0.05$) Figura 28

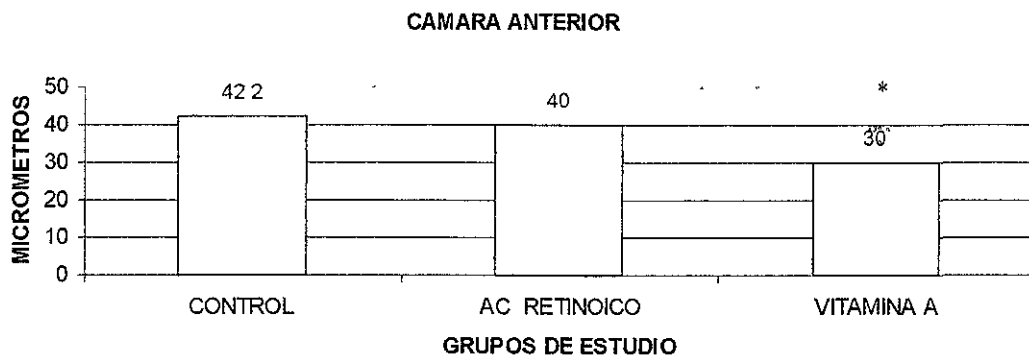


Figura 28 Profundidad de la cámara anterior en los fetos de ratón de 16 días. *Diferencias significativas $p < 0.0005$

El **diámetro anteroposterior del cristalino** fue menor en el grupo tratado con vitamina A, que en el de ácido retinoico y en el control. En el **grupo control** fue de $331.5 \pm 10.5 \mu\text{m}$, en el de **ácido retinoico** de $339.3 \pm 6.7 \mu\text{m}$ y en el de **vitamina A** de $310.3 \pm 8.7 \mu\text{m}$. La diferencia fue significativa entre el grupo de vitamina A con respecto al control y al de ácido retinoico ($p < 0.002$) y no lo fue entre éste y el control ($p > 0.05$) Figura 29

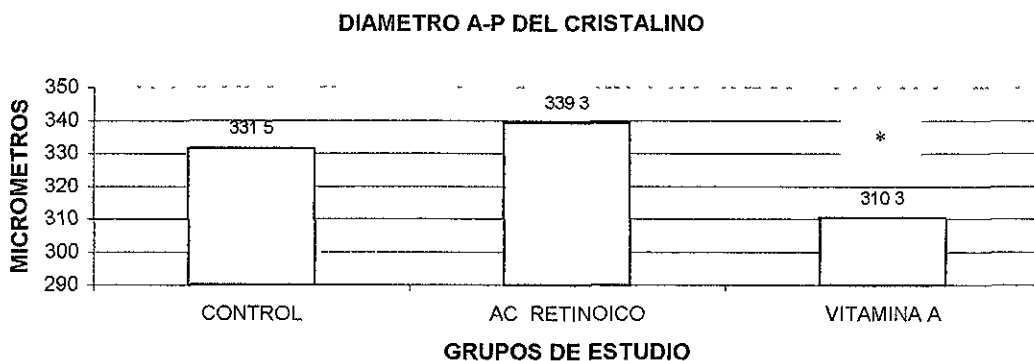


Figura 29 Diámetro anteroposterior del cristalino en fetos de ratón de 16 días, *Diferencias significativas ($p < 0.002$)

La **cámara vítrea** fue más amplia en los fetos de los grupos control y en el de ácido retinoico que en el de vitamina A. El valor promedio en el **grupo control** fue de $108 \pm 17.1 \mu\text{m}$, en el de **ácido retinoico** de $117.0 \pm 18.6 \mu\text{m}$ y en el de **vitamina A** de $100.2 \pm 18.5 \mu\text{m}$. Entre el grupo control y el de ácido retinoico no hubo diferencia, ni entre el control y el de vitamina A, en que p fue cercana a 0.05, pero sí la hubo entre el grupo de ácido retinoico y el de vitamina A, a un nivel $p < 0.006$ Figura 30

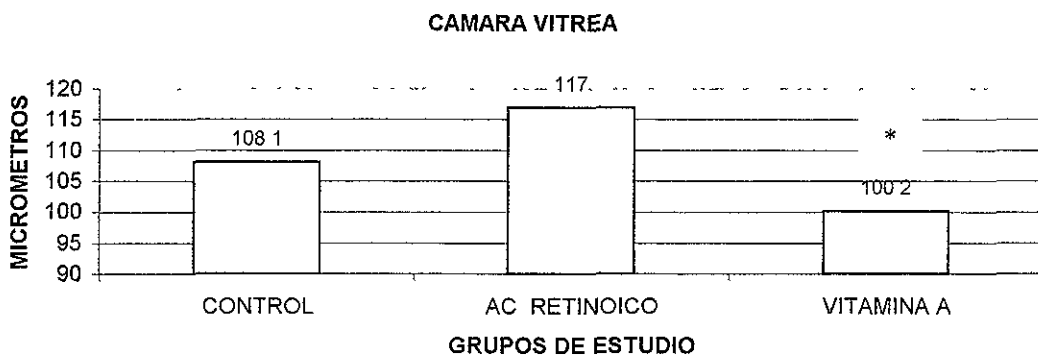


Figura 30 Profundidad de la cámara vítrea de fetos de ratón de 16 días

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

El **diámetro del nervio óptico**, en el sitio de emergencia del globo ocular, fue mayor en el grupo control que en los grupos tratados. El **grupo control** tuvo un diámetro promedio de $78.2 \pm 9.0 \mu\text{m}$, el de **ácido retinoico** de $75.6 \pm 7.0 \mu\text{m}$ y el de **vitamina A** de $73.1 \pm 11.5 \mu\text{m}$. Las diferencias fueron significativas entre el control y la vitamina A ($p < 0.05$), pero no lo fueron entre el ácido retinoico con respecto al control y al de vitamina A ($p > 0.05$) (Figura 31).

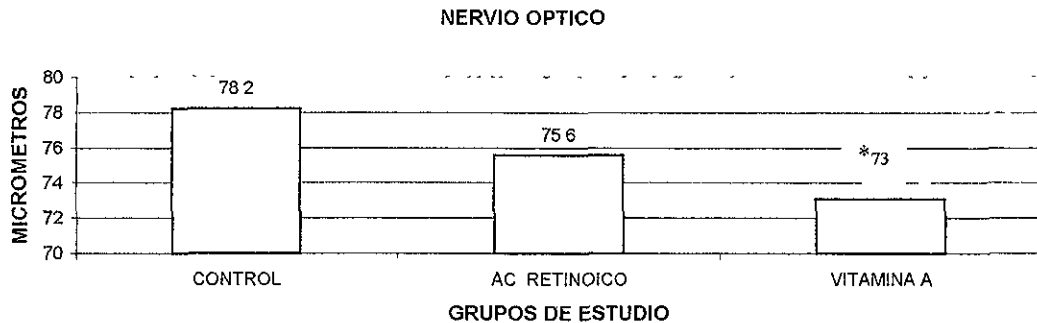


Figura 31 Diámetro del nervio óptico a nivel de su emergencia en fetos de ratón de 16 días, *Diferencias significativas ($p < 0.05$)

El espesor total de la **retina neurosensorial** fue mayor en el grupo control que en los tratados. En el **control** fue de $109.4 \pm 6.7 \mu\text{m}$, en el de **ácido retinoico** de $101.7 \pm 8.1 \mu\text{m}$ y en el de **vitamina A** de $104.8 \pm 8.1 \mu\text{m}$. Las diferencias fueron altamente significativas entre el grupo control y el de ácido retinoico ($p < 0.0001$), pero no lo fueron entre el control y vitamina A, ni entre el ácido retinoico y vitamina A (Figura 32).

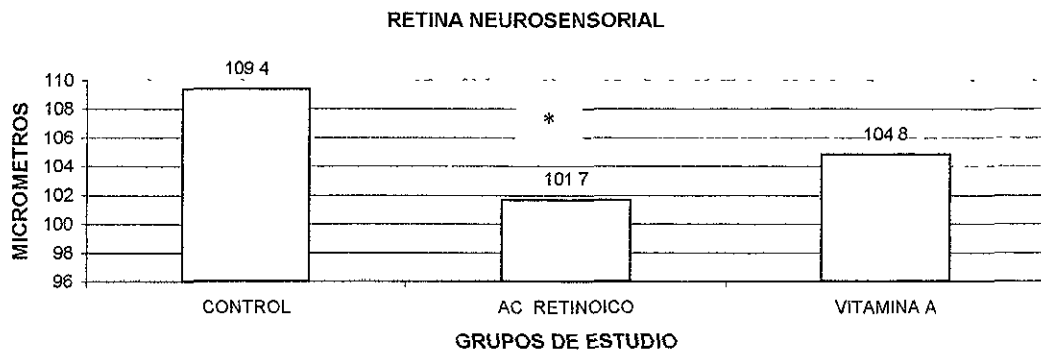


Figura 32 Espesor promedio de la retina neurosensorial de fetos de 16 días, medida en el polo posterior * Diferencias significativas ($p < 0.0001$)

Al medir el espesor de las **capas** de la retina fetal, se encontró que la **capa de fibras ópticas** presentó un mayor espesor en el grupo de vitamina A con respecto a los grupos de control y de ácido retinoico. Los valores fueron en el **grupo control** de $8.5 \pm 1.2 \mu\text{m}$, en el de **ácido retinoico** de $8.4 \pm 1.2 \mu\text{m}$ y en el de **vitamina A** de $10.0 \pm 2.5 \mu\text{m}$. Se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y el de vitamina A ($p < 0.01$) y entre éste y el de ácido retinoico ($p < 0.004$) y no se encontraron entre el grupo control y el de ácido retinoico, ya que ($p > 0.05$) Tabla 6 y figura 33

CAPA DE FIBRAS OPTICAS DE LA RETINA

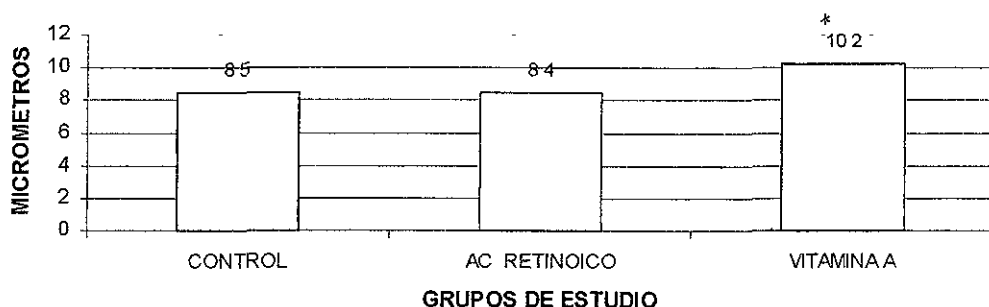


Figura 33 Espesor promedio de la capa de fibras ópticas de la retina en fetos de ratón de 16 días *Diferencias significativas ($p < 0.004$)

La **capa neuroblástica interna** tuvo un espesor menor en los grupos tratados respecto al de control. En el **grupo control** fue de $30.8 \pm 1.6 \mu\text{m}$, en el de **ácido retinoico** de $26.8 \pm 5.4 \mu\text{m}$ y en el de **vitamina A** de $28.3 \pm 7.4 \mu\text{m}$. Se encontraron diferencias significativas entre el grupo de control y el ácido retinoico y no se encontraron entre el grupo control y el de vitamina A, ni entre ambos grupos tratados. Tabla 6 y Fig 34

CAPA NEUROBLASTICA INTERNA DE LA RETINA

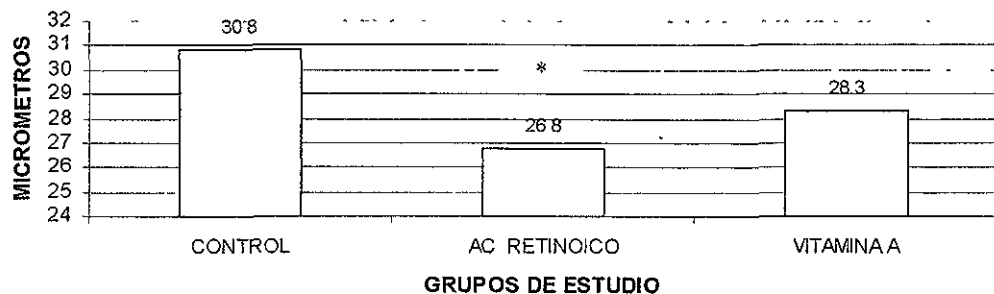


Figura 34 Espesor promedio de la capa neuroblástica interna de la retina de los fetos de ratón de 16 días *Diferencia significativa $p < 0.04$

La **capa de Chievitz** presentó un mayor espesor en el grupo tratado con ácido retinóico al compararlo con los otros dos grupos. El espesor de esta capa en el **grupo control** fue de $5.0 \pm 0.8 \mu\text{m}$, en el de **ácido retinóico** de $5.9 \pm 1.2 \mu\text{m}$ y en el de **vitamina A** $5.3 \pm 1.2 \mu\text{m}$. Las diferencias fueron significativas entre el grupo control y el de ácido retinóico ($p < 0.01$), pero no lo fueron entre el control y el de vitamina A, ni entre éste y el de retinóico. Tabla 6 y figura 35.

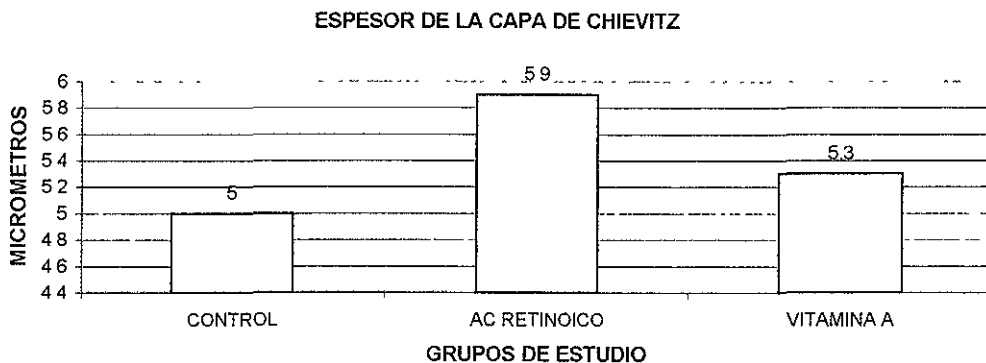


Figura 35 Espesor promedio de la capa de Chievitz de la retina de fetos de ratón de 16 días *Diferencias significativas ($p < 0.01$)

La **capa neuroblástica externa** de la retina fetal tuvo un menor espesor en los grupos tratados respecto al grupo de control. El espesor en el **grupo control** fue de $65.2 \pm 6.8 \mu\text{m}$, en el de **ácido retinóico** de $60.7 \pm 4.5 \mu\text{m}$ y en el de **vitamina A** de $61.2 \pm 8.8 \mu\text{m}$. Las diferencias fueron estadísticamente significativas entre el grupo control con respecto a los dos grupos tratados ($p < 0.0005$), pero no entre éstos. Tabla 6 y Fig. 36.

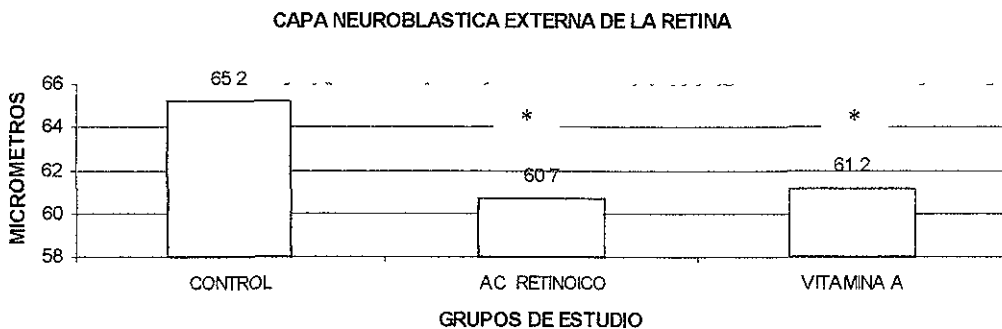


Figura 36 Espesor promedio de la capa neuroblástica externa de la retina de fetos de ratón de 16 días *Diferencias significativas $p < 0.0005$

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

La tabla 6 muestra un resumen de las mediciones de las capas de la retina neurosensorial fetal

CAPAS DE LA RETINA NEUROSENSORIAL

| CAPA | CONTROL | AC. RETINOICO | VITAMINA A |
|-----------------------|---------|---------------|------------|
| Fibras | 8 5 | 8 4 | 10 2 * |
| Neuroblástica interna | 30 8 | 26 8 * | 28 3 |
| Chievitz | 5 0 | 5 9 * | 5 3 |
| Neuroblástica externa | 65 2 | 60 7 * | 61 2 * |
| Espesor total | 109 4 | 101 7 | 104 8 |

Tabla 6 Espesor promedio de las capas de la retina neurosensorial en desarrollo de fetos de ratón de 16 días *Diferencias significativas $p < 0.01$

En el conteo de las hileras de núcleos celulares de las capas neuroblásticas interna y externa de la retina se observó lo siguiente

La capa **neuroblástica interna** presentó una reducción en el número de hileras de núcleos celulares en el grupo de ácido retinoico respecto a los otros dos grupos. El **grupo control** tuvo 5.1 ± 2.5 hileras, en el **de ácido retinoico** 4.4 ± 2.0 hileras y el **grupo de vitamina A** de 5.2 ± 3.0 hileras. No se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y el de ácido retinoico, ya que $p=0.62$, en cambio entre el control y el de vitamina A y entre este y el ácido retinoico, si las hubo, a un nivel $p < 0.00005$, que son altamente significativas. Figura 37

NUCLEOS DE LA CAPA NEUROBLASTICA INTERNA DE LA RETINA

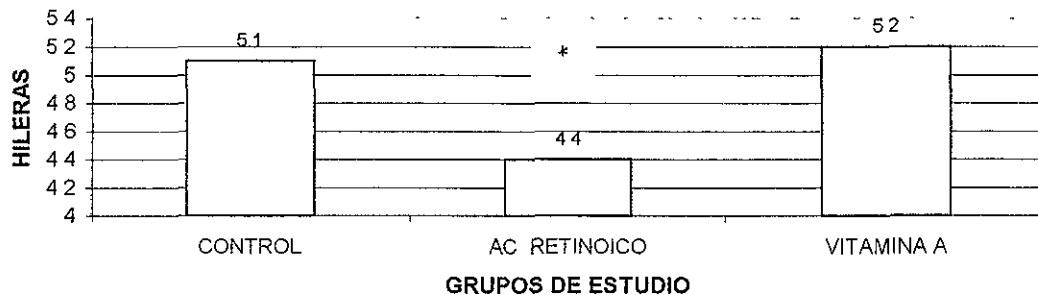


Figura 37 Promedio del número de hileras de núcleos en la capa neuroblástica interna de la retina de fetos de ratón de 16 días. En el grupo de ácido retinoico fue * significativamente menor el número ($p < 0.00005$) que el de los grupos control y de vitamina A.

La capa **neuroblástica externa** mostró una reducción en el número de hileras de núcleos en los grupos tratados. El grupo control tuvo 9.7 ± 2.7 hileras, el de ácido retinoico 8.81 ± 3.0 hileras y el de vitamina A 8.9 ± 5.0 hileras. Entre el grupo control y el de ácido retinoico y entre el control y el de vitamina A se encontraron diferencias estadísticamente significativas a un nivel de $p=0.018$ en el primer caso y $p < 0.000001$, que es altamente significativa y no las hubo entre el grupo de ácido retinoico y el de vitamina A, en donde $p=0.056$, muy cercano al límite establecido de $p \leq 0.05$. Figura 38.

NUCLEOS DE LA CAPA NEUROBLASTICA EXTERNA DE LA RETINA

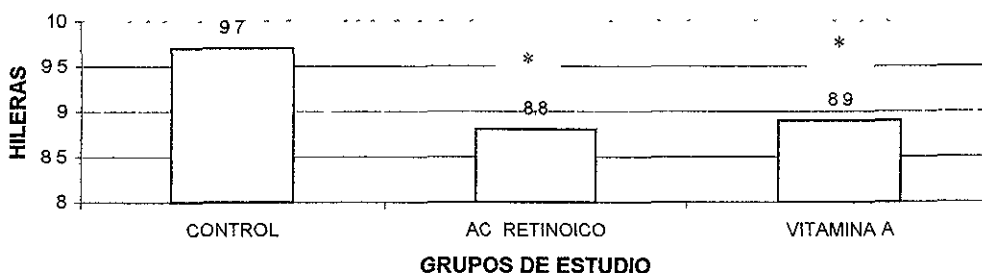


Figura 38 Promedio del número de hileras de núcleos de la capa neuroblástica externa de la retina de fetos de ratón de 16 días. *Diferencias significativas a un nivel de $p < 0.0014$.

RESULTADOS MORFOLOGICOS

GLOBO OCULAR

En los cortes histológicos coronales de los fetos de ratón de 16 días, se observó que el **grupo control** tuvo estructuras y anexos oculares de características morfométricas y morfológicas normales Figura 39

El **grupo tratado con ácido retinoico** tuvo fetos con un globo ocular de tamaño normal, con alteraciones estructurales descritas más adelante Figura 40

El **grupo que recibió vitamina A** tuvo fetos con globos oculares de menor tamaño que los del control y los de ácido retinoico, observándose múltiples alteraciones en la mayoría de las estructuras y anexos oculares Figuras 41 y 42

CORNEA

El **grupo control** tuvo características normales un **epitelio** con dos estratos, uno basal de células cuboides, núcleos esféricos u ovalados con escaso citoplasma claro y otro superficial formado por células pavimentosas, con núcleo alargado y cromatina finamente granulada El epitelio descansaba sobre una delgada **membrana de Bowman** El **estroma** estaba formado por ocho a nueve capas de corpúsculos corneales dispuestas regularmente, con núcleo fusiforme y la cromatina en grumos con aspecto normal Entre los corpúsculos corneales se observaron abundantes haces de fibras de colágeno bien constituidos El **endotelio** corneal fue de tipo pavimentoso con núcleos dispuestos en un estrato regular La **membrana de Descemet** fue difícil de identificar El espesor promedio del centro de la córnea fue de $29.3 \pm 4.45 \mu\text{m}$ Figura 43

El **grupo de ácido retinoico**, la córnea tuvo con un **epitelio** con dos estratos, uno basal y uno superficial, con una densidad celular mayor y núcleos más pequeños que los del control La **membrana de Bowman** se distinguió con dificultad, probablemente por ser más delgada El **estroma** tuvo de 10 a 12 capas de corpúsculos corneales, dispuestos irregularmente, con núcleos pequeños y menor densidad de los haces de fibras colágenas El **endotelio** presentó núcleos de menor tamaño y más abundantes que los del control La **membrana de Descemet** no se logró identificar El espesor del centro de la córnea fue de $33.4 \pm 3.5 \mu\text{m}$, mayor que el del grupo control Figura 44

El **grupo de vitamina A** la córnea presentó características similares a las del grupo de ácido retinoico El **epitelio** con dos estratos tenía células con núcleo pequeño y más abundantes que los del control, no se distinguió la **membrana de Bowman** El **estroma** presentó 13 a 15 capas irregulares, de corpúsculos corneales, con núcleos más numerosos y de menor tamaño que los de los controles Los haces de fibras colágenas fueron escasos y desorientados Las células **endoteliales** tuvieron núcleos más planos y numerosos La **membrana de Descemet** no se pudo observar El centro de la córnea midió $33.7 \pm 3.8 \mu\text{m}$, que fue un espesor mayor que el del grupo control Figura 45

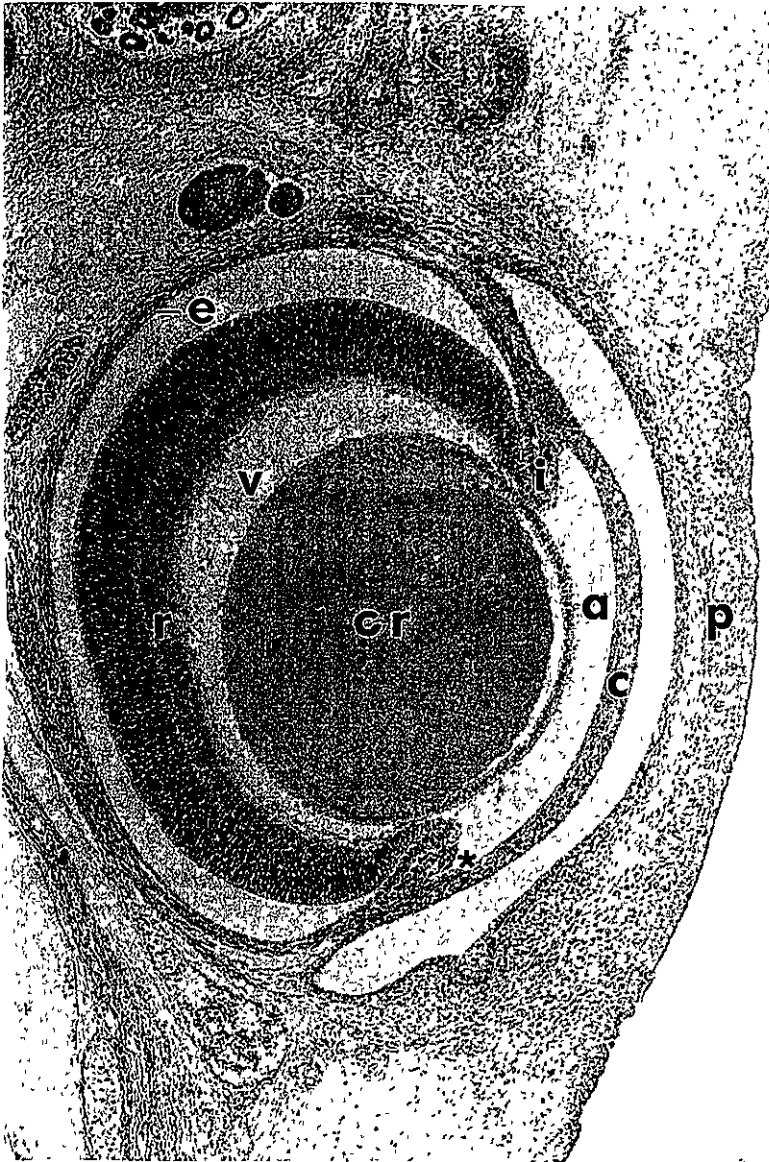


Figura 39 Globo ocular de un feto de ratón de 16 días, del grupo control, en el que se observan los párpados cerrados (p) de características normales, la córnea (c), la cámara anterior (a), el ángulo (*), el cristalino (cr), el iris (i), el cuerpo vítreo (v), la retina (r) y el epitelio pigmentario (e) Hematoxilina-eosina 72x

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

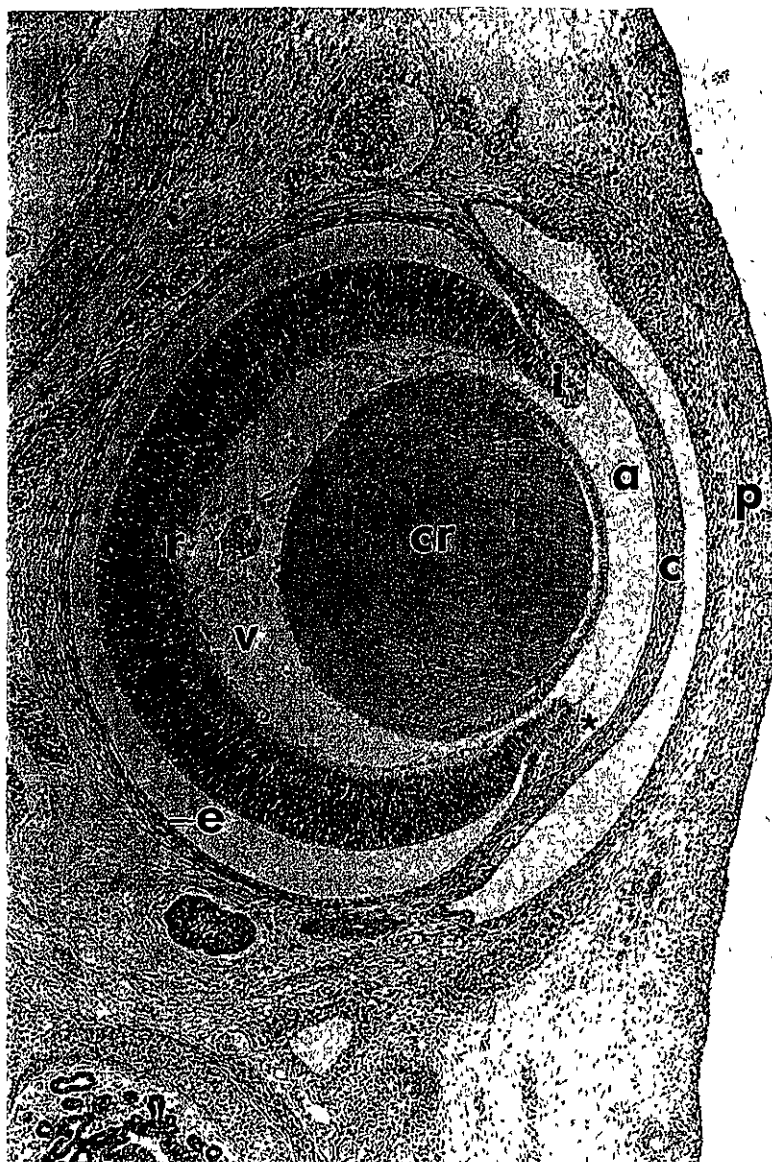


Figura 40 Globo ocular de un feto de ratón de 16 días del grupo de ácido retinoico, en el que se observan los párpados cerrados (p), la córnea (c) ligeramente engrosada, la cámara anterior (a) estrecha, el ángulo (*) cerrado, el cristalino (cr), el iris hipoplásico (i), restos del vítreo primario (v), la retina adelgazada (r) y el epitelio pigmentario (e) Hematoxilina-cosina, 72x

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

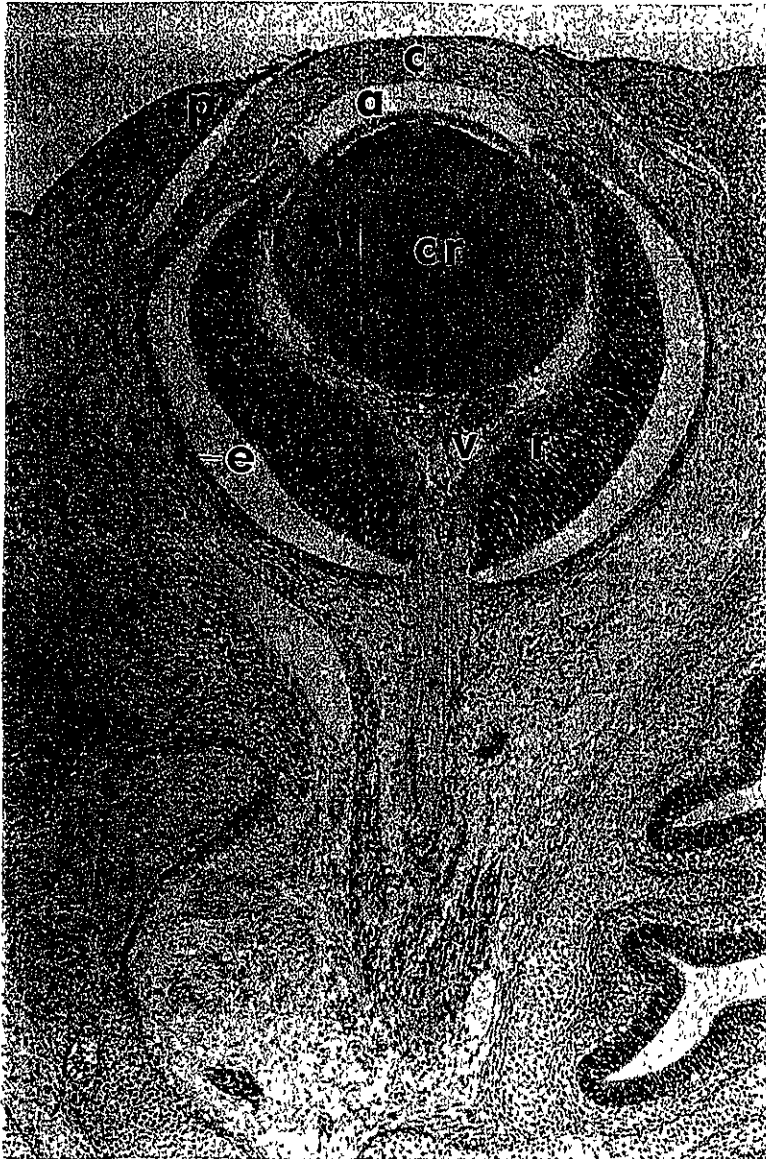


Figura 41 Microftalmus de un feto de ratón de 16 días, del grupo de vitamina A. con hipoplasia de párpados (p), iris (i) y nervio óptico (no), la córnea (c) engrosada, la cámara anterior (a) estrecha, el ángulo ocupado por tejido ectomesenquimático (t), vítreo primario (v) hiperplásico, la retina (r) con zonas de espesor variable y el epitelio pigmentario (e) pseudo estratificado Hematoxilina-eosina, 72x

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Figura 42 Detalle del microftalmus de un feto de ratón de 16 días del grupo de vitamina A, con párpados (p) abiertos, en contacto con la córnea (c) engrosada, el ángulo (a) ocupado por tejido ectomesenquimático, el iris (i) hipoplásico y el cristalino (cr) con el epitelio anterior irregular Hematoxilina-eosina, 72 x

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Figura 43 Segmento anterior del ojo de un feto de ratón de 16 días, del grupo control, con características normales, en el que se observan las capas de la córnea el epitelio (e), el estroma (es) y el endotelio (en), la cámara anterior (a) amplia, el ángulo (*) bien diferenciado, las dos capas del tejido del estroma (t), los vasos (v) del iris (i) y el epitelio del cristalino (c) Hematoxilina-eosina, 450 x

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

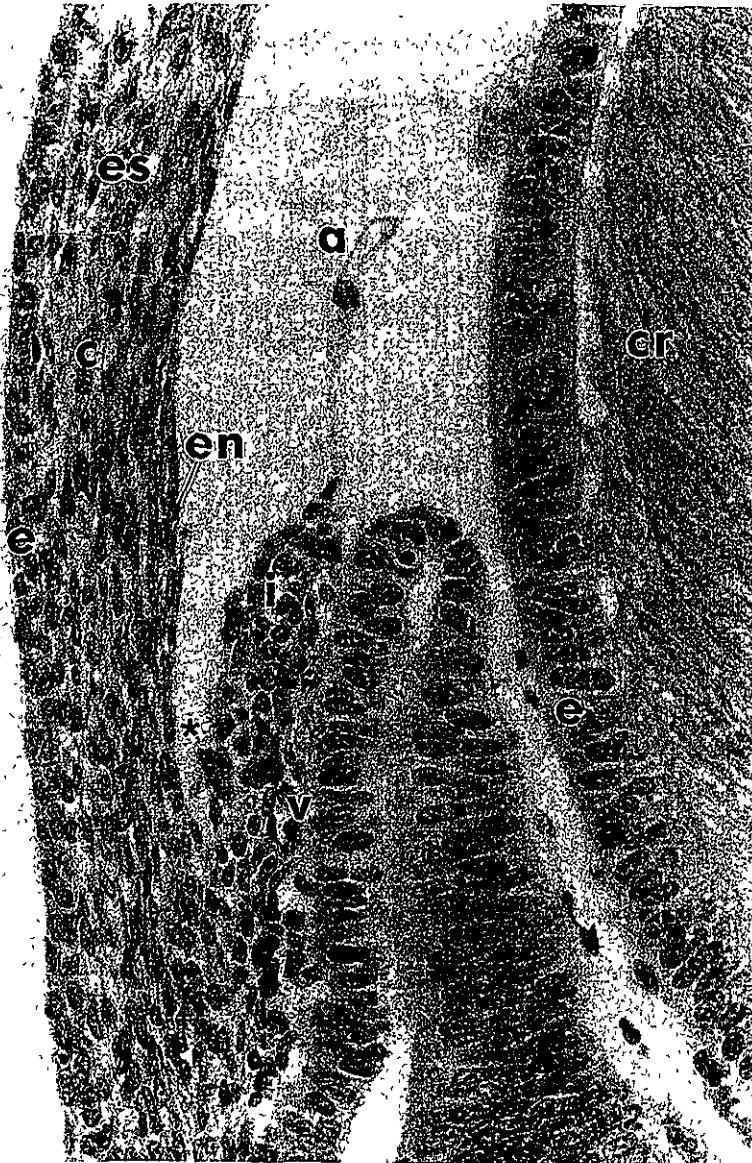


Figura 44 Segmento anterior del ojo de un feto de ratón de 16 días, del grupo de ácido retinoico, en el que se observan la córnea con un epitelio (e) de dos estratos, el estroma (es) más grueso y con mayor densidad, el endotelio (en) con núcleos más pequeños, el ángulo (*) estrecho, el iris (i) ligeramente hipoplásico con estroma formado por abundantes corpúsculos corneales, vasos (v) y el epitelio anterior del cristalino (c) con núcleos de mayor densidad que la normal Hematoxilina-eosina 450 λ .

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

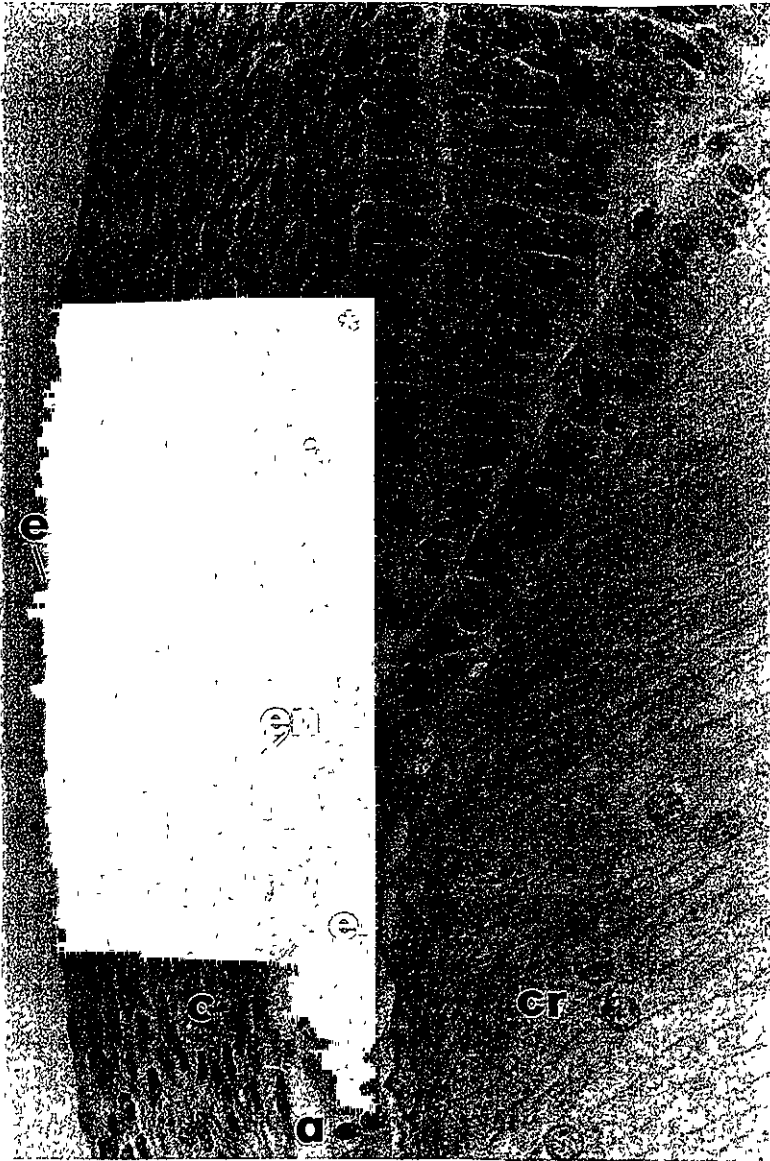


Figura 45 Segmento anterior del ojo de un feto de ratón de 16 días, del grupo de vitamina A, observándose una córnea con celularidad aumentada en sus capas epitelial (e), estromal (es) y endotelial (en), una cámara anterior (a) muy estrecha, el ángulo (*) ocupado por tejido ectomesenquimático (t) con vasos sanguíneos (v), el iris (i) hipoplásico, sus dos capas celulares con núcleos dispuestos irregularmente, al igual que los del epitelio anterior del cristalino (c) Hematoxilina-eosina 450 x

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CAMARA ANTERIOR

En el **grupo control** la cámara anterior tuvo una profundidad de $42.2 \pm 11.6 \mu\text{m}$. La **membrana pupilar** tuvo una sola capa de células y estuvo en contacto con el epitelio anterior del cristalino. Figuras 39 y 43.

El **grupo de ácido retinoico** la cámara anterior midió $40.0 \pm 5.3 \mu\text{m}$, al igual que en el control la membrana pupilar tuvo una sola capa de células y estuvo en contacto con el epitelio anterior del cristalino. Figuras 40 y 44.

En el **grupo de vitamina A** la cámara anterior tuvo una profundidad de $30.0 \pm 12.0 \mu\text{m}$, menor que en los otros dos grupos, en algunos globos oculares la cámara anterior estaba ausente. La membrana pupilar presentó en su raíz dos o tres capas celulares y en el centro una sola. Esta membrana estuvo en contacto con el epitelio anterior del cristalino y en algunos globos oculares, en los que la cámara anterior no existía, estuvo en contacto directo el tejido de la membrana pupilar con el endotelio corneal. Figuras 41, 42 y 45.

PARS IRIDICA

En el **grupo control**, el **esbozo del iris** estaba constituido por las dos capas de la copa óptica, integradas por células columnares y en el borde se observó un área engrosada correspondiente a la zona de multiplicación celular. El neuroepitelio estuvo rodeado por abundantes vasos sanguíneos bien desarrollados y el estroma formado por tejido de origen ectomesenquimático, con células de núcleo voluminoso distribuidas irregularmente. Figura 43.

El **grupo de ácido retinoico**, presentó el **epitelio anterior** del iris con núcleos más pequeños que los del control con el núcleo dispuesto en sentido oblicuo y distribuidos en grupos. La zona de multiplicación celular fue menor que en el control. Los vasos sanguíneos fueron más abundantes en la periferia del neuroectodermo y del estroma que tenía menor número de células y núcleos más voluminosos, que ocupaban incluso, la zona en donde se debía observar el trabéculo. Figura 44.

En el **grupo de vitamina A**, el iris fue hipoplásico, estaba constituido por células epiteliales cuboidales, de núcleo muy pequeño. El área de multiplicación celular fue de menor tamaño. La cantidad de vasos sanguíneos fue menor a las del grupo control y el retinoico. El tejido de origen ectomesenquimático del estroma iridiano ocupó la zona del futuro ángulo de filtración, aún no diferenciado. Figuras 42 y 45.

CRISTALINO

En el grupo **control el cristalino** presentó un desarrollo normal, tenía un epitelio anterior ligeramente columnar, que estaba en contacto con los prismas primarios, que mostraron núcleos con signos de degeneración, características de su evolución normal, para formar el núcleo embrionario, ópticamente vacío. En la zona ecuatorial, los prismas secundarios se formaron y crecieron hacia ambos polos para integrar el núcleo fetal, alrededor del embrionario. Su diámetro anteroposterior fue de $331.5 \pm 10.5 \mu\text{m}$ Figuras 39 y 43.

En el **grupo de ácido retinoico**, el epitelio anterior fue similar al del control, pero con una densidad celular mayor a la del control. Tanto de prismas primarios como de secundarios. El diámetro anteroposterior también fue mayor que en el control, $339.3 \pm 6.7 \mu\text{m}$ Figuras 40 y 44.

En el **grupo de vitamina A**, el epitelio anterior tenía células cuboidales, con núcleos más pequeños, distribuidos en grupos, en los que el eje mayor estaba inclinado y en ocasiones formaba abanicos o cúmulos densos. El cristalino fue más pequeño, su diámetro anteroposterior fue de $310.3 \pm 8.7 \mu\text{m}$ Figuras 41, 42 y 45.

CUERPO VITREO

En el **grupo control** se observó un cuerpo vítreo, con una trama regular, vasos hialoideos con un endotelio constituido por células pavimentosas. También se encontraron escasos hialocitos. En algunos controles se identificaron restos de tejido de origen ectomesenquimático, retrolental, característico del vítreo primario persistente. Los vasos de la parte posterior de la *túnica vasculosa lentis* fueron en la mayoría fueron de tipo capilar y los próximos a la superficie interna de la retina presentaron una distribución semejante a los de la *túnica vasculosa lentis* del cristalino. La cámara vítrea tuvo una profundidad de $108.1 \pm 17.0 \mu\text{m}$ Figura 46.

En el **grupo de ácido retinoico** el cuerpo vítreo tuvo mayor cantidad de tejido de origen ectomesenquimático retrolental y vasos sanguíneos, aún en contacto con el cristalino, la mayoría de éstos eran de calibre medio y presentaba escasos capilares distribuidos de manera predominante en la superficie interna de la retina. Rodeando a los vasos sanguíneos se encontraban algunos hialocitos. La cámara vítrea midió $117.0 \pm 18.6 \mu\text{m}$ de profundidad, por lo que fue muy similar a la del control. Figura 47.

En el **grupo de vitamina A** el vítreo fue escaso, tenía un mayor número de células de origen hiperplásico ectomesenquimático y hialocitos retrolentales, característicos de un vítreo primario, así como numerosos vasos sanguíneos capilares y de calibre medio, predominaron estos últimos y estuvieron en su mayoría cercanos a la limitante interna de la retina. La cámara vítrea tuvo en promedio una profundidad de $100.2 \pm 18.5 \mu\text{m}$, menor a la del grupo control y del de retinoico. Figura 48.

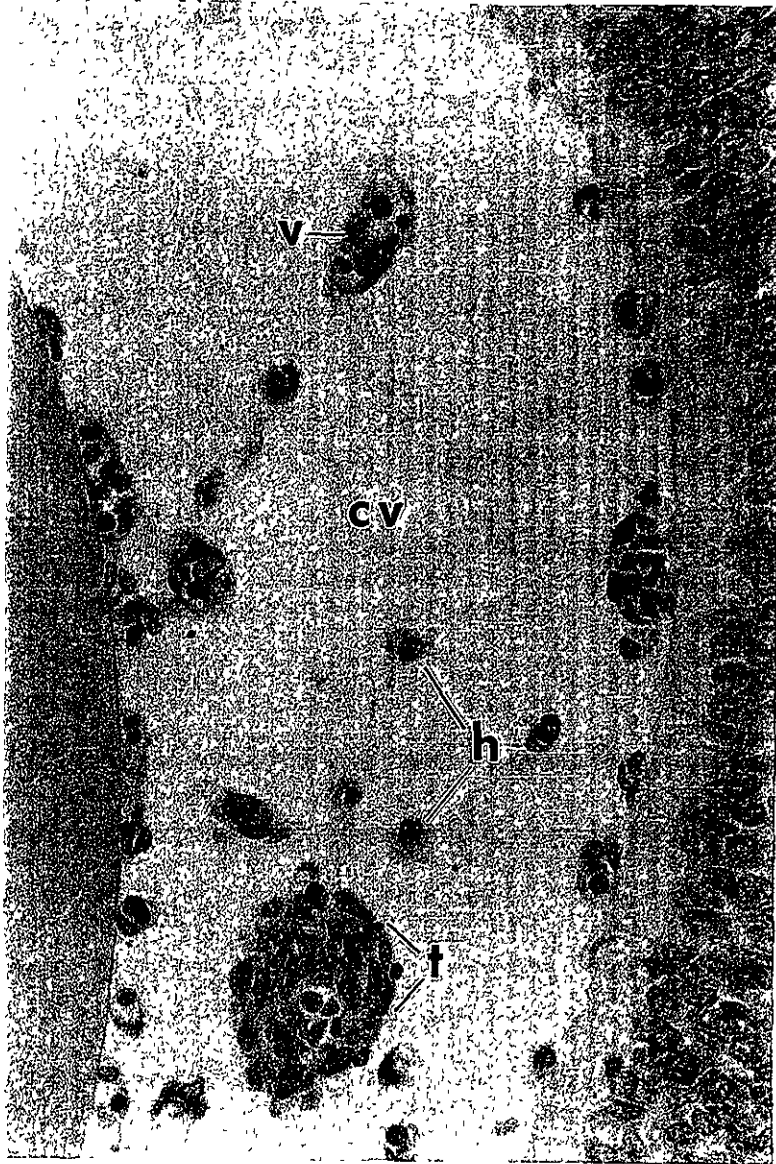


Figura 46 Cuerpo vítreo del ojo, en un feto de ratón de 16 días, del grupo control, en el que se observan vasos hialoides (v), hialocitos (h) y restos de tejido ectomesenquimático (t) Hematoxilina-eosina 450x

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

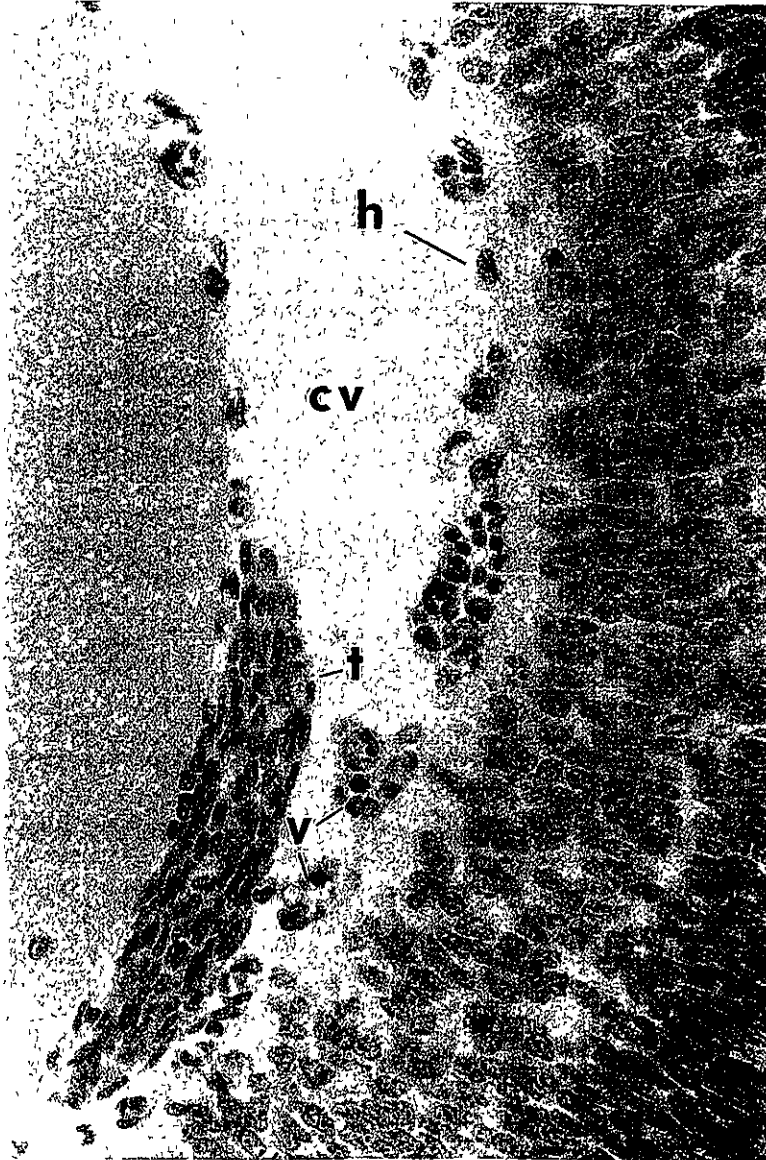


Figura 47 Cuerpo vítreo (cv) de un feto de ratón de 16 días, del grupo de ácido retinoico, en el que se observan grandes vasos hialoideos (v), hialocitos (h) y abundante tejido ectomesenquimático (t) Hematoxilina-eosina 450x

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Figura 48 Cuerpo vítreo de un feto de ratón de 16 días del grupo de vitamina A, con tejido ectomesenquimático (t) ocupando la mayor parte de la cámara, algunos hialocitos voluminosos (h) y abundantes vasos hialoideos (v) Hematoxilina-eosina 450 x

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RETINA NEUROSENSORIAL

En todos los grupos, al deshidratar los tejidos, se restableció el espacio intrarretiniano, por lo que se separó la retina neurosensorial del epitelio pigmentario

En el **grupo control**, la **retina neurosensorial** tenía de características normales. Se identificaron estructuras del inicio de la tercera etapa del desarrollo de la retina como la **membrana limitante externa**, la **capa neuroblástica externa**, la **transitoria de Chievitz**, la **neuroblástica interna**, la de **fibras ópticas** y la **limitante interna**. La retina neurosensorial tuvo un espesor de $109.4 \pm 6.7 \mu$. Figura 49

La **neuroblástica externa**, tuvo un espesor de $65.2 \mu\text{m} \pm 16.8 \mu\text{m}$. Estuvo integrada por células aún sin diferenciar, con núcleos ovalados o fusiformes, paralelos a la membrana limitante externa, dispuestos en 9.7 ± 2.7 hileras dispuestas en una capa que tenía de $65.2 \pm 6.8 \mu\text{m}$. La cromatina de sus núcleos formaba grumos, que se tiñeron intensamente con hematoxilina, lo que permitió distinguir a estas células, de las de la neuroblástica interna. En la capa que originalmente era la ependimaria se pudieron identificar células en metafase y anafase. Los fotorreceptores no se pudieron observar y la membrana limitante externa se logró distinguir como una condensación tenue. En la superficie interna se observaron células con núcleo esférico o ligeramente ovalado, con afinidad tintorial disminuída, lo cual es un indicio de un mayor grado de diferenciación y son las células próximas a migrar hacia la neuroblástica interna, a través de la capa transitoria de Chievitz. Figura 49

La **capa de Chievitz**, con un espesor de $5.0 \pm 0.8 \mu\text{m}$ presentaba prolongaciones citoplasmáticas de las células bipolares, de las de Muller y las indiferenciadas. Algunas de las prolongaciones estaban enmascaradas por los núcleos de las células neuroepiteliales, que estaban migrando de la neuroblástica externa a la interna, y que corresponden principalmente a los de las células amacrinas. Figura 49

La **neuroblástica interna**, presentó un espesor de $30.8 \pm 1.6 \mu\text{m}$, estaba integrada por un promedio de 5.1 ± 2.5 hileras de células diferenciadas, sus núcleos se tiñeron moderadamente con hematoxilina y corresponden a las células bipolares, las amacrinas y las de Muller. Figura 49

La **capa de fibras ópticas**, con un espesor de $8.5 \pm 1.2 \mu\text{m}$, desarrollada en la primitiva capa marginal, estaba constituída por los axones de las ganglionares y por prolongaciones citoplasmáticas de las células bipolares y de las de Muller, de las cuales se formó la membrana limitante interna, que se distinguió con nitidez, como una condensación ligeramente más teñida, que estaba en contacto con el vítreo secundario. Los vasos hialoideos eran de tipo capilar, pero su calibre era de mayor, por estar dilatados. Figura 49

En el **grupo de ácido retinoico**, la **retina neurosensorial**, tenía un espesor de $101.7 \pm 8.1 \mu\text{m}$, que fue menor que el del control y un grado de desarrollo menor al del control. Así mismo se restableció el espacio intrarretiniano. Figura 50

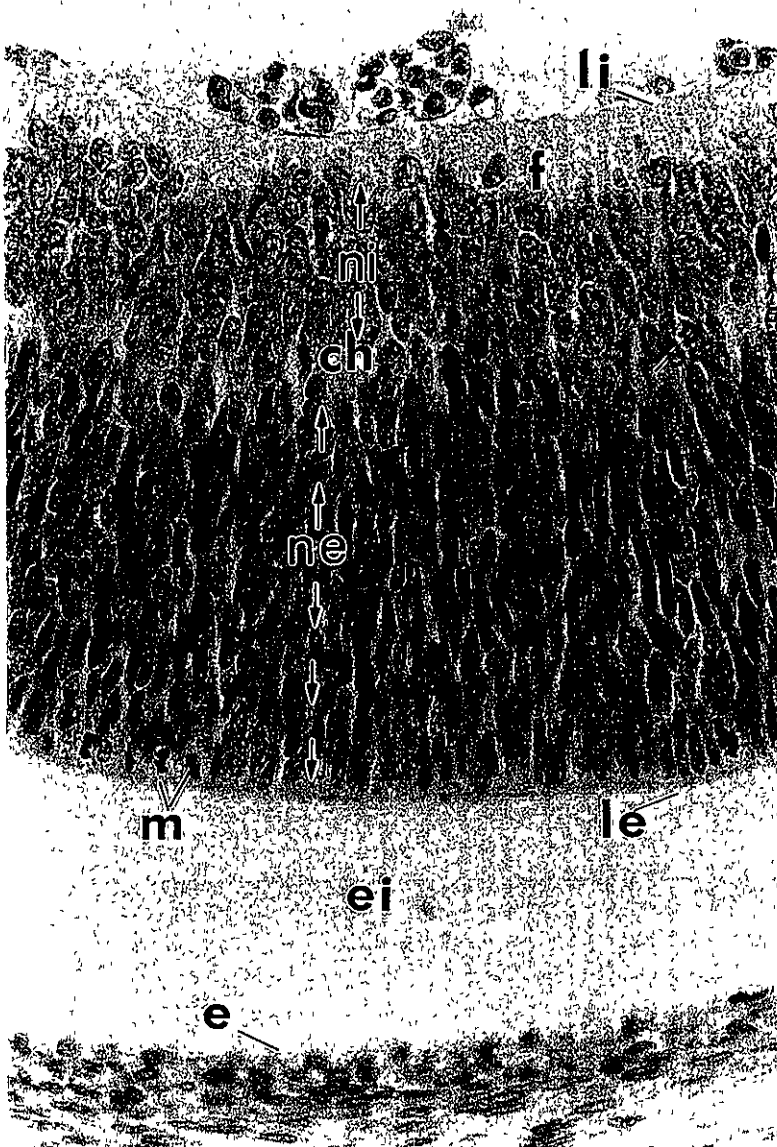


Figura 49 Retina de un feto de ratón 16 días del grupo control, se observa la capa neurosensorial de apariencia normal incluso los núcleos de las capas neuroblástica interna (m), y externa (ne), la capa de Chievitz (ch), la de fibras ópticas (f), las membranas limitantes interna (li) y externa (le) y el epitelio pigmentario (e) separado por un espacio intrarretiniano (ei) que se restableció al procesar los tejidos Hematoxilina-eosina 450 λ

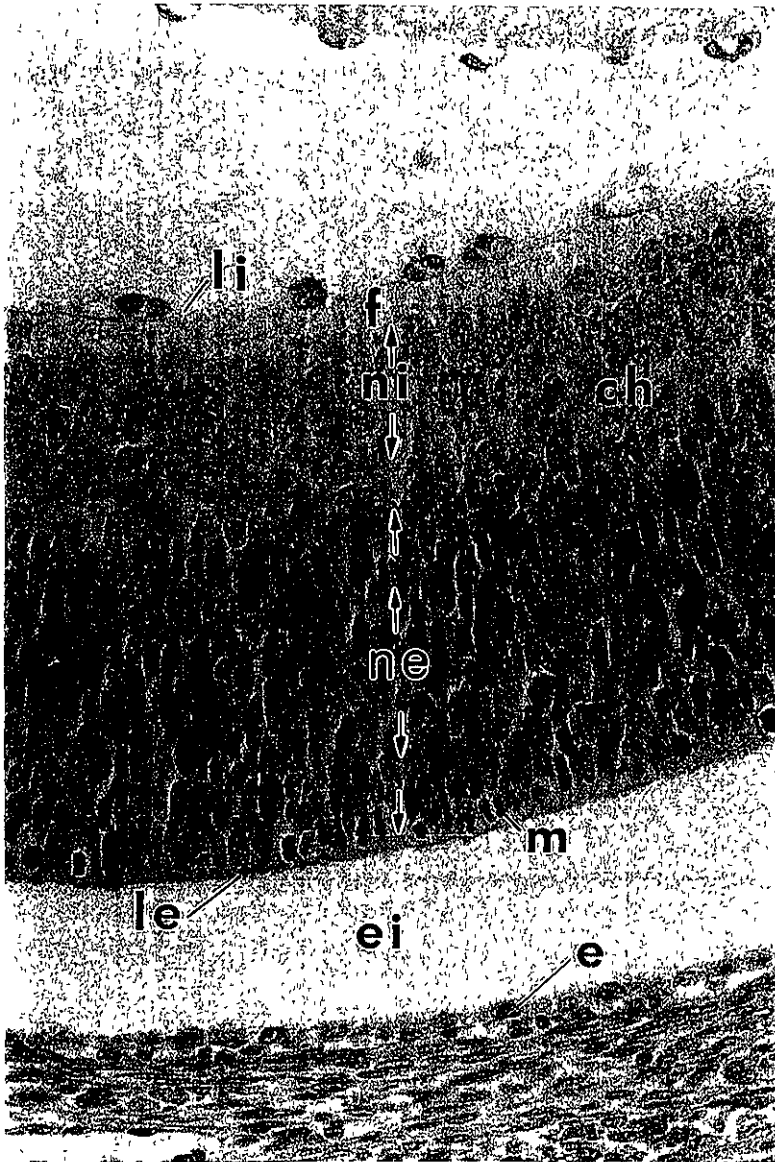


Figura50 Retina de un feto de ratón de 16 días del grupo de ácido retinoico, de menor espesor al del control, las capas neuroblásticas interna (ni) y externa (ne) con abundantes figuras mitóticas (m) separadas por la de Chievitz (ch) La capa de fibras ópticas (f), las membranas limitantes interna (li) y externa (le) y el epitelio pigmentario (e) sin alteraciones, separado por un espacio intrarretiniano (ei) restablecido Hematoxilina-eosina 450 x

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La **capa neuroblástica externa** en este grupo tuvo un espesor de $60.7 \pm 4.5 \mu\text{m}$ y un promedio de hileras de núcleos de las células de 8.8 ± 3.0 , en ambos casos menor al del control. Las células tenían núcleos fusiformes u ovalados, más pequeños. Los fotorreceptores no se pudieron identificar probablemente por estar poco desarrollados, la membrana limitante externa estaba bien definida. En las células cercanas a la membrana limitante externa se observaron figuras mitóticas más numerosas que en los controles. Las células bipolares tenían uno o dos núcleolos. En la superficie interna de esta capa, en la de Chievitz y en la neuroblástica interna, se identificaron núcleos esféricos, con cariolinfa clara, característicos de células amácrinas en plena diferenciación y migración. Figura 47 y 50.

La **capa de Chievitz** midió $5.9 \pm 1.2 \mu\text{m}$, fue ligeramente más amplia en promedio que la de los controles y tuvo una estructura fibrilar muy similar a la del grupo control. Figura 50.

La **neuroblástica interna** tuvo un espesor de $26.8 \pm 5.4 \mu\text{m}$ y el promedio de hileras de núcleos fue de 4.4 ± 2.0 menor que el de los controles con células más pequeñas, y diferenciadas, lo que dificultó la identificación precisa de las células ganglionares, las de Muller y las amácrinas. Figura 50.

La **capa de fibras** tenía un aspecto y espesor de $8.4 \pm 1.2 \mu\text{m}$, similares al del control, aunque la cantidad de axones de las ganglionares fue menor. Figura 50.

En el **grupo de vitamina A**, la **retina neurosensorial** tenía un grosor promedio de $104.8 \pm 8.1 \mu\text{m}$, menor al del control, aunque las medidas fueron muy variables, debido a que presentó zonas muy engrosadas y otras muy delgadas, fenómeno que sólo se presentó en este grupo. El espacio intrarretiniano se restableció al igual que en los demás grupos. Figuras 51 y 52.

La **capa neuroblástica externa** midió $61.2 \pm 8.8 \mu\text{m}$, y tuvo un número de hileras de núcleos de las células 8.9 ± 5.0 . Ambos parámetros fueron menores que la del grupo control. Sus células tuvieron núcleos más pequeños, entre las que hubo algunos cuerpos esféricos, basófilos, que tienen el aspecto de cuerpos apoptóticos. La cromatina tuvo una apariencia granular, similar a la del control. Con la técnica utilizada no se identificaron fotorreceptores. En la superficie interna se observaron núcleos de las células amácrinas, más esféricos, que enmascaraban gran parte de la capa de Chievitz. Figuras 51 y 52.

La **capa de Chievitz** tuvo estructura fibrilar y midió $5.3 \pm 1.2 \mu\text{m}$, menos que en el control y en algunos sitios no se distinguió por estar enmascarada por los núcleos de las células que estaban migrando. Figuras 51 y 52.

La **capa neuroblástica interna** tuvo un espesor de $28.3 \pm 7.4 \mu\text{m}$, y un promedio de hileras de núcleos celulares de 5.2 ± 3.2 menores que el control. Estuvo formada por células con núcleos más pequeños, se identificaron las células de Muller por ser más alargadas en comparación con las ganglionares, que son más voluminosas. Entre las células de esta capa se observaron cuerpos basófilos, esféricos y pequeños rodeados por material acidófilo que parecen ser cuerpos apoptóticos. Figuras 51 y 52.

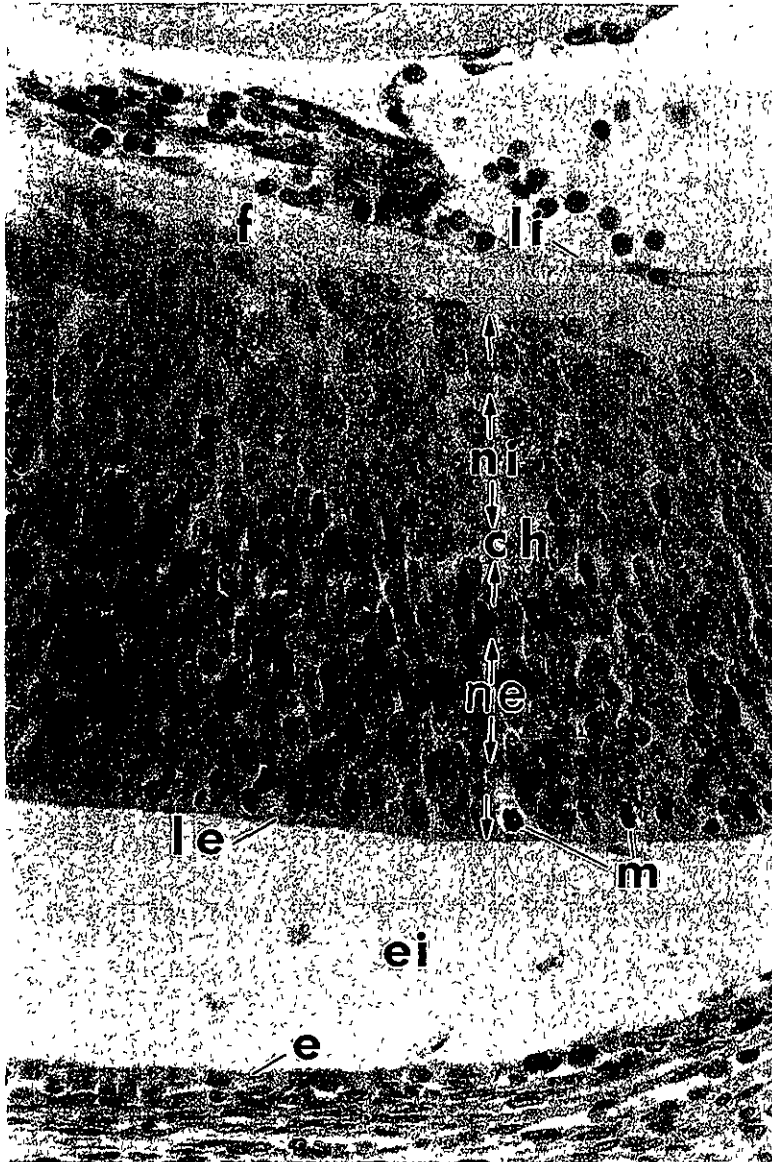
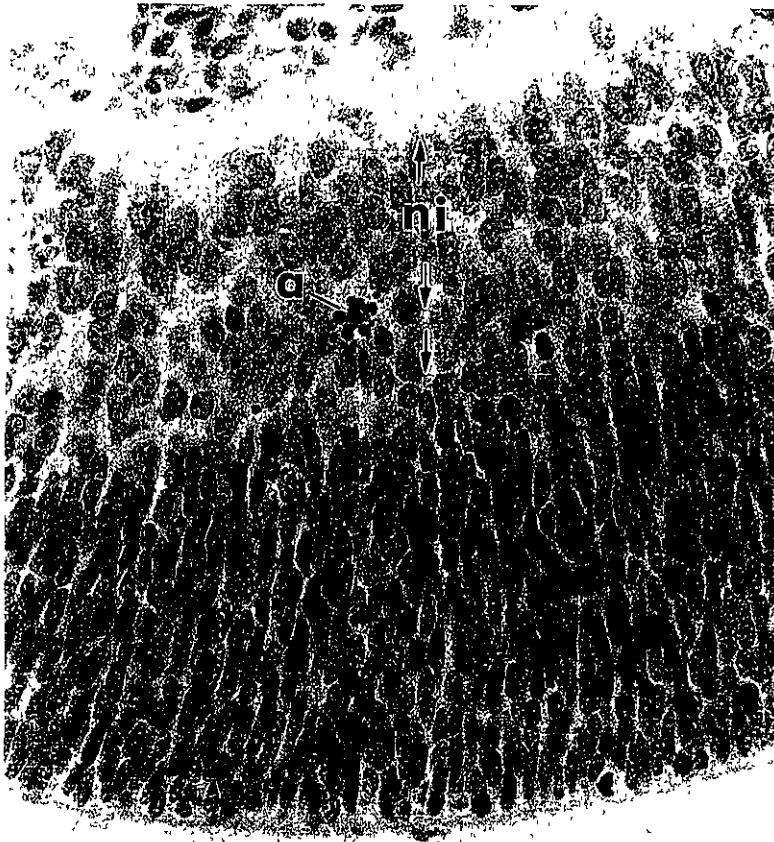


Figura 51 Retina de un feto de ratón de 16 días del grupo de vitamina A, de espesor irregular, las capas neuroblásticas interna (m) y externa (ne) con núcleos más pequeños y de menor densidad, así como numerosas figuras mitóticas (m) La de Chevitz (ch) poco diferenciada. Las membranas limitantes interna (li) y externa (le) y la de fibras ópticas (f) mal definidas. El epitelio pigmentario (e) pseudo estratificado, separado por un espacio intrarretiniano (ei), restablecido al deshidratar el ojo. Hematoxilina-eosina 450 x

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



ei

Figura 52 Retina de un feto de ratón de 16 días del grupo de vitamina A, se observa la presencia de probables cuerpos apoptóticos (a) en la capa neuroblástica interna Hematoxilina-eosina 450x

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La capa de **fibras ópticas**, tuvo una mayor cantidad de fibras, que siguieron un trayecto paralelo a la limitante interna, las fibras perpendiculares a esta membrana eran más abundantes y superaban en proporción a la de los axones de las ganglionares. Estas correspondían a la primitiva capa marginal. El espesor fue de $10.2 \pm 2.5 \mu\text{m}$, mayor que el del control. La membrana limitante interna fue más delgada. Figuras 51 y 52.

EPITELIO PIGMENTARIO

La estructura de la capa pigmentaria en el grupo **control** tenía un **epitelio** que constaba de una sola capa de células cuboidales, con núcleo esférico o ligeramente oval, sin melanina, por ser ratones albinos. En los grupos **tratados**, el epitelio estaba engrosado y en algunas áreas era pseudoestratificado y en otras fue bilaminar. En todos los grupos el epitelio descansó sobre una coriocapilar rica en vasos. Figuras 49 a 52.

NERVIO OPTICO

En el sitio de emergencia del nervio óptico por detrás de la papila que al desaparecer forma el **disco óptico**, se observó lo siguiente:

En el **grupo control**, el diámetro promedio fue de $78.2 \pm 9.0 \mu\text{m}$, tuvo haces de fibras bien definidos, con un trayecto paralelo a la superficie del nervio y entre éstos se observaron los septos gliales, constituidos por astrocitos y oligodendrocitos con núcleo fusiforme en los primeros y esférico o irregular en los segundos, con la cromatina en grumos pequeños en uno o en dos nucléolos. En el centro del nervio óptico se encontró la parte intraneural de la arteria hialoidea, que persiste como arteria central de la retina, delimitada por una capa de endotelio y rodeada por tejido glial. La vaina del nervio óptico estaba formada por células con núcleo fusiforme, derivados del ectomesénquima, con aspecto semejante al de los fibroblastos. Entre estas células se encuentran vasos capilares que penetraron entre las fibras para formar los septos transversales. Figura 53.

En el **grupo de ácido retinoico**, el diámetro promedio del nervio óptico fue de $75.6 \pm 7.0 \mu\text{m}$, menor que el del control, las fibras nerviosas fueron semejantes a las del control, pero con astrocitos y oligodendrocitos más abundantes y de núcleos menos voluminosos. La arteria hialoidea fue de mayor calibre y con mayor cantidad de tejido glial rodeando al endotelio. En la periferia del nervio, había células gliales de núcleo esférico, formando una o dos hileras. La vaina del nervio, estaba constituida por células con núcleo fusiforme, más abundantes que en el control. Entre éstas se encontraron vasos capilares y algunos de mayor calibre. Figura 54.

En el **grupo de vitamina A**, el diámetro del disco óptico fue de $73.1 \pm 11.5 \mu\text{m}$ siendo el menor de los tres grupos. El desarrollo de las fibras ópticas fue menor, en cambio se observó una mayor cantidad de astrocitos y los oligodendrocitos de los septos gliales, la glia querodeaba a la arteria hialoidea y la cercana a la vaina, más pequeños. La arteria hialoidea, los vasos y capilares de la vaina fueron más grandes y abundantes que en los otros grupos. Fig. 55.



Figura 53 Nervio óptico de un feto de ratón de 16 días del grupo control, de características normales. se observa los haces de fibras ópticas (f), los septos gliales con astrocitos (a) y oligodendrocitos (o), la vaina (v), la arteria hialoidea (ah) y la retina (r) Hematoxilina-eosina 450x

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Figura 54 Nervio óptico de un feto de ratón de 16 días del grupo de ácido retinoico, se observan los haces de fibras ópticas (f) de menor tamaño que los del control, rodeados por una mayor proporción de astrocitos (a) y oligodendrocitos (o), la vaina (v) y la arteria hialoidea (ah) de características normales Hematoxilina-eosina 450x

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

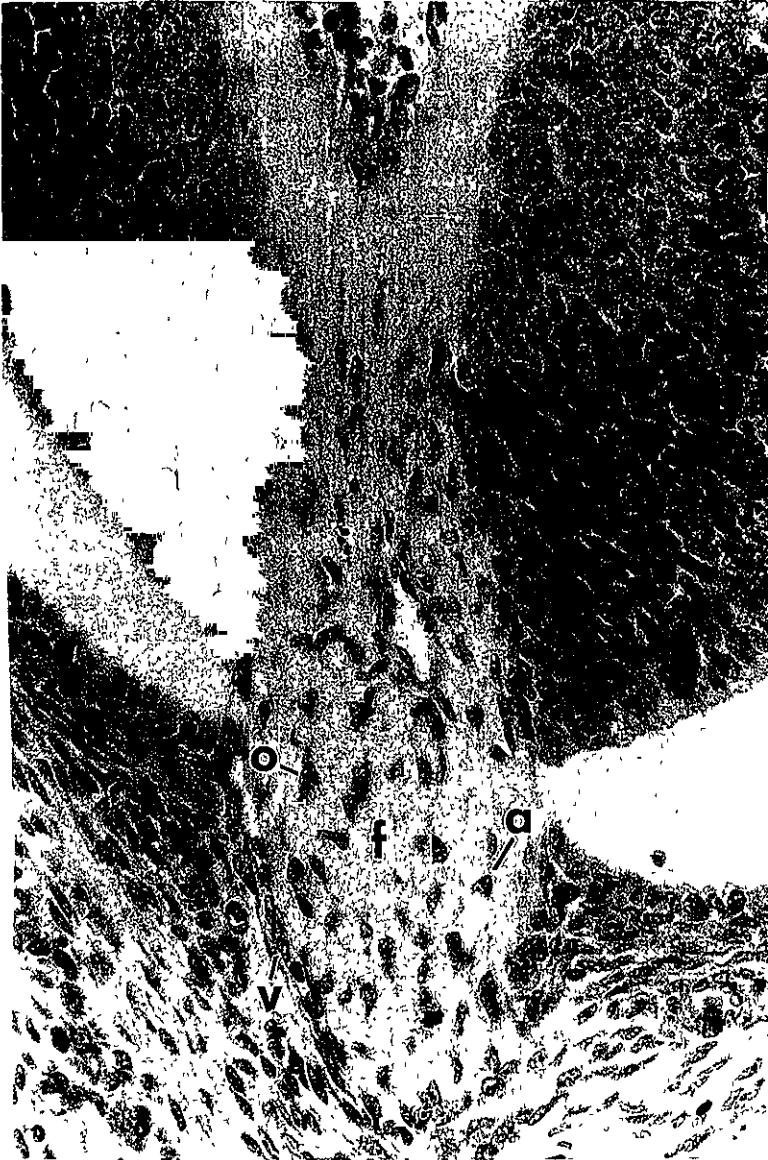


Figura 55 Nervio óptico de un feto de ratón de 16 días del grupo de vitamina A, con hipoplasia del mismo y de los haces de fibras ópticas (f), abundantes astrocitos (a) y oligodendrocitos (o), se observan cuerpos apoptóticos (ca), cuerpos pignóticos que podrían ser apoptóticos (cp), la vaina (v), la arteria hialoidea (ah) y la retina (r) Hematoxilina-eosina 450x

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en el presente trabajo muestran que 1) **La vitamina A y el ácido retinoico son teratógenos para el ratón, al administrarse en una sola dosis, 10,000 UI de vitamina A o 50 mg/kg de peso de ácido retinoico, por vía oral, a los ratones hembras en el sexto día gestacional, correspondiente al inicio de la implantación y del periodo de organogénesis del ratón** 2) **Estos fármacos también ocasionan pérdida gestacional con reabsorción embrionaria en las condiciones experimentales descritas**

En el **grupo control**, que sólo recibió aceite de girasol, **no hubo reabsorciones, malformaciones externas ni anomalías oculares**

En el **grupo tratado con ácido retinoico** hubo **pérdida gestacional de 7.8%** de los fetos, **malformaciones externas y anomalías oculares en el 4.3%**.

En el **grupo que recibió vitamina A** hubo **pérdida gestacional del 82.8 %** de los fetos, así como **anomalías y malformaciones externas con múltiples alteraciones oculares en el 91.6%** de los fetos que sobrevivieron

Las **malformaciones externas** detectadas fueron

En el **grupo de ácido retinoico**, **hipoplasia palpebral**, con ojos abiertos y **falta de cierre de la pared abdominal con onfalocele**.

En el **grupo de vitamina A**, se observaron **malformaciones severas como acránea con excencefalia, microcefalia, hendiduras faciales, falta de cierre de la pared abdominal con onfalocele e hipoplasia palpebral con ojos abiertos** Se presentaron además otras **anomalías externas como talla y peso bajos y líquido amniótico hemático**.

Las **alteraciones detectadas en el globo ocular** fueron

En el **grupo de ácido retinoico** **hiperplasia corneal**, a expensas del epitelio y del estroma, con desorganización de las fibras colágenas, **hiperplasia del cristalino, hipoplasia de la cámara vítrea** con mayor cantidad de células indiferenciadas (ectomesenquimáticas) y de vasos sanguíneos, **hipoplasia de la retina neurosensorial** con aumento del número de hileras celulares y un grado de diferenciación celular normal semejante al control, **hiperplasia del epitelio pigmentario** el cual fue pseudoestratificado y en algunos casos bilaminar, **hipoplasia del nervio óptico y arteria hialoidea de mayor calibre**

En el **grupo de vitamina A** se presentó, **microftalmos**, el globo ocular fue de tamaño significativamente menor, **hiperplasia corneal** con aumento en la celularidad del epitelio y del estroma y desorganización de las fibras de colágeno, **hipoplasia de la cámara anterior**, esta en algunos fetos fue atresica, poniéndose en contacto el endotelio corneal con la membrana pupilar y el epitelio anterior del cristalino, **falta de diferenciación del ángulo** de filtración, encontrándose ocupado por células indiferenciadas (ectomesenquimáticas), **hipoplasia del iris**, con el área de multiplicación celular más pequeña en el borde del iris, **microfaquia**, hipoplasia del cristalino con células del epitelio anterior menos diferenciados, **hipoplasia de la cámara vítrea** con presencia de numerosas células indiferenciadas (ectomesenquimáticas) y vasos sanguíneos en el área retrolental, **hipoplasia de la retina neurosensorial** con disminución del número de hileras celulares y menor grado de diferenciación celular, **hiperplasia del epitelio pigmentario**, el cual fue pseudoestratificado y en algunos sitios bilaminar, **hipoplasia del nervio óptico** con menor desarrollo de fibras ópticas y mayor cantidad de células gliales, **arteria hialoidea de mayor calibre**

Estas anomalías histológicas de las principales estructuras oculares revelan un **retraso en la diferenciación celular y en el desarrollo tisular**, debidos a la administración de un exceso de ácido retinoico ó de vitamina A, durante la etapa crítica en el desarrollo de diversas estructuras del embrión de ratón, en especial las derivadas del sistema nervioso y de las células ectomesenquimáticas. Dada la similitud entre en genoma humano y el del ratón consideramos que **estas anomalías pudieran presentarlas el ser humano**, al ser expuesto a este tipo de fármacos en el periodo de organogenesis durante la vida intrauterina.

Estos hallazgos y los descritos por otros autores deben **concientizar al médico en el manejo de vitamínicos en la mujer embarazada y en aquella en edad reproductiva**. La información al paciente sobre los riesgos de la administración de vitamina A o su derivado al ácido retinoico, a dosis teratógenas, como lo son 25,000 U de vitamina A y una dosis no establecida de ácido retinoico, pero relativamente baja, durante el primer trimestre de la gestación, pudiera ser útil para evitar el uso indiscriminado de vitamínicos, en especial de retinoides y sus consecuencias teratógenas para el producto de la gestación.

Lo mejor es evitar toda medicación en la mujer durante las primeras diez semanas de la gestación (ocho semanas del desarrollo), a menos que exista una razón médica poderosa y se reconozca la inocuidad para el embrión, habiendo valorado rigurosamente el riesgo para el embrión contra el beneficio para la madre.

DISCUSION

En el presente trabajo se demuestra la **teratogenicidad de la vitamina A y de su derivado el ácido retinoico en el feto de ratón**, se eligió a este animal de experimentación debido a que estudios recientes del genoma humano reportan que comparte el 80% de los genes identificados en el hombre. Dada esta similitud genética, **el ser humano expuesto a dosis teratogénicas de vitamina A o de su derivado el ácido retinoico** durante etapas tempranas de la gestación, **podría presentar malformaciones similares a las presentadas en el ratón.**

Diversos estudios muestran que **tanto el exceso como el déficit de Vitamina A durante etapas críticas del embarazo pueden provocar malformaciones** en el producto de la gestación y por el contrario las dosis óptimas de vitamina A procedentes de alimentos o de fármacos pueden evitar el desarrollo de malformaciones debidas a déficit de vitamina A.

La vitamina A es un nutriente valioso y necesario para la formación del embrión. Su consumo en alimentos ricos en carotenos (9) o su administración exógena a dosis bajas, 5,000 UI, contenidas en multivitamínicos y multiminerales. Se emplean como complemento nutricional del embarazo, reducen el riesgo de la aparición de defectos congénitos y anomalías del desarrollo secundarias a déficit de vitamina A (2).

La **acción teratogénica de la vitamina A y de su análogo el ácido retinoico** ha sido demostrada en diversas especies animales, desde hace varias décadas. Sin embargo, estos fármacos son parte de la fórmula de diversos productos cosméticos, cremas para la piel, dermatológicos, empleados en el tratamiento del acné quístico y de vitamínicos, que son utilizados con frecuencia por la mujer en edad reproductiva y por las embarazadas, quienes generalmente no son advertidas sobre los riesgos de utilizar dosis elevadas de éstos fármacos en el primer trimestre de la gestación. Estos riesgos son pérdida gestacional o malformaciones embrionarias o fetales.

Rosa y colaboradores, en 1983, establecieron la teratogenicidad en la especie humana, del **isotretinoín o ácido 13 cis-retinoico** utilizado vía oral a dosis muy bajas, en el tratamiento del acné quístico y otras dermatosis (1,2).

La **dosis teratogénica de la vitamina A** es motivo de controversia, pero la mayoría de los científicos están de acuerdo en que el nivel umbral para su teratogenicidad es de **25,000 UI**. Esta dosis administrada durante un periodo no precisado, puede producir anomalías morfológicas o pérdida gestacional. Sin embargo existen actualmente productos farmacológicos que contienen **50,000 unidades** internacionales de vitamina A, dosis considerada como teratogénica para el humano, que no deben ser usados por una mujer gestante.

En la literatura revisada se reportan múltiples malformaciones consecutivas al uso de retinoides, que constituyen un síndrome denominado **embriopatía por isotretinoína o por vitamina A** caracterizado por dismorfismo craneofacial que incluye microtra, micrognatia y paladar hendido, además de aplasia del timo, anomalías cardiovasculares, esqueléticas y defectos del tubo neural (1,2)

Actualmente se sabe que **la vitamina A es un morfógeno**, dado que participa en la expresión o activación de genes específicos, que intervienen en el desarrollo de la mayoría de los órganos del embrión y en especial del sistema nervioso y órganos de los sentidos, entre los que se encuentran los ojos (14)

La administración exógena de dosis teratógenas de vitamina A o de ácido retinoico, provoca que se expresen genes homeóticos u homeoboxes (hox) en grupos de células en desarrollo, en las que normalmente no se expresa. Las anomalías craneofaciales se deben a que el ácido retinoico altera la expresión del gen hox 9-7 durante la organogénesis (14)

Debido a que **el ácido retinoico participa en el desarrollo inicial de la cara**, tanto su deficiencia como su exceso pueden provocar importantes anomalías faciales. Se sabe que un exceso de ácido retinoico inhibe el crecimiento del proceso frontonasal y de los nasales medios ocasionando que el ectomesénquima no se diferencie y se altere la coadunación a nivel de los surcos ubicados entre los procesos que formarán la cara permaneciendo hendiduras faciales de severidad variable (6)

El presente trabajo muestra las malformaciones externas aparentes, así como las anomalías oculares observadas en los fetos de ratón que recibieron vitamina A ó ácido retinoico, a una dosis teratógena para la especie, al sexto día gestacional que coincide con el periodo de organogénesis del ratón encontrándose lo siguiente

Las malformaciones externas generales y las anomalías oculares tuvieron una mayor frecuencia y severidad en el grupo tratado con vitamina A, que en el que recibió ácido retinoico, debido a que creemos que esto se debió a que la dosis utilizada de ácido retinoico, de 50 mg por kg de peso corporal, fue menor a la considerada como teratógena de 100 mg por kg de peso. Esta última no se utilizó dado que provocó la pérdida gestacional y la reabsorción de todos los fetos de ratón al emplearla en la fase preliminar de este estudio experimental

Las **anomalías y malformaciones externas** comunes a ambos grupos tratados fueron peso y tallas bajos, hernia de la pared abdominal con onfalocelo y no habían sido reportadas por otros autores. En el grupo tratado con vitamina A existieron además malformaciones craneofaciales severas e incompatibles con la vida como cranea, excencefalia, microcefalia y hendiduras faciales, y estas ya habían sido reportadas por otros investigadores como anomalías del sistema nervioso central y dismorfismo facial

Las anomalías oculares por retinoides no habían sido descritas con anterioridad, en este trabajo se encontró que fueron numerosas y estuvieron presentes en la mayoría de las estructuras oculares córnea, cristalino, cámara anterior, ángulo de filtración, iris, cuerpo ciliar, vítreo, retina y nervio óptico. Las cuales mostraron un **retraso en su diferenciación e** inmadurez celular y tisular, que fueron más importantes en el grupo tratado con vitamina A.

El **efecto teratogéno ocular de los retinoides** y especialmente de la vitamina A en el ratón fue microftalmus, anomalías corneales, glaucoma, microfaquia y distrofias retineales. Existe el riesgo de que estas alteraciones oculares congénitas puedan presentarse en el humano, en hijos de mujeres expuestas a dosis excesivas de vitamina A o de ácido retinóico.

La teratogenicidad de la vitamina A y su derivado el ácido retinóico, sobre las estructuras oculares, se debe a que estos fármacos, denominados morfógenos, participan en la diferenciación celular y el crecimiento de los tejidos embrionarios, mediante su unión a receptores específicos, identificados en los tejidos del sistema nervioso central, de los que deriva la retina, el nervio óptico, la pars irídica y la ciliar, lo mismo que en las células de las crestas neurales, que originan el endotelio y el estroma corneales, es el constrictor y el estroma del iris, el músculo ciliar, el trabéculo, la coroides y la esclerótica, los melanocitos, los músculos extraoculares y los arcos branquiales de los que deriva la cara.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Vaughan D Anatomía y embriología ocular Neurooftalmología En Oftalmología general, 11ª edición, México El Manual Moderno, 1999, pp 27-343
- 2 - Salder TW Primera semana del desarrollo de la ovulación a la implantación Segunda semana del desarrollo disco germinativo bilaminar Tercer semana del desarrollo disco germinativo trilaminar Tercera a octava semana periodo embrionario Principios de teratología Cabeza y cuello Ojo Sistema nervioso central En embriología médica de Langman 8ª edición, México, Editorial Médica Panamericana, 2001, pp 34-49, 60-75, 81-108, 118-122, 354-358, 381-391, 398-405
- 3 -Márquez Orozco MC Gastrulación Neurulación Desarrollo del sistema nervioso central Ecología embrionaria y fetal En Biología del desarrollo, 3ª edición, México, A Márquez Orozco, 1996, pp 1-66
- 4 - Moore KL, Persaud TVN Inicio del desarrollo humano Formación del disco embrionario bilaminar y del saco coriónico Formación de las capas germinales y diferenciación inicial de tejidos y órganos Periodo de organogénesis Desarrollo de la cara Sistema nervioso Desarrollo del ojo En Embriología Clínica, 6ª edición, México, Mc Graw-Hill, 1999, pp 35-48, 50-55, 88-134, 228-233, 249-270, 478-511, 520-532
- 5 - MANN I The Developmental abnormalities of the eye, 2ª edición, Great Britian, British Medical Association, 1957, pp 1-288
- 6 - Smelser GK Morfología y fisiología de la retina En Morfología del ojo, 9ª edición, Puerto Rico Editorial Universitaria, 1980, pp 161-179
- 7 - Hart WM Bioquímica de la transducción sensorial de los fotorreceptores Ciclo visual La retina Fotorreceptores En Fisiología del ojo, 9ª edición, España, Mosby, 1994, pp 475-478, 588-594
- 8 - MANN I The Developmental abnormalities of the eye, 2ª edición, Great Britian, British Medical Association, 1957, pp 1-396
- 9 - Kanski JJ Distrofias hereditarias del fondo de ojo Enfermedades de la órbita Anatomía aplicada En Oftalmología clínica, 4ª edición, España, Harcourt, 2000, pp 387-406, 486
- 10 - Bruce M Problemas del desarrollo, causas, mecanismos y patrones Ojo Desarrollo de la región facial En Embriología humana y Biología del desarrollo, 2ª edición, Madrid, Harcourt, 2000, pp 143-144, 268-282, 295-299
- 11 -Lister R Armendares S Introducción a la genética humana, 1ª edición, México, El manual moderno, 1994

- 12 -Guizar Vázquez JJ Mecanismos de teratogénesis En genética clínica, 3ª edición, México, El manual moderno, 2001, pp 328, 332-333
- 13 -Beers, Berkow Alteraciones de la nutrición por deficiencias vitamínicas En El manual Merck de diagnóstico y terapéutica, 10ª edición, España Hartcourt, 1999, pp 33
- 14 - Gilbert SF The early developmental of vertebrates En Developmental biology, 6ª edición, Massachussets, Sinaver, 2000, pp 368-369