

**UNIVERSIDAD AUTONOMA
METROPOLITANA**

PLANTEL XOCHIMILCO



**POTENCIALES PROVOCADOS DE LA VIA AUDITIVA EN
RATAS ALCOHOLIZADAS CRONICAMENTE Y CON
ANTECEDENTES DE PROGENITORES ALCOHOLIZADOS**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN REHABILITACION NEUROLOGICA**

**P R E S E N T A :
JOSE DE JESUS MORALES MARTINEZ**

ASESOR DE TESIS:

DRA. YOLANDA REBECA PEÑALOZA LOPEZ

MEXICO, D. F.

1994

124709

UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA.
PLANTEL XOCHIMILCO.

MAESTRIA EN REHABILITACION NEUROLOGICA.

ASESOR DE TESIS:
DRA YOLANDA REBECA PEÑALOZA LOPEZ

20 de abril de 1994 -



DEDICATORIA.

Dedico este trabajo en especial a mi esposa por su apoyo y paciencia para los proyectos que ambos iniciamos.

A mis hijos José de Jesús y Cindy, que son la luz que da fuerza e iluminan mi vida.

A mis padres como un homenaje a su recuerdo por sus ejemplos que han sido mi guía en el camino.

AGRADECIMIENTOS.

Agradezco en especial a la Dra.. Yolanda Peñaloza, por su paciencia y tiempo invertido en este trabajo.

Al Dr.. Adrian Poblano por su apoyo y sugerencias en el desarrollo de esta tesis.

Al Dr.. Juan Valadez R. por la utilización y sugerencias del modelo de alcoholismo en ratas.

Al Dr.. Eduardo Montes de Oca por el apoyo y los recursos logísticos para este trabajo.

Y a todos aquellos que de alguna forma intervinieron con aportaciones , sugerencias, y críticas sobre esta investigación

INDICE.

I. MARCO TEORICO GENERAL.

I.1. Epidemiología del alcoholismo en México.

II. MARCO TEORICO ESPECIFICO.

- II.1. Comunicación y audición.
- II.2. Bases neurobiológicas de la audición.
- II.3. Vía auditiva central
- II.4. Efectos del alcohol en el SNC.
- II.5. Síndrome de fetopatía alcohólica.
- II.6. Efectos bioquímicos del alcohol.
- II.7. Potenciales provocados auditivos de tallo cerebral.
- II.8. Potenciales provocados auditivos de tallo cerebral en individuos con antecedentes de alcoholización aguda y crónica
- II.9. Relación entre conceptos de plasticidad cerebral y los mecanismos de adaptación del organismo al alcohol.
- II.10. Modelo de alcoholismo en animales en experimentación

III. OBJETIVO DEL TRABAJO.

IV. HIPOTESIS.

V. MATERIAL Y METODO.

V.1 Metodo de los potenciales provocados auditivos.

VI. RESULTADOS.

VII. DISCUSION.

VIII. CONCLUSIONES.

IX. TABLAS.

X. BIBLIOGRAFIA.

**POTENCIALES PROVOCADOS DE LA VIA
AUDITIVA EN RATAS ALCOHOLIZADAS
CRONICAMENTE Y CON ANTECEDENTES DE
PROGENITORES ALCOHOLIZADOS.**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN REHABILITACION NEUROLOGICA.**

**PRESENTA:
JOSE DE JESUS MORALES MARTINEZ.**

**ASESOR DE TESIS.
DRA YOLANDA REBECA PEÑALOZA LOPEZ.**

I MARCO TEORICO GENERAL.

I.1 EPIDEMIOLOGIA DEL ALCOHOLISMO EN MEXICO

El problema del alcoholismo es un fenómeno complejo multicausal en el que intervienen variables de tipo genético, fisiológico, neuroquímico, patológico, sociológico, antropológico y cultural por lo que resulta difícil elaborar un concepto que incluya estos aspectos.(Elizondo 1988.).

El alcoholismo es una alteración caracterizada por la pérdida del control sobre el consumo del alcohol que conduce, ineludiblemente a la intoxicación por cronicidad por progresión y por su tendencia a la recaída. Típicamente se asocia con inestabilidad emocional, daño físico y desajuste social del sujeto. (Manual sobre alcoholismo 1968.).

En México, la prevalencia de consumo de bebidas alcohólicas en la población urbana de 12 a 17 años es de 27%, mientras que para los individuos de 18 a 65 años es de 53.5%. Aproximadamente la quinta parte de los hombres de 18 a 65 años, que consumen bebidas alcohólicas, tienen una frecuencia de embriaguez de cuando menos una vez por mes; para las mujeres, este porcentaje es inferior al 1%. Las bebidas alcohólicas de mayor preferencia por parte de los bebedores son la cerveza (80%) y los destilados (75%).

El 5.9% del total de la población urbana de 18 a 65 años cumple con el criterio de dependencia al alcohol, para los hombres , esta prevalencia es de 12.5% y para las mujeres de 0.6%. Por edad son los hombres de 18 a 29 años, quiénes tienen una mayor prevalencia de dependencia al alcohol. En cuanto a la escolaridad, se aprecia un incremento en la prevalencia de dependencia en la medida en que se reduce el número de años cursados. Así, la población

con menos de 6 años de escolaridad presenta una prevalencia de 6.7%, en contraste con aquélla que tiene 13 o más años cursados , en donde se observa una prevalencia de 2.8%.

Del total de bebedores y exbebedores, el 16% se vio involucrado en accidentes o violencias alguna vez por el consumo de bebidas alcohólicas. El 14.9% reporto haber tenido problemas con su familia y el 12.4% ha tenido problemas de salud por este motivo. Del total de bebedores , el 35.8% tuvo problemas relacionados con el consumo de bebidas alcohólicas en los últimos 12 meses.

En relación a la población femenina que ha estado embarazada, el 16.8% consumió bebidas alcohólicas en su último embarazo; el 8% tomó de acuerdo a su patrón de consumo habitual y el 5.7% redujo la ingestión de bebidas alcohólicas. De las mujeres que amamantaron a su último hijo, el 7.4% consumió bebidas alcohólicas durante la lactancia, siendo la cerveza la bebida de preferencia.

Por regiones, en la Región Centro es en donde se observa la prevalencia de dependientes al alcohol más elevada (7.2%) y en la Región Sur, la más baja (4.7%). También es en la Región Centro en donde se observa el mayor porcentaje de bebedores que han tenido problemas por su consumo de bebidas alcohólicas en los últimos doce meses, siendo el 60% de la población masculina entre 18 a 65 años, mientras que en la Región Centro Sur el 42% de esa población ha tenido problemas con su manera beber. (Secretaria de Salud. Sistema Nacional de Encuestas de Salud.1992).

Los efectos del alcohol han sido ampliamente estudiados en el hombre y animales de laboratorio; específicamente las alteraciones provocadas en el sistema digestivo, glándulas suprarrenales, sistema respiratorio, sistema cardiovascular, etc.

Sin embargo las alteraciones en el Sistema Nervioso Central, y la cirrosis hepática son las que más han llamado la atención. Desde el punto de vista morfológico se han encontrado lesiones en algunos núcleos del tálamo, hipotálamo, mesencéfalo, hipocampo y tallo cerebral (Gambetti P. 1974).

II. MARCO TEORICO ESPECIFICO.

II.1 COMUNICACION Y AUDICION.

La adquisición del lenguaje está subordinada al ejercicio de una función simbólica que se apoya en el desarrollo de la imitación y del juego, así como en el de los mecanismos verbales.

Según Piaget, el mecanismo de la fonación se relaciona al contenido de la percepción que se trata de conservar. Cuando el niño gime o canta, percibe un sonido que desea sostener o repetir y cómo esta percepción forma parte de un esquema global de asimilación fónico y auditivo (en el momento en que debido a la experiencia la voz se coordina con el oído, la reacción primaria sobrepasa al simple reflejo vocal), el sujeto llega a reproducir este sonido y la acomodación auditiva a la voz propia depende de la asimilación vocal reproductiva. De allí en adelante, el niño oye otros sonidos análogos a los que sabe emitir por sí mismo, y la acomodación a estos sonidos es inseparable de un esquema de asimilación ya preparado que pone en actividad este esquema y por lo tanto la imitación. (Piaget 1961).

De acuerdo a lo anterior, el desarrollo sensoriomotor del niño simplemente sigue su curso hasta que ha adquirido suficientes conocimientos como para necesitar alguna clase de sistema representacional simbólico (lenguaje hablado), su desarrollo cognoscitivo es suficientemente sofisticado como para permitirle formar símbolos apropiados y como consecuencia generar un volumen intelectual suficiente como para requerir un sistema más eficaz para la comunicación con su medio, de aquí que el desarrollo intelectual en el pequeño, no sólo se da en el inter del periodo sensoriomotor, sino que también un pilar de éste, es el desarrollo del lenguaje.

La actividad simbólica juega una función específica organizadora, que se introduce en el proceso de uso de instrumentos y produce nuevas formas de comportamiento, por lo que se puede considerar, que el momento más significativo en el curso del desarrollo intelectual es la aparición de la inteligencia práctica y abstracta, sucede cuando el lenguaje y la actividad práctica convergen. (Vygostky 1978).

De otra manera, cuando en el niño aparece el lenguaje junto con el empleo de signos, éste se incorpora e incrementa en cada acción, entonces se transforma y organiza de acuerdo a directrices totalmente nuevas.

Se reconoce la importancia que tiene la audición en el desarrollo del lenguaje hablado, subrayando que la sordera en etapas tempranas puede ser un obstáculo para la adquisición de este proceso.

La adquisición del lenguaje, está sujeta a dos procesos: Uno, que corresponde al proceso de adquisición o aprendizaje y el otro que corresponde al de la comprensión. Dichos procesos se encuentran interrelacionados con una buena audición constituyendo ambos como funciones corticales superiores.

Por lo tanto la incapacidad para comunicarse con el mundo es devastadora para los niños. Sin la audición y el lenguaje no pueden formular o contestar preguntas, expresar sus sentimientos, o relacionarse con los demás. aquellos que tienen problemas con el lenguaje, cuando comienzan la escuela tienen una clara desventaja en el entrenamiento formal. Desde ese momento se aíslan socialmente de sus padres, maestros y amigos.

Las pérdidas auditivas comúnmente conocidas como sorderas (hipoacusias), sean leves, moderadas, o severas son un problema importante especialmente en estadios tempranos del desarrollo del niño, ya que son factores de riesgo que pueden actuar como mecanismos invalidantes que afecten la comunicación del pequeño y cuyas secuelas pueden ser retardo o alteración en la adquisición del lenguaje o la falta de instalación de éste, comúnmente conocido como mudez (disfasias), Por lo tanto se puede concluir

que uno de los elementos pilares del desarrollo intelectual del niño, es la integridad de la diada Sistema Auditivo-Lenguaje. (Sinclair H. 1970). Sin embargo, uno de los problemas que frecuentemente se encuentran en las clínicas de Partos y Neonatología son aquellos niños que son producto de madres que ingirieron diferentes dosis de alcohol (negado o aceptado) durante el embarazo, y cuyas consecuencias recientemente han sido estudiadas, principalmente aquellas relacionadas con desordenes neurológicos.

Respecto a posibles alteraciones auditivas, se ha detectado que las patologías más frecuentes en los hijos de madres que ingirieron alcohol durante el embarazo son las otitis medias supurativas recurrentes en ambos oídos. La disfunción tubárica también es muy frecuente, así como el síndrome neuroectodérmico. Aunque los mecanismos que intervienen en lo anterior han sido poco estudiados, se considera que teóricamente los niños diagnosticados con síndrome de fetopatía alcohólica presentan un incremento para los riesgos de desordenes en la audición.

Estudios clínicos han encontrado que existe una asociación entre las anomalías craneofaciales y los niños con disminución de la audición secundaria a otitis media serosa recurrente.

Algunos ejemplos comunes de estas asociaciones son los niños con Síndrome Down, labio y paladar hendido y el Síndrome de Treacher-Collins. La disfunción de la trompa de Eustaquio se ha reconocido como el principal factor en el desarrollo de la otitis media en esos niños (Hollbrow, C.A. 1966.) Las malformaciones de dicha estructura y las anomalías del oído externo y medio, semejantes a otras anomalías congénitas de la cabeza y cuello son debidas a malformaciones del primero y segundo arco branquial(Bergstrom,L. 1971.).

En el caso del síndrome de fetopatía alcohólica esas malformaciones embriológicas pueden ser inducidas por la toxicidad al alcohol (Sulik,k. Johnston M.C., and Weeb M.A. 1981.). La inmunodeficiencia y el subsecuente incremento en la susceptibilidad a las infecciones de las vías respiratorias han sugerido factores etiológicos adicionales. Cuando se combinan estos hallazgos, es muy probable que se incremente la alta

incidencia de otitis media serosa en los niños que estuvieron expuestos al alcohol en útero.

Se ha sugerido también que el alcohol pudiera ser un agente ototóxico que afectara la audición periférica desde las células sensitivas del órgano de Corti, vía auditiva de tallo cerebral, hasta el área de la corteza auditiva Primaria debido a factores que más adelante se analizarán. Dichos desordenes contribuyen a afectar el lenguaje y los procesos cognitivos observados en los niños con síndrome de fetopatía alcohólica (Aronson M. et al. 1985).(Pytkowicz, SA. et al 1978).

II.2. BASES NEUROBIOLÓGICAS DE LA AUDICIÓN.

Sin pretender hacer un análisis profundo de la neurobiología de la audición, ya que no es el objetivo de este trabajo en seguida se describirán los aspectos más sobresalientes de esta función.

Desde el punto de vista anatómico, el oído se divide en tres partes:

Oído externo oído medio, oído interno

El oído externo comprende el pabellón auricular y el conducto auditivo externo, teniendo como funciones importantes las de:

- a) Captar y transmitir las ondas sonoras provenientes del exterior.
- b) Ubicar la fuente sonora.
- c) Proteger y lubricar la piel del conducto auditivo.

El pabellón en el ser humano ha perdido la funcionalidad que tiene en otros grupos de mamíferos, sin embargo contribuye a la captación de unos cuantos decibeles de sensibilidad para frecuencias altas, debido principalmente a su conformación externa que permite cierta resonancia y amplificación. (Davis, H. 1985). La amplificación determinada es de 10 a 15 dB. en una gama de frecuencias comprendidas entre 1.5 y 7 KHz.

Cada uno de los elementos del oído externo contribuyen a esta amplificación: El pabellón con una resonancia de 5 KHz. y el conducto auditivo externo con una resonancia de 2.5 KHz.

Esencialmente el oído medio está integrado por la membrana timpánica, caja del tímpano y la cadena de huesecillos (Martillo, Yunque, Estribo). Las vibraciones aéreas transmitidas por el oído externo ponen en movimiento al tímpano y a la cadena de huesecillos anteriormente mencionados

Esta estructura está perfectamente adaptada a la transmisión de las ondas sonoras, transformando las vibraciones aéreas en vibraciones de presión de los líquidos del oído interno. Así mismo, el oído medio permite un

proceso de acoplamiento de la impedancia que se presenta entre el medio aéreo y los líquidos.

En realidad los movimientos de la cadena tímpano osicular recaen en el último huesecillo, el estribo, el cual efectúa un movimiento de pistón y de rotación alrededor de un eje vertical situado en el borde posterior de la membrana oval. Con intensidades fuertes de estimulación la rotación se hace alrededor del eje horizontal.

El oído medio se conecta con el interno a través de la platina del estribo y de la ventana oval del oído interno.

El oído interno comprende dos importantes estructuras:

1. Los canales semicirculares y órganos otolíticos que forman el sistema vestibular relacionado con el sentido del equilibrio, y cuyo análisis queda fuera del interés de este trabajo

2. La parte auditiva denominada cóclea. se compone de una porción no enrollada que se prolonga hacia adelante y atrás del suelo del vestíbulo y de una porción enrollada o caracol que forma dos vueltas y media en la especie humana, cada una de las cuales tiene un radio progresivamente decreciente.

El caracol presenta tres compartimientos: La rampa vestibular en la parte superior; la rampa timpánica en la parte inferior. Estas rampas están totalmente separadas, salvo en la punta donde se comunican con un orificio, el helicotrema. La rampa vestibular, a su vez se comunica con el vestíbulo y la timpánica esta cerrada en su base por la membrana de la ventana redonda.

El tercer compartimiento es la rampa media o canal coclear, que consiste en un tubo cerrado de sección triangular formado por tres paredes:

- Una superior formada por la membrana de Reissner.

- Una pared externa formada por la estría vascular que es un epitelio ricamente vascularizado y cuyo papel metabólico es muy importante.

- Y una pared inferior constituida por la membrana basilar, que se extiende desde la lámina espiral al ligamento espiral, sobre el cual descansa el órgano de Corti.

El órgano de Corti es un neuroepitelio especializado que contiene las células sensoriales de la audición. Su estructura ha podido ser precisada por numerosos estudios realizados con microscopio electrónico de transmisión (Engtron H, 1975.).

Desde el punto de vista morfológico el órgano de Corti está formado por:

- Una hilera de células ciliadas internas.
- Tres hileras de células ciliadas externas.
- Células de sostén.
- Células de Deiters y células de Hensen
- Membrana tectoria.
- Membrana basilar.

Inervación de la cóclea

La cóclea está inervada por tres tipos de fibras:

Las fibras aferentes, son muy numerosas y transmiten el impulso nervioso del polo inferior de las células ciliadas internas hacia los núcleos auditivos del tallo cerebral.

Las fibras eferentes que constituyen el fascículo olivo coclear nacen a nivel del complejo olivar superior y se distribuyen a las células ciliadas externas.

Las fibras simpáticas que emergen del ganglio simpático cervical superior e inferior y constituyen un plexo adrenérgico a nivel de cóclea (Smith, C.A. 1967). (Rasmussen 1946).

13 II.3 VIA AUDITIVA CENTRAL

La vía auditiva central ha sido muy estudiada (Adams J.C. 1979, Aitkin L.M. Webster, W.R. 1972, Brown. M.C. 1987, Cant N.B. Casseday J. H. 1986, Casseday J.H., Covey E. 1987, Galambos R. et al 1959).

De una manera muy sucinta se tiene que:

Los axones del nervio auditivo terminan en los núcleos cocleares. Este núcleo se divide en tres importantes ramas:

- El núcleo coclear anteroventral (NACAV).
- El núcleo coclear posteroventral (CNPV).
- El núcleo coclear dorsal (NCD).

Las fibras que emergen de los núcleos cocleares se distribuyen por el complejo olivar superior y por el colículo inferior por tres vías:

-El grupo ventral de fibras del núcleo coclear ventral constituye el cuerpo trapezoidal y se proyecta en el complejo olivar superior.

-El grupo dorsal de fibras del núcleo coclear ventral se distribuye en los núcleos periolivares por la estría acústica intermedia.

-Las fibras del núcleo coclear dorsal abordan directamente los núcleos del lemnisco lateral y el colículo inferior contralateral por la estría acústica dorsal.

Las fibras que emergen del complejo olivar superior toman el lemnisco lateral y se proyectan sobre los núcleos del lemnisco lateral y el colículo inferior de los dos lados. El colículo inferior se proyecta en el tálamo, por el interior del cuerpo geniculado medial, último contacto antes de arribar a la corteza auditiva.

Además de la vía ascendente ya mencionada existen proyecciones eferentes que constituyen la vía auditiva descendente que permite el control de los

centros superiores sobre los centros inferiores y periferia.
(Uziel 1985)

II.4 EFECTOS DEL ALCOHOL EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

El efecto neurotóxico del etanol fue reconocido muy tempranamente en la medicina.

El síndrome de Wernicke -Korsakoff.- es causado por la deficiencia de tiamina. la encefalopatía de Wernicke representa la fase aguda del padecimiento, mientras que la psicosis de Korsakoff constituye la forma crónica.

En el síndrome de Korsakoff existen lesiones del tálamo, hipotálamo, mesencéfalo y médula oblongada, las lesiones se localizan en algunos núcleos de forma preferencial, aunque en la actualidad se han reconocido cada vez más estructuras involucradas.

Entre los núcleos más afectados se encuentran el paraventricular, los del cuerpo mamilar y la sustancia gris periacueductal.

La encefalopatía de Wernicke incluye trastornos oculomotores, ataxia cerebelosa y confusión mental, que puede llegar al estupor, coma e inclusive la muerte (17%)

La psicosis de Korsakoff se caracteriza por grados variables de amnesia para hechos recientes y remotos, con relativa preservación de otras funciones intelectuales.

Los reportes sobre daño a las células hipocámpicas por si mismos explicarían las alteraciones en la esfera de la memoria.(Buterworth,R.F.1987). La polineuropatía alcohólica es una de las complicaciones nutricionales mas frecuentes de los alcohólicos crónicos. Esta entidad se caracteriza por la aparición insidiosa de lenta evolución de un síndrome doloroso, acompañado de parestesias y debilidad, como consecuencia de procesos de desmielinización y alteración axonal, ambas semejantes a la neuropatía diabética periférica.

Las características de los axones en la polineuropatía alcohólica han sido ampliamente estudiadas.

Otras alteraciones centrales son la degeneración cerebelar, que afecta preferentemente al lóbulo anterior, es más frecuente en varones. La degeneración provoca ataxia, marcha tambaleante y amplia base de sustentación, su desarrollo se establece en varios años y puede asociarse con nistagmus, disartria y tremor.(Hekger J.Rosenhamer, M.D, Boris P.,Silfverskiold M.D.1980:) (Silfverskiold B.P. 1977).

La mielínólisis pontina central es una alteración rara caracterizada por desmielinización y propia de los estados avanzados, clínicamente se caracteriza por postura anormal (de descerebración), confusión mental, parálisis de los músculos extraoculares y parálisis respiratoria.(Nafada T., Knight R. 1984 "Alcohol and Central Nervuos System". Medical Clinics of north America Vol 68 No. 1)

Otro proceso desmielinizante es la enfermedad de Marchifava-Bignami. que altera al cuerpo calloso y que se manifiesta por alteración en el lenguaje, alteración de los movimientos finos, aumento del tono muscular, incontinencia urinaria y liberación de reflejos primitivos (de prensión, succión, etc.).La ambliopía nutricional (tabaco-alcohol) es una alteración ocular común en los alcohólicos crónicos.

La demencia alcohólica, se da como consecuencia de la atrofia cortical.

La hipotermia accidental puede deteriorar el estado de conciencia e incluso producir la muerte.

El ataque fulminante se presenta más frecuentemente en jóvenes por la ingestión de cantidades excesivas de etanol y probablemente se deba a una disminución del flujo cerebral como consecuencia de las alteraciones cardiacas (Nafada T. Knight R. 1984.)

II.5 SÍNDROME DE FETOPATIA ALCOHOLICA.

Es bien sabido que la intoxicación aguda de etanol de la mujer embarazada durante los primeros estadios de la gestación provoca alteraciones cerebrales, óseas, faciales, retardo del desarrollo, microcefalia, fisura palatina, alteraciones cardiacas, articulares y anomalías genitales externas.

Se ha encontrado un aumento significativo en el número de abortos espontáneos durante el segundo trimestre, en un grupo de madres que ingirieron diariamente de 15 a 30 grs. de alcohol etílico (Olegard R. Sabel, K.G. Arosen M. 1979.)

La relación entre el aborto espontáneo y la muerte fetal con el alcoholismo de la madre sugiere que el alcohol actúa mediante un mecanismo letal (quizá a través de alguna aberración cromosómica) antes de causar lesiones características del síndrome de fetopatía alcohólica.

El síndrome fetal alcohólico constituye la tercera causa de deficiencia mental en la infancia , después del síndrome de Down y de los defectos del tubo neural. (Brown, N.A, Goulding, E.H., Fabro, S. 1979.)

El consumo de cualquier cantidad de etanol durante el embarazo es sumamente peligroso, aunque es obvio que a mayor cantidad ingerida, mayor es el riesgo. Así mismo se puede observar una relación directa entre el daño causado y el momento de la ingestión. Es muy probable que durante el momento de la concepción y durante las primeras semanas del desarrollo. el etanol o el acetaldehído actúan como agentes mutagénicos y ocasionan muerte celular o aberraciones cromosómicas. Se ha demostrado en estudios experimentales que el acetaldehído es tóxico para el embrión y para los cultivos de células durante la etapa de división mitótica (Brown, N.A, Goulding, E.H., Fabro, S. 1979.)

Es muy probable que entre la cuarta y la décima semana del desarrollo embrionario, el etanol y el acetaldehído tengan un efecto citotóxico sobre las

neuronas y provoquen alteraciones en el proceso de la migración celular, tanto de la glía como de las neuronas. (Pratt, O.E. 1988. Rafael Velasco Fernandez.).

En niños con síndrome de fetopatía alcohólica sometidos a autopsia, evidenciaron migraciones celulares anormales , con desorganización de las estructuras tisulares y heterotopias , hasta verdaderas agenesias de regiones cerebrales. Por lo que la ingesta de etanol por parte de la madre ocasiona pérdida de células cerebrales, dando como resultado, entre otras patologías, la microcefalia.

Los cambios en la morfología facial característicos del síndrome de fetopatía alcohólica , pueden deberse al cierre temprano de la sicondrosis esfenoidal cuya consecuencia es el acortamiento de la base del cráneo debido al deficiente desarrollo cerebral inducido por el etanol.

Entre la octava y décima semana del embarazo , la ingesta de alcohol desorganiza o retarda la migración de las células y por ende la estructuración del cerebro y del cerebelo. Esto sucede principalmente cuando las neuronas no se encuentran aún en el lugar adecuado, por lo que la sinaptogénesis es anormal. Esta falta de sinapsis o integración anormal puede ser la causa neuropatológica de los problemas conductuales y de las deficiencias neurológicas que caracterizan al síndrome. (Streissguth, A.P, Landersman Dwayers, S. 1980)

El síndrome de fetopatía alcohólica en seres humanos y en animales de laboratorio ha sido caracterizado por una gran variedad de alteraciones conductuales, físicas y neurológicas (Abel 1980,1981) (Jones 1978). Desde el punto de vista de aberraciones neurológicas, la exposición prenatal al etanol causa deficiencia y retardo en el desarrollo de la mielinización de fibras nerviosas, sinaptogénesis anormal (Ledig m., Cielsielski, Simlrs J. Lorentz G. .1988) (Lewis P. 1985), errores en la migración neuronal y glial (Olegard 1969) y retardo en el desarrollo neural. Así mismo, varias anomalías en el sistema

palpebrales, estrabismo, hipertelorismo, microoftalmos, atrofia de disco óptico, malformación de los vasos retinales, etc.

Se ha establecido que el daño estructural severo en el cerebro ocurre en los niños que han sido expuestos a altas dosis de etanol durante el período prenatal. Las alteraciones características de este síndrome son el resultado de la acción de este neurotóxico en todos los estadios del desarrollo del S.N.C., especialmente en el período de histogénesis y organogénesis durante las etapas tempranas del desarrollo. (Strissgut, Martin, and Barr 1983).

En contraste, el estado final vulnerable del desarrollo en las ratas ocurre en las primeras dos o tres semanas postnatales. Varios estudios en ratas muestran que una exposición pre y postnatal produce una significativa reducción en el peso total del cerebro, especialmente en el cerebelo (Abel 1978, Diaz y Samson 1980 en Leonard y Duffy 1987), disminución selectiva de las neuronas de Purkinje, retardo en la maduración de las mismas y retraso en el desarrollo sináptico (Volk, B. Maletz, M. Tiedemann, M. Mall, G., Klein, C. and Berler. H:H: 1981). Detalles en los cambios histológicos han sido observados en la distribución de las espinas dendríticas en las células piramidales.

Sin embargo, los efectos de la administración prenatal en los sistemas sensoriales tales como el auditivo y el vestibular son poco conocidos. Aunque existen evidencias que sugieren anomalías en el funcionamiento otoneurológico que pueden ser el resultado de la exposición prenatal al etanol. El síndrome de fetopatía alcohólica se asocia con hipoacusia moderada y anomalías en el pabellón de la oreja y un incremento en la susceptibilidad de las enfermedades del oído en ratas. Así también los niños con fetopatía alcohólica presentan desórdenes asociados frecuentemente con disminución de la audición. A pesar de las evidencias anteriores, las alteraciones del sistema auditivo y vestibular relacionadas con este síndrome han sido poco estudiadas en modelos animales, específicamente en ratas. Church, (1984,1987) trabajó los efectos neurológicos del alcohol en etapa prenatal utilizando los PPATC. y explorando complementariamente animales adultos

utilizando los PPATC. y explorando complementariamente animales adultos con el fin de encontrar evidencias de la pérdida auditiva retrococlear y periférica así como sinaptogénesis anómalas.

II.6 EFECTOS BIOQUIMICOS DEL ALCOHOL.

Es conocido que el alcohol presenta propiedades hidrofóbicas e hidrofílicas, estas propiedades le proporcionan características químicas que son factores importantes en las alteraciones del S.N.C. a nivel de la neurona. La alta solubilidad de los lípidos en un solvente, como es el alcohol es una de las causas de la perturbación de la función de la membrana y como consecuencia de la alteración de la célula nerviosa

El alcohol induce un incremento en la fluidez de la membrana (Goldstein and Chin 1981), y subsecuentemente cambios en la permeabilidad de ésta. Por ejemplo se ha establecido que los sinaptosomas del cerebro de los animales alcoholizados muestran un decremento significativo en la captación del calcio así como en su función (Harris and Hood 1980). Por otro lado las proteínas son también un componente estructural de las membranas biológicas, siendo que algunas de ellas se comportan sólo como enzima y receptores de los neurotransmisores. Esta última consideración es esencial para la neurotransmisión de la información en las células neurales. Así mismo numerosas observaciones han mostrado que los cambios patológicos en las catecolaminas neuromediadoras son de suma importancia en el desarrollo de los diferentes tipos de síntomas presentes en el individuo alcoholizado, tales como el "delirium tremens", alteraciones conductuales y otras características del síndrome de ingesta alcohólica (Anokina and Kogan 1986).

Otro enfoque de la fisiopatología del alcohol es aquel en cual se tratan de explicar los mecanismos bioquímicos de como afecta el alcohol al desarrollo del cerebro:

El primer mecanismo relaciona los efectos del alcohol sobre la formación de moléculas de adhesión celular de las neuronas en etapas, en la etapa prenatal (N-CAM). Estas moléculas son esencialmente gangliósidos que están sobre la superficie celular. Este gran y variado complejo de unidades de polisacáridos ricos en ácido siálico se involucra con algunos eventos básicos relacionados con la membrana, tales como la migración celular, adhesión y reconocimiento. Así mismo estas moléculas forman parte de un gran número de enzimas y receptores (Greig, R. and Jones, M. 1977).

Se ha demostrado que la exposición al etanol en útero resulta en una reducción en la incorporación de ácido siálico dentro de la membrana, inhibiendo el complejo sialo conjugado (N-CAM), sucediendo este fenómeno principalmente en las terminales nerviosas.

Otro mecanismo del sitio de acción del etanol en el desarrollo del cerebro fetal, ha sido investigado en animales adultos y se enfoca a los cambios en la composición de los lípidos de la membrana neuronal. Resultado de la inhibición de la síntesis de ácidos grasos polinsaturados, los cuales juegan un papel vital en el mantenimiento de los fluidos de la membrana neural.

Los efectos del etanol en la composición lipídica de la membrana celular contribuyen también a los cambios en la actividad enzimática, alterando los sitios de transporte de neurotransmisores y de iones. (Leonard and Duffy. 1987).

II.7 POTENCIALES PROVOCADOS AUDITIVOS DE TALLO CEREBRAL

Desde su aplicación inicial en el diagnóstico clínico, los potenciales provocados se han constituido como una herramienta de gran valor principalmente en niños con riesgo neurológico. Aunque en la actualidad sus usos son múltiples, es en la vía auditiva en donde más frecuentemente se necesitan para evaluar la maduración y alteraciones desde la salida del nervio coclear hasta los generadores centrales de dicha vía.

Se sabe que al nacimiento la maduración de la vía auditiva no es completa, y se ha encontrado una relación directa entre las latencias de los componentes del PPATC. y la edad gestacional, de esta manera las latencias son menores en función de la edad, tendiendo a reducirse en la medida en que madure la vía. (Salamy , Mackean y Buda 1976)

La maduración auditiva en el ser humano involucra cambios tanto en el área periférica como en la central de la audición. Dichos cambios se manifiestan por el decremento en la latencia de la onda I y su relación de la amplitud con la onda V, así mismo con el decremento en el tiempo de conducción con los otros componentes del tallo cerebral.

Para tener una idea clara de como sucede esto, es importante conocer parte de la técnica y los generadores de la ondas. Los PPATC. como se mencionó anteriormente, permiten estudiar la vía auditiva desde el receptor periférico al tallo cerebral, no requieren de la cooperación del paciente, aunque es importante que la vía auditiva periférica se encuentre permeable a los estímulos auditivos. y que el sujeto permanezca sin movimiento alguno; son independientes de estado de conciencia de sujeto. Es un estudio no invasivo en su aplicación y puede ser practicado desde el nacimiento. (Coats 1970,

Davis 1976, Stockard 1977). Uno de los objetivos importantes en la aplicación de los PPATC. es el de establecer un diagnóstico temprano de la hipoacusia y así poder lograr una rehabilitación adecuada del niño sordo.

De estudios efectuados en hombres y animales, aún cuando no se esta completamente de acuerdo, se han encontrado evidencias que sugieren que la onda I representa la actividad del octavo par craneal. La onda II representa la actividad de los núcleos cocleares. La onda III la actividad del complejo olivar superior y la ondas IV y V representan la actividad del colículo inferior. Aún cuando existe discusión se considera que las ondas VI y VII corresponden al cuerpo geniculado medial y a las radiaciones auditivas. (Romano Micha. 1980). Se considera sin embargo que los diferentes eventos tienen representación múltiple de los niveles antes mencionados

El estímulo utilizado para la obtención de las ondas, pueden ser clicks, pips u otros, a diferentes frecuencias e intensidades, o tonos puros, seleccionando sólo aquellos que sean de utilidad para el objetivo del estudio. (Moushegian G. Rupert A. I. Stiliman R.d.1973.)

Los mecanismos que acontecen en los cambios del tiempo de conducción central, pueden estar asociados, tal y como se explicó al inicio, con los cambios en la velocidad de conducción nerviosa debidos a la mielinización, sin embargo resulta importante que también puedan deberse a los cambios en la eficiencia sináptica en los núcleos de la vía auditiva, los cuales según se puede inferir pudieran asociarse a mecanismos externos debidos a estimulación del niño. (Star Achor L.J.1975.)

En infantes pretérmino de 30 semanas la latencia para la onda V tuvo un decremento de alrededor de 0.2 a 0.3 msec. por semana hasta llegar a la edad gestacional de 40 semanas (Hecox y Burkhard 1982). Las latencias constantes se alcanzaron alrededor de los tres meses de edad para la onda I y de uno a dos años para la onda V (Jacobson et. al. 1982). La onda III tuvo una latencia semejante a la de la onda V en igual tiempo. Sin embargo las ondas II y IV siguieron un esquema de maduración de alrededor de los dos años de edad. (Salami A.1982).

RESPUESTAS DE LOS
PPATC EN NIÑOS
NORMALES DE
VARIOS GRUPOS DE
EDAD A 70 dB.

EDAD		LATENCIA DE LAS ONDAS (msg)		
		I	III	V
1-2 m	X	1.94	4.78	6.84
	SD	0.17	0.23	0.23
3m	X	1.9	4.67	6.66
	SD	0.16	0.19	0.21
6 m	X	1.85	4.46	6.41
	SD	0.14	0.19	0.18
9m	X	1.78	4.21	6.01
	SD	0.09	0.22	0.26
1-5 a	X	1.8	4.21	6.01
	SD	0.18	0.28	0.29
2-3 a	X	1.76	3.99	5.81
	SD	0.15	0.19	0.2
4-6 a	X	1.7	3.92	5.69
	SD	0.2	0.17	0.19

m = meses; a = años
Tomado de Jiang ZD. y
cols 1991

II.8 POTENCIALES PROVOCADOS DE TALLO CEREBRAL EN ORGANISMOS CON ANTECEDENTES DE ALCOHOLIZACION AGUDA Y CRONICA.

Los efectos del alcohol en el tallo cerebral son poco conocidos aunque se sabe que el etanol y principalmente el acetaldehído inducen a cambios o alteraciones en la mielinización principalmente en las etapas iniciales del desarrollo. Esto es debido a que anteriormente no existían métodos objetivos que analizaran la integridad del tallo cerebral y su relación con el abuso crónico o agudo de etanol.

Sin embargo, recientemente con el desarrollo de las técnicas electrofisiológicas por computación entre ellas los potenciales provocados de latencia corta (o temprana como también se les conoce) se ha podido estudiar ésta importante porción del Sistema Nervioso Central

Estudios clínicos, experimentales, y patológicos han mostrado que una gran variedad de desordenes neurológicos que involucran las estructuras del tallo cerebral se vean reflejados en cambios en la amplitud y/o latencia de las ondas (Starr y Hamilton 1976, Stockard y Rositer 1977, Chu,N. Squire, K y Starr 1982.).

El registro de los potenciales provocados de alcohólicos crónicos en abstención y sujetos controles ha dado como resultado que las latencias para las ondas II, III, IV y V fueran significativamente largas en pacientes alcohólicos comparadas con las de sujetos controles, lo que se traduce en un tiempo de transmisión más prolongado en los alcohólicos con respecto a los que no lo son. Por lo que es evidente que el abuso crónico del etanol resulta en alteraciones del tallo cerebral que sugieren una posible desmielinización de los tractos auditivos. (Begleiter,H. Ponjetz,B. Chou, Cl. 1981.).

Otros estudios han demostrado que una dosis sencilla de alcohol causa incrementos significativos en el tiempo de transmisión del tallo cerebral en ratas , gatos y el mismo hombre.(Church,1987, 1984, Squires,KC. Chu, NS. Starr, A. 1978).

Starr, A. 1978).

La incidencia en las anomalías de la respuesta auditiva del tallo cerebral se puede relacionar con la edad, el tipo y número de complicaciones neurológicas, el tiempo de consumo de etanol y la cantidad de ingesta del tóxico, por lo que puede existir un incremento progresivo de las alteraciones de la respuesta auditiva de acuerdo a la aparición de uno o más factores anteriores.

La utilización de los PPATC pueden aportar una información pronóstica crítica sobre las alteraciones progresivas del tallo cerebral en pacientes crónicos y muy probablemente su regeneración potencial después de una prolongada abstinencia. (Begleiter.1990.).

II.9 RELACION ENTRE LOS CONCEPTOS DE PLASTICIDAD CEREBRAL Y LOS MECANISMOS DE ADAPTACION DEL ORGANISMO A LA INGESTA DE ALCOHOL.

Sin embargo, algunos autores (Abdulla y cols 1977) han encontrado en individuos sujetos a exposición crónica al etanol, mecanismos de adaptación celular que capacitan al organismo para metabolizar al etanol durante periodos de tiempo muy largos, que le permiten llevar una vida de relación social aparentemente normal. Aunque claro esta, dicha adaptación celular, no inhibe al individuo de contraer cualquiera de las patologías anteriormente mencionadas.

Cabe mencionar que entre las cualidades más notables del Sistema Nervioso, esta la de compensar las pérdidas producidas por lesiones. Esta capacidad demuestra que hay otras áreas cerebrales que pueden realizar las funciones que previamente desempeñaba el tejido nervioso perdido, o que dichas funciones puede desempeñarlas el tejido restante (De Bach 1980).

Las neuronas como unidades fundamentales, en si, presentan cambios morfológicos permanentes asociados con las actividades constantes y de larga duración; por el contrario, la atrofia por desuso y la hipertrofia por el uso tienen repercusión en todos los organelos de la neurona. El tamaño del núcleo y nucleolo, el tamaño y número de ribosomas y retículo endoplásmico, la masa total de arborizaciones dendríticas, el diámetro del axón, la mielinización, el tamaño de las terminaciones nerviosas y las transformaciones de proteínas y lípidos (Szent Gothai 1964 en De Bach P. 1980).

Se ha demostrado que el peso de la corteza, su grosor, y la actividad de la acetilcolina son factores en los que influye la actividad y los estímulos ambientales. En las ratas jóvenes y adultas muy experimentadas que fueron sometidas a muchas oportunidades de estimulación sensorial se observaron aumentos de estas variables, en comparación con otras ratas criadas en medios insuficientes desde el punto de vista sensorial. Las diferencias encontradas van desde un 6.2% de aumento de la corteza visual a un 2.7% de

aumento en el peso de la corteza somatosensorial. Los autores concluyen que la experiencia de una modalidad sensorial puede influir de una manera muy específica en las regiones cerebrales que sirven a tal modalidad. Además, "...la atrofia de un canal sensorial conduce a un uso mayor de otras modalidades y a un mayor desarrollo cerebral (compensación). (Bentee, y cols. 1964).

La mayor parte de la corteza está constituida por arborizaciones dendríticas (Sholl, 1956); Algunos autores han encontrado que a las dendritas les afecta más gravemente la privación de estímulos y demostraron que después de extirparle los ojos a ratones recién nacidos disminuye la densidad de dendritas de la corteza visual, principalmente en la capa III (que comúnmente reciben las terminales aferentes específicas), (Ruiz-Marcos y Valverde 1970. Schapiro y Vokovich 1970) notaron que en ambientes con más estímulos, las ratas experimentaron aumentos del 10 al 33% en el número de espinas dendríticas de la corteza.

También se ha detectado un aumento en el número de ramas y tamaño de los botones terminales debido al uso (Gerard 1961). En ratas criadas con luz normal hasta la edad de un mes y colocadas después en la oscuridad durante 3 meses, el diámetro del perfil sináptico en el geniculado lateral fue mayor en un 11% y la densidad de los axones fue de 29% menor que en los sujetos testigos criados en condiciones normales. En experimentos hechos a la inversa, se observó que las ratas criadas en la oscuridad y puestas después en la luz, a la edad de un mes, se producía un 15% de disminución en el tamaño de las terminales sinápticas. Pero estas terminales estuvieron agrupadas más densamente (34%) que en las ratas testigos que permanecieron en la oscuridad. Estos experimentos demostraron que tales cambios estructurales del geniculado lateral son reversibles. Además de estas alteraciones de las neuronas centrales, pudieron también demostrarse notables cambios estructurales en la capa externa plexiforme de la retina, en las ratas criadas en la oscuridad (Cragg 1968).

White y Sweet (1969) analizaron los resultados clínicos de la

cordotomía como medio de aliviar el dolor e informaron de la pérdida de la analgesia, 4 o 5 años después de la cordotomía, con la reaparición progresiva del dolor. La hipótesis más probable fue que esta recuperación "...representa la notable capacidad de la naturaleza para compensar una pérdida, desarrollando la capacidad de otras fibras sensoriales para transmitir una forma sencilla de dolor y, en un grado mucho menor, de los años de discriminación térmica después de una tractomía más general."

Otro punto de vista lo constituye la ingesta de drogas. Se ha encontrado que ciertas drogas son medios eficientes para demostrar la plasticidad de las conexiones neurales. Adkins y cols.(1966) encontraron que en gatos anestesiados con clorasa, la estimulación piramidal no solo provocaba el aumento de tamaño de los campos receptivos cutáneos de las neuronas corticales que se registraron sino que también sirvió para observar que hay cierta relación a las modalidades sensoriales que no tenían efecto cuando no se presentaba la estimulación piramidal. Albe-Fessard y cols (1963) resumieron una serie de experimentos que demuestran que la estimulación con clorasa permite que aumente la magnitud de los potenciales corticales producidos en zonas de convergencia.

En otros experimentos, se encontró que el tiopental permite que las células que previamente no eran receptivas respondan a los estímulos visuales. Se considera poco probable que las drogas administradas de manera intensa puedan producir nuevas sinapsis y vías nerviosas. Por lo tanto la explicación más plausible sería, que muy probablemente las drogas descubran nuevas sinapsis y vías nerviosas ya existentes, pero no utilizadas en condiciones normales (Robertson 1965).

Respecto a lo anterior, se desconoce hasta la fecha algún fenómeno que pudiera relacionar al alcohol y sus efectos con los postulados plásticos anteriormente descritos. Aunque se reconoce, sin embargo que en alcohólicos crónicos y después de periodos de abstinencia, los potenciales provocados

auditivos se recuperan, o su alteración es mínima. (Nai-Shin y cols 1978).

II.10 MODELO DE ALCOHOLISMO EN ANIMALES EN EXPERIMENTACION

Lister, Freed y Cicero (1980) proponen varios lineamientos para el establecimiento de un modelo de alcoholismo a largo plazo tales como:

El animal pueda autoadministrarse alcohol por vía oral en cantidades significativas.

Desarrollo de tolerancia después de un periodo crónico de autoadministración.

Signos y síntomas de abstinencia.

Complicaciones bioquímicas representadas como daño en el hígado y cerebro.

El modelo utilizado para la realización de este proyecto fue el de alcohol como componente de una dieta líquida y sólida balanceada (Freed y Cicero 1980) ya que se ha comprobado la efectividad de este método a través de las ventajas siguientes:

- Existe un alto consumo de alcohol.
- No hay pérdida de peso durante el tratamiento.
- Se presenta tolerancia y dependencia.
- Un gran número de animales pueden ser tratados a la vez.

III OBJETIVO DEL TRABAJO.

Establecer el estado funcional de vía la auditiva en una segunda generación de individuos alcoholizados crónicamente, (ratas wistar) a través del registro de los Potenciales provocados de tallo Cerebral en etapa de adulta.

IV HIPOTESIS.

Si el alcohol es un neurotóxico que afecta selectivamente el Sistema Nervioso Central, entonces es de esperarse que la respuesta auditiva del tallo cerebral, evaluada a través de los potenciales provocados en una segunda generación de individuos alcoholizados crónicamente, resulte alterada.

V MATERIAL Y METODO

Características de la Investigación.

Se trató de un estudio experimental de carácter prospectivo, basado en un modelo de alcoholismo en ratas, en donde el alcohol etílico, fue componente de una dieta líquida diaria complementada con una dieta balanceada especial para roedores "ad. Libitum".

Las variables a manejar fueron la alcoholización crónica en una segunda generación de individuos con antecedentes de progenitores alcoholizados a largo plazo como variable independiente y la variable dependiente fueron las alteraciones auditivas encontradas a través de los

registros de los Potenciales Provocados auditivos de Tallo Cerebral.

Caracterización de la Población.

Grupo experimental.

Animales Alcoholizados. Se consideró como animal alcoholizado crónicamente a aquel con dos o más meses de ingesta de etanol diaria (aprox. 45 ml diarios en promedio).

Se registraron PPATC en 23 animales adultos de entre 280 y 500 gr.

Para el registro de los PPATC. se utilizaron únicamente individuos adultos alcoholizados crónicamente desde el segundo mes de vida y con antecedentes de progenitores alcoholizados.

Se excluyeron del estudio aquellos individuos con enfermedades del oído medio y externo tales como: otitis media, pericondritis y aquellos que pudieran afectar la captación y conducción del estímulo.

Así mismo se excluyeron aquellos con alguna enfermedad congénita o genética que afectaron el sentido de la audición o visión (sordas o ciegas).

Grupo Control

Se consideraron como animales controles a aquellos que estuvieron bajo las mismas condiciones de bioteno que las ratas tratadas, y que no fueron expuestos a la ingesta del etanol.

El registro se llevo a cabo 16 en animales adultos con peso de entre 280 y 500 grs. sin ningún antecedente de alcoholización.

Se excluyeron a aquellos individuos con antecedentes de progenitores alcoholizados.

También se excluyeron del estudio aquellos con patologías del oído

medio y externo que pudieran alterar la captación y conducción del estímulo. Así como aquellos que tuvieran alguna enfermedad congénita o genética que afectara la conducción del estímulo.

METODO.

En una primera fase, se estableció el modelo de alcoholización en las ratas Wistar en el laboratorio de la ENEP-Iztacala, tomándose una grupo de 23 ratas, hijas de madres alcoholizadas, a las que se sometió a la alcoholización aproximadamente a los dos meses de edad y con un peso mínimo aproximado de 200 gr.

Se consiguió un estado crónico de alcoholización durante un año, mediante la ingesta de una solución acuosa de etanol de caña al 10% como única fuente de líquidos y una dieta normocalórica y normoprotéica de alimentos para rata en cubos marca Alba.

Así mismo el grupo control constituido por 16 especímenes se mantuvo bajo las condiciones de bioterio y ciclos de luz obscuridad semejante a las del grupo experimental. Los registros del grupo control se obtuvieron cuando los animales tenían el mismo peso que las ratas tratadas de tal suerte que las diferencias en el manejo y la obtención de datos fuera mínima.

La dieta, al igual que en el grupo tratado consistió en alimento especial para roedores con las características anteriormente mencionadas y en cantidad suficiente. La dieta líquida como es de pensarse fue diferente a la del grupo tratado y consistió en la ingesta libre de agua sin ningún otro aditivo.

Los potenciales provocados auditivos se efectuaron de acuerdo con la metodología posteriormente descrita. Se obtuvieron un total de 62 registros de PPATC, de los cuales 35 correspondían a las alcoholizadas y 27 a las controles.

La estrategia para la obtención de los estadísticos de acuerdo a los parámetros marcados en la metodología consistió en la formación de grupos de acuerdo al peso. En total se formaron tres grupos de ratas tanto alcoholizadas como controles cuyos intervalos por peso fueron de:

TOTAL DE ANIMALES REGISTRADOS POR INTERVALOS DE PESO

PESO	TRATADAS	CONTROLES.
300-349 gr	6	6
350-399 gr	8	6
400-480 gr	9	4
total	23	16

El intervalo global fue de 300 a 480 gr., dicho intervalo contempla a los animales cuyo desarrollo ha llegado a la madurez, por lo que este estudio se enfocó sólo a la etapa adulta.

METODO DE LOS POTENCIALES PROVOCADOS

La estimulación fue binaural, en una cámara sono amortiguada, la aplicación de los estímulos fue a través de una bocina localizada a 70 cm., enfrente de la cabeza de los animales (con un tiempo de conducción vía aérea de 0.002 msg.)

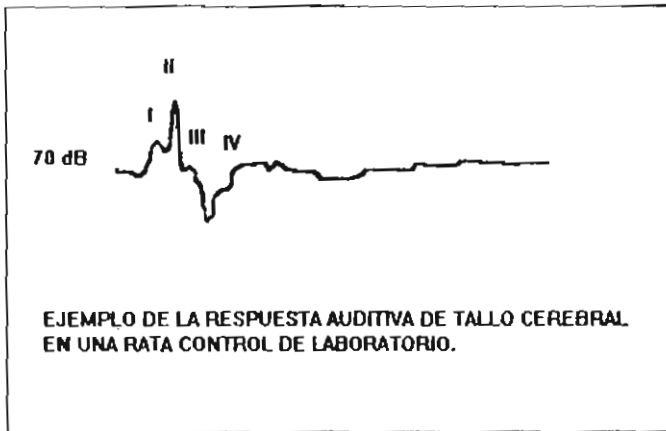
La estimulación se dio con clicks de 100 microsegundos de duración en un rango de repetición de 20 por seg, con filtros de 100 a 3000 Hz de polaridad alterna. La intensidad de los estímulos se aplico de acuerdo a las normas de la AMERICAN NATIONAL STANDARDS INSTITUTE. Se utilizaron intensidades de 30, 50, y 70 decibeles. El promedio del registro de estímulos fue de 500 por cada intensidad aplicada. El registro se realizó por duplicado con el fin de asegurar su reproducibilidad.

Los sitios seleccionados para la colocación de los electrodos se localizaron en tres diferentes partes del cráneo de la rata, utilizando electrodos metálicos de aguja colocados subdérmicamente. (Church et al. 1984, 1987). El electrodo positivo fue colocado en la intersección de la línea media sagital y la línea imaginaria entre ambas orejas; el electrodo negativo se colocó en la oreja izquierda y el electrodo a tierra se colocó en la oreja derecha.

Se buscó que la impedancia, de los electrodos fuera siempre abajo de los 5 Kilohoms., la banda pasante de la actividad eléctrica se filtró entre los 100 y 3000 Hertz.

Los tiempos de análisis se hicieron entre los 10 y 20 milseg postestímulo; las latencias interondas (en miliseg) fueron determinadas con el cursor de registro. La determinación de los umbrales se efectuó en orden descendente desde 70 dB hasta encontrar la mínima audible en el animal representada por la aparición de la respuesta.. Cuando una respuesta no fue observada se pasó ascendentemente a 10 dB, más del estímulo original. Los registros se hicieron con animales sedados con hidrato de cloral (200 mg por

Kg. de peso) aplicado por vía intraperitoneal e inmediatamente después de que entraron en fase de sueño inducido (Meza et al. 1991).



Estadística.

Se determinó la media aritmética y la desviación estandar de las latencias de las ondas I;II;III;IV. de los potenciales provocados de tallo cerebral de los dos grupos, el experimental y el control, a intensidades de 30, 50 y 70 dB.

Así mismo los valores de los diferentes grupos se contrastaron a través de la t de Student de dos colas con un nivel de significancia de $p < 0.05$.

Cuyos resultados aparecen en las tablas anexas.

Material .

Durante el periodo de experimentación los animales permanecieron bajo condiciones de temperatura constante de 23°C aproximadamente con ciclos de luz-oscuridad de 12x12 hrs en el bioterio de la E.N.E.P. Iztacala, registrándose

diariamente el peso y la ingesta de líquidos hasta aproximadamente los 8 meses de edad.

Posterior a ello, los especímenes fueron trasladados al bioterio del I.N.C.H. permaneciendo durante un máximo de dos meses bajo las condiciones antes mencionadas, hasta el momento de efectuar los registros de potenciales provocados de Tallo Cerebral; de inmediato se procedió al sacrificio de los animales para obtener y preservar el cerebro.

Se utilizaron 23 ratas Wistar en etapa adulta de segunda generación de alcoholizadas y 16 controles en edad adulta.

Equipo.

- Una computadora para potenciales provocados marca Racia modelo APE-78
- Electrodos de hilos y punta de plata.
- Bocina para la emisión del estímulo.
- Cámara sono-amortiguada.
- Cinta métrica.

Reactivos.

- Alcohol al 90%.
- Hidrato de cloral.

VII RESULTADOS.

Latencias a 70 dB (300 a 349 gr).

La comparación de los potenciales provocados de tallo cerebral en los especímenes cuyo rango fue de 300 a 349 gr a 70 dB para ambos grupos (tratados y controles) mostró un acortamiento de las latencias en el grupo tratado. Así tenemos que, la latencia de la onda I fue significativamente más corta ($p=0.05$) en el grupo alcoholizado que en control.

Este acortamiento de las latencias se observó para las ondas II, III, y IV correspondientes al grupo de las alcoholizadas, comparado con las latencias en el grupo control. Sin embargo sólo fueron significativos, estadísticamente los decrementos para las latencias de las ondas I y IV (ver tablas 1 y 4).

Latencias a 50 dB (300 a 349 gr).

En el mismo grupo de peso, pero a intensidad de 50 dB se observó también un acortamiento de las latencias en las ratas tratadas, correspondiente a las cuatro ondas analizadas. De esta manera, para la onda I se obtuvo una latencia de 1.55 msg, para el grupo alcoholizado, comparado con el 1.78 msg. de los controles, se observa una diferencia de 23 cien milésimas de segundo cuya significancia es estadísticamente válida ($p=0.025$).

Para las ondas II, III, y IV en el mismo grupo de peso e intensidad se observaron acortamientos en los especímenes alcoholizados. Sin embargo sólo fueron estadísticamente significativos los acortamientos para las ondas I y IV (ver tablas 1 y 4).

Latencias a 30 dB (300 a 349 gr).

Siguiendo con el mismo grupo de peso (300 a 349 gr) pero a una intensidad de 30 dB se observa un decremento en latencias de las cuatro ondas en los espécimenes tratados con respecto a los controles de las que estadísticamente fueron significativas las latencias correspondientes a las ondas I, II, y IV. (ver tabla 1 y 4).

Resultados del grupo de 350 a 399 gr.

Los resultados obtenidos para el grupo de 350 a 399 gr. indicaron una clara tendencia al acortamiento de las latencias para las cuatro ondas, correspondientes a las ratas alcoholizadas, respecto a los controles.

A 30 db, el acortamiento de las latencias para las cuatro ondas fué estadísticamente significativo.

A 50 dB, el acortamiento de las latencias para las cuatro ondas resultó estadísticamente significativo.

A 70 dB, el acortamiento de las latencias para las cuatro ondas no resultó estadísticamente significativo. (ver tablas 2 y 5).

Resultados obtenidos para el grupo de 400 a 480 gr.

Los hallazgos obtenidos para el último grupo de peso de 400 a 480 gr. indicaron un alargamiento de las latencias en el grupo de las alcoholizadas, respecto a las del grupo control.

A 30 dB, las latencias, para ambos grupos (alcoholizadas y controles), fueron casi iguales para las cuatro ondas, resultando estadísticamente no significativas las diferencias para las cuatro ondas.

En cambio a 50 y 70 dB de intensidad, para este grupo (400-480gr) se presento alargamiento de las latencias del grupo tratado respecto al control siendo significativas las diferencias para ambas intensidades (ver tablas 3 y 6).

Las tablas 1, 2 y 3 contemplan la comparación de la media y la desviación estandar de las latencias de las ondas I;II;III; y IV de los especímenes alcoholizados y controles en los diferentes rangos de peso, analizadas a las diferentes intensidades utilizadas en este estudio (30, 50 y 70 dB.).

La tabla 4 contiene los resultados del análisis estadístico mediante la t de Students por onda y por intensidad de los individuos con un peso de 300 a 349 gr.

La tabla 5 contiene los resultados del análisis estadístico de la t de students cuyo rango de peso es de 350 a 399 gr con los parámetros anteriores.

Así mismo la tabla 6 contiene los resultados del análisis estadístico de la t de students del grupo cuyo peso fue de 400 a 480gr.

VII DISCUSION.

La mayoría de los reportes relacionados con el tema de estudio aquí abordado, indican que la ingesta de etanol desde etapas tempranas del embarazo, ocasiona múltiples alteraciones en el producto. en especial se ha visto que en estos individuos se presenta una alta incidencia (alrededor del 10%) de hipoacusia bilateral periférica derivadas de las secuelas del síndrome fetopatía alcohólica (Grundfast KM 1983). debidas principalmente las alteraciones cráneo faciales muy frecuentes en este síndrome (Church, MW. Gerkin, KP. 1988).

Sin embargo los efectos del alcohol en el Tallo Cerebral son pobremente conocidos. Esto es debido, a que anteriormente no existían métodos objetivos que analizaran la integridad del Tallo Cerebral y su relación con el abuso crónico o agudo de etanol. Aunque se sabe que el etanol y principalmente el acetaldehído inducen cambios o alteraciones en la mielinización principalmente en las etapas iniciales del desarrollo.

Recientemente se han diseñado algunas investigaciones relacionadas con el registro de los potenciales provocados para estudiar la funcionalidad del tallo cerebral bajo los efectos del etanol principalmente en el hombre, y pocos en animales de laboratorio.

Por lo tanto no hay una plena claridad de los efectos del alcohol en esta estructura, pues se ha establecido por un lado, que el alcohol altera las funciones del cerebro particularmente las de los niveles corticales y la formación reticular; por el otro parece ser que las vías sensitivas específicas (Audición y visión) sólo parecen ser afectadas levemente (Diperrí R, Dravid A, Schweigert A. 1968).

En confirmación con lo anterior se ha establecido(Nai-Shin Chu, Keenet C. Squires, Arnold Starr.1978) que en el ser humano se presenta una tolerancia a los efectos del alcohol en periodos muy largos de exposición, es decir durante la ingesta crónica, cuyos efectos en la respuesta auditiva a nivel del tallo cerebral se ven reflejado en acortamientos de las latencias en el

potencial provocado de tallo cerebral (PPATC), comparado con las latencias significativamente más largas obtenidas durante la intoxicación aguda.

Controversialmente, en otros estudios los reportes encontrados en estudios de los potenciales provocados del Tallo Cerebral en alcohólicos crónicos Humanos señalan un alargamiento de las ondas I, II, III,IV y V comparadas con las de los sujetos controles , así mismo el tiempo de transmisión fue más grande en los alcohólicos que en el grupo control. Esto evidencia que el abuso crónico de la ingesta de etanol da como resultado deficiencias en la respuesta auditiva del tallo cerebral, provocado posiblemente por la desmielinización de los tractos auditivos inducidos por la ingesta del alcohol.(Begleiter.H. 1981.)

Otros estudios han demostrado que una dosis sencilla de alcohol causa incrementos significativos en el tiempo de transmisión del Tallo Cerebral en ratas , gatos y el mismo hombre.(Church,1987, 1984, Squires,KC. Chu, NS. Starr, A. 1978).

Una de las pretensiones de este trabajo fue la de encontrar las alteraciones ocasionadas por el alcohol en la vía auditiva del Tallo Cerebral en ratas albinas. Sin embargo los resultados hallados en la presente investigación difieren con los reportados por algunos autores. Es importante subrayar así mismo, que también muchos aspectos metodológicos son diferentes a los utilizados por los autores referenciados, por lo que, de alguna manera estos aspectos impactaron en los hallazgos del presente trabajo. Dichos aspectos se analizarán más adelante.

Como se habrá podido observar en los resultados de esta investigación, la comparación de las latencias para ambos grupos (tratados y controles) muestran que: Las ratas alcoholizadas crónicamente que llegan a una edad y peso de adultas jóvenes presentan acortamiento de dichas latencias comparadas con las controles,y esta tendencia sin cambios aparentes en los valores se conserva, excepto en las de mayor peso en donde se presenta un acortamiento en los controles. Aún cuando consideramos que por el momento no se tiene alguna explicación satisfactoria para estos hallazgos, se considera

que existen algunos fundamentos para explicar lo anterior.

Una posibilidad es que dentro de las características del síndrome de alcohol fetal se presentan anomalías craneofaciales que resultan en una microcefalia (no comprobada en esta investigación).

El acortamiento de las latencias es tal que puede coincidir con lo explicado en algunos trabajos que relacionan directamente el valor de las latencias con las diversas medidas cefalométricas del cráneo, es decir a un tamaño de cráneo pequeño. un menor valor de la latencia e inversamente(Chambers RD, Matthies ML, and Scot KG. 1989. Stockard JJ, Stockard JE, Sharbrough FW. 1980.).

Cabe mencionar que las diferencias que este estudio presenta con respecto a otros llevados a cabo en ratas, es que este se delimitó específicamente al registro de los individuos con alcoholización crónica hasta la edad adulta, con más de 6 meses de tratamiento (tiempo mínimo), que formaron parte de una segunda generación alcoholizada. Los hallazgos que se encontraron fueron que las latencias de las cuatro ondas tuvieron una tendencia similar en esta etapa de la vida del organismo en experimentación. los valores para las ondas I, II, III, y IV en las tres diferentes intensidades del registro (30,50 y 70 dB.) fueron más cortas que la del grupo control. Sin embargo, las latencias en el grupo alcoholizado de mayor peso, fueron más largas que las del grupo control debido a que en este se presenta un acortamiento .

En algunos reportes se ha considerado que la exposición prenatal al etanol prolonga el tiempo de conducción y por ende la transmisión del impulso, relacionando esto con inmadurez de la vía auditiva, retraso en el desarrollo de los núcleos auditivos del tallo cerebral, la cual puede persistir durante toda la vida (Church 1984). Sin embargo nosotros consideramos que esta falta de maduración puede formar parte del proceso de daño, y que en algún momento de la vida del animal se pudieran presentar, al igual que en otras patologías que afectan el SNC, mecanismos de plasticidad cerebral que atenuaran las secuelas de este proceso. Cabe mencionar los trabajos efectuados por Abdulla y col. (1977), donde considera que el sistema microsomal de oxidación del etanol (MEOS) constituye el principal mecanismo de adaptación enzimática en los alcohólicos crónicos, por medio del cual se metabolizan

altas cantidades de etanol.

En ratas alcoholizadas en útero Church (1987) señala que las diferencias entre las latencias, fueron más importantes durante los primeros estadios después del nacimiento, en el grupo tratado respecto al grupo control, sin embargo en edades más avanzadas se tiende a un acortamiento en las latencias resultando dichas diferencias entre las tratadas y los controles no significativas; específicamente este acortamiento comienza a partir del día 17 después del nacimiento tendiendo a reducirse en la medida en que madura la vía, hasta casi igualarse alrededor del día 42 después del nacimiento. El autor señala que la latencia para la onda I en el grupo alcohol fue de aproximadamente 0.29 seg. más larga que la latencia de la misma onda del grupo control manteniéndose así hasta el día 17 después del nacimiento. Esta diferencia se acercó en un promedio de 0.11 mseg después del día 20 en adelante hasta casi igualarse alrededor de los 42 días de edad. Similar comportamiento tuvieron las demás ondas durante este período.

Otra posibilidad para explicar estos hallazgos son los efectos que produce el alcohol en el ser humano ya que como se sabe, a diferencia de los grupos experimentales y controles que se llevan a cabo en los laboratorios de investigación y en donde existe un control de las variables más significativas, tales como calidad de la alimentación, ingesta de líquidos, control de peso etc, etc., en los humanos no puede existir como tal este tipo de control por lo que se presentan casos de desnutrición, drogadicción, tabaquismo y otro tipo factores sociales que sumados a la ingesta de alcohol sea crónica o aguda, seguramente influyen en las alteraciones del Tallo Cerebral (Davis, V.E. 1970., Ullman, A.D. 1958)

Otra explicación que pudiera avalar los resultados sería la hallada en estudios experimentales, en donde se ha encontrado que se presentan frecuencias aceleradas de despolarización de potenciales de acción y repolarización en neuronas que han sufrido alguna alteración a nivel de membrana, por lo que al aplicar un estímulo en la neurona, esta responde aceleradamente, incrementándose rápidamente la velocidad de transmisión del estímulo hacia vías auditivas superiores, hecho que consideramos sucede

también en las neuronas del individuo con alcoholización crónica.(Ault B, Cavies P, Rapport SI.1989.)

Desde el punto de vista bioquímico la acumulación de los productos derivados del metabolismo de este producto orgánico tales como el NADH, el ACETALDEHIDO y el ACIDO ACETICO son los principales tóxicos en el organismo. Específicamente la acumulación del NADH incrementa el potencial de Oxido reducción (Redox) de las células cuya acumulación origina diversas alteraciones metabólicas.(Cusso,R 1989.)

Así mismo el acetaldehído y el ácido acético alteran directamente distintos procesos metabólicos. principalmente aquellos se llevan a cabo en la matriz mitocondrial de las células y la integridad de las membranas biológicas específicamente en el hígado, como en aquellos órganos en los cuales el etanol no se metaboliza en cantidades importantes, tal como en el sistema nervioso central, músculo, y páncreas dañándoles de manera importante (Cusso,R. 1989.). Sin embargo es de interés señalar que los organismos pueden presentar mecanismos alternos que inhiben los efectos adversos de este tóxico sin que con ello se eliminen aquellos que son persistentes y que por lo tanto causen mayor deterioro al organismo. Por ejemplo tenemos que a nivel metabólico, el consumo crónico de etanol propicia la proliferación del retículo endoplásmico liso y la inducción del sistema microsomal de oxidación del etanol (MEOS).

Así mismo deben considerarse algunas diferencias respecto a otros estudios relacionados, ya que pudieron incidir en los hallazgos reportados en este trabajo, tales como:

Sólo se registraron los animales en etapa adulta cuyos progenitores también fueron alcoholizados. En cambio otros autores se enfocaron a analizar la evolución de los PPATC en recién nacidos hasta etapas juveniles. Nosotros consideramos que la etapa adulta condensa y resume muchas de las alteraciones que pudieran presentarse en la etapa neonatal y juvenil, por lo que se podrían observar más fielmente las alteraciones de la vía auditiva del tallo cerebral en esta etapa.

Por lo que la incidencia en las anomalías de la respuesta auditiva del tallo cerebral se puede relacionar con la edad, el tipo y número de complicaciones neurológicas, el tiempo de consumo de etanol y la cantidad de ingesta del tóxico.

Así mismo en esta etapa de la vida se plasmarían las adaptaciones funcionales del organismo, cuyo sustrato pudieran establecerse por mecanismos que involucrarán a la plasticidad cerebral, funcionando vías nerviosas que no se utilizaban y que debido al daño provocado por la ingesta crónica del etanol, éstas empiezan a conducir el estímulo nervioso.

Para la estimulación binaural se utilizó una bocina localizada a 70 cm. enfrente de la cabeza de los animales cuya conducción del estímulo por vía aérea fue de 0.002 msg., mientras que Church (1984) utilizó audífonos colocados a 30 cm. de distancia de la cabeza del animal. Otros autores colocaron a sus animales sin sedar y con electrodos fijos, en una cámara especial con bocinas a diferentes distancias y aplicación de los estímulos en tonos puros (Starr, A et al 1978).

El etanol se integró a la ingesta diaria de líquidos. Mientras que en otros trabajos la exposición al alcohol fue por diferentes vías, desde la aspiración del tóxico, inyecciones intravenosas, hasta la ingesta propia del alcohol como parte de una dieta diaria, tal y como se aplicó en este trabajo, sólo que las diferencias fueron en cuanto a tiempo de exposición (cronicidad) (Leonard y cols 1987).

Una vez analizados los puntos anteriores, proponemos una hipótesis alterna, que consiste en que se determinan dos estadios, que el alcohol provoca en el sistema nervioso central. En el primer estadio probablemente se presenta un mecanismo de protección celular que sería la adaptación a la alcoholización crónica a través del MEOS.

El segundo estadio, presenta el proceso de daño como tal, en donde los efectos provocados por la alcoholización crónica, ocasionan la desmielinización (lesión) de las estructuras neurales, que se reflejan en el

alargamiento de las latencias del PPATC en el grupo tratado (daño), pudiéndose presentar una hipoacusia neurosensorial (secuela). Tal proceso también ha sido observado en neuropatías periféricas (Lewis 1985), degeneración olivo-ponto-cerebelosa (Harper C.G., Kriol J.J. 1990) y el síndrome de Wernicke-Korsakoff (Butterworth 1989).

IX CONCLUSIONES.

Después del análisis y revisión relacionada con los resultados obtenidos en esta investigación se puede concluir que:

No hay resultados semejantes a los encontrados en este trabajo si acaso Nai-Shin Chu y cols. (1978) establecen que en el humano se presenta una tolerancia a los efectos del alcohol en periodos muy largos de exposición, reflejados en la respuesta auditiva del tallo cerebral. Las latencias del PPATC. en individuos, con ingesta crónica, fueron más cortas comparadas con latencias significativamente más largas obtenidas durante la intoxicación aguda.

Los Potenciales Provocados auditivos son significativamente más afectados en la ingesta aguda de etanol, reflejándose en un alargamiento de las latencias . (Squires,K.C y cols.1978, Church,1987)

Se considera que sistema MEOS constituye el principal mecanismo de adaptación enzimática en los pacientes alcohólicos crónicos. Debido a sus mecanismos característicos de cinética enzimática, el MEOS es un sistema altamente eficiente para metabolizar el alcohol sin causar daño cuando los niveles de etanol son muy altos (Abdulla,a. Badawy,B. 1977.).

Sin interés de causar polémica, se ha comprobado que definitivamente el alcohol y sus derivados metabólicos dañan al organismo y que los mecanismos plásticos que éste presente como alternativa de recuperación funcional son aún desconocidos por lo que:

Considerando los aspectos anteriores sobre los resultados obtenidos en esta investigación, es conveniente que se siga investigando sobre este tema a nivel experimental para dar validez a datos los que se obtuvieron y que difieren de los reportados . Especialmente es necesario un enfoque de la evolución de los PPATC en organismos experimentales con alcoholización crónica y su seguimiento a largo plazo, desde etapas neonatales hasta etapa de adultos maduros, Por lo que las puertas quedan abiertas para refirmar o discutir con nuevos elementos los resultados aquí encontrados.

XI. BIBLIOGRAFIA.

- 1 Abdulla,a. Badawy,B. 1977."The metabolism of alcohol".Clin. Endocr. Metab. 7:12 en aspectos bioquímicos del alcohol. Ahumada A.M. 1988.
- 2 Abel, E.L. 1980 "A review of alcohol effects on sex and reproduction". Drug, Alcohol, and Dependence 5: 321-352.
- 3 Abel, E.L. Jacobsen, S. and Sherwin, B.J. "In utero alcohol exposure : Functional and Estructural Brain damage". Neurobehav. Toxicol. Teratol. 5: 139-149. 1987
- 4 Abel 1985. "Prenatal effects of alcohol on growth: breif review. Fed. Proc. 44, 2318-2322.
- 5 Adams J.C. "Ascending Proyections of the Inferior Colliculus" J. Comp Neurol. 1979, 183:519-538.
- 6 Adkins, R.J., Morse, R.W. y Towe, A.L. 1966. "Control of somatosensory input by cerebral cortex. Science. 153.1020-1022.
- 7 Aitkin L.M. Webster,WR. "Medial Geniculate Body of the Cat and responses to Tonal stimuli of Neurons in ventral Division". J: Neurophysiol 1972, 32:365-380).
- 8 Albe-Fessard, D. y Fessard, A. 1963. Thalamic integrations and their consequences at the telencephalic level. Prog. Brain Res., 1, 115-148.
- 9 Anokina and Kogan 1986. en Anokina et al."Disturbances in Regulation of Catecholamine Neuromeditation" in Alcohol and alcoholism Vol.23 No. 5 pp. 343-350, 1988.
- 10 Aronson M. Kyllerman M. Sabel KG. Sandin B. Olegard R. 1985. "Children of Alcoholic Mothers" Acta Paediatric. Scand. 74:27-33.
- 11 Ault B, Cavies P, Rapport SI. "Neurophysiological abnormalities in cultured dorsal root ganglion nuerons from the trisomy-16 mouse fetus, a model for

Down syndrome". Brain Res. 1989. Citado por Poblano y cols. en Potenciales provocados en forma auditiva del tallo cerebral y de latencia media en niños con Síndrome Down. Bol. Med. Hosp. Inf. Mex. Vol 48 (11): 793-799.

12 Begleiter, H. Ponjetz, B. Chou, C.I. 1981. "Auditory Brainstem Potentials in chronic alcoholics". Science vol. 211:1064-1066.

13 Bennet, E.L., Diamond, M.C., Krech, D., y Rosenzweig, M.R. 1964. "Chemical and anatomical plasticity of brain. Science, 146, 610-619.

Bergstrom, L. and H.G. Hemenway. Otologic problems in submucous cleft palate. South Med. J. 64:1172-1177. 1971

14 Brown, M.C. "Morphology of labeled Afferent Fibers in the Guinea pig Cochlea" J. Comp Neurol. 1987, 260:591-604.

15 Brown, N.A, Goulding, E.H., Fabro, S. "Ethanol Embriotoxicity: Direct effects on mammalian embryos in vitro". Science 1979. en Alcoholismo 1988. Rafael Velásco Fernández.

16 Buterworth, R. F. 1987 "Effects of Thiamine Deficiency on Brain Metabolism: Implication of the pathogenesis of the Wernicke Korsakoff Syndrome" Alcohol and Alcoholism, 24 (4), 271,279.

17 Cant N.B. Casseday J. H. 1986 "Projections from the Anteroventral Cochlear Nucleus to the lateral and medial superior portion nucleus" J. comp. Neurol. 247:457-476.

18 Casseday J.H., Covay E. 1987 "Central Auditory Pathways in Directional Hearing" in: Yist W.A. Giuvrevitch G, eds. Directional Hearing New York. Springer-Verlag, 109-145.

19 Coats 1970, Davis 1976, Stockard 1977 "Brainstem Auditory Evokes Potentials in Neurology Methodology interpretation Clinical Application".

20 Cusso, R. 1989. "Effects of ethanol and acetaldehyde on enzymes of glycogen metabolism". Alcohol and Alcoholism 24: 291-297.

- 21 Chambers R.D. Matthies M.L. Scott K.G. 1989. "Correlations between various measures of head size and auditory brainstem response latencies. *Hearing Research*, 41:179-188.
- 22 Chu N, Squires K, Starr A. (1982) "Auditory Brainstem Potential in chronic Alcohol intoxication and alcohol withdrawal". *Arch. Neurol. (Chic.)*, 35: 596-602.
- 23 Church M.W. Williams and Holloway J.A. 1984 "Brain stem auditory evoked potential in the rat effects of gender, stimulus Characteristic and ethanol, sedation" *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 59: 328-339.
- 24 Church, M.W. Holloway. J A. 1984 "Effects of prenatal ethanol exposure on the postnatal development of the brainstem auditory evoked potential in the rat". *Alcoholism Clinical and Experimental Research*. Vol 8: 258-265.
- 25 Church M.W. Shucard D.W. 1985 "Age related Hearing Loss in BDF Mice as evidence by the Brainstem Auditory Evoked Potential". *Audiology* 25: 363-372.
- 26 Church, M.W. 1987 "Chronic in utero alcohol exposure effects auditory function in rats and in Human" *Alcohol and alcoholism* Vol 4: 231-239.
- 27 Church, M.W. Gerkin, KP. 1988. "Hearing disorders in children with fetal alcohol syndrome: findings from case reports. *Pediatrics* vol. 82. 2:157-154.
- 28 Cragg, B.G. 1968. "Are there structural alterations in synapsis related to functioning?. *Proc.Roy. Soc., Ser. B.* 171, 319-323.
- 29 Davis, V.E., Walsh, M.J. 1970. "Alcohol, Amines and Alkaloids. A possible Biochemical Basis for alcohol adicction". *Science.* 167:1005.
- 30 De Bach y Rita P. 1980. *Mecanismos cerebrales de la sustitución sensorial*. Ed trillas, Mex. D.F.

- 31 Diaz y Samson 1980. " Impaired Brain growth in neonatal rats exposed to etanol". Science 208: 751-753, citado por Leonard y Duffy 1987. Teikyo University Press.
- 32 Di perri R, David A, Schweigert A. 1968. "Effects of alcohol on evoked potentials of various parts of the central nervous system in cat. Q J Stud alcohol 29:20-37.)
- 33 Elizondo, LA. 1988. "Evolucion histórica del concepto del alcoholismo". En Alcoholismo. 1992. ed. Trillas. mex.
- 34 Engtron H, 1975. "Inner Ear studies. Acta otolaringol. Supll 319.
- 35 Freed, T.J. Cicero 1980. "Alcohol self-administration, tolerance and withdrawal in humans and animals: Theoretical and metodological issues. Citado por Keane, B. y Leonard, B.E. "Rodent model alcoholism: A review. Alcohol y alcoholism vol 24: No 4: 299-309.
- 36 Galambos R. Schwartzkopff f. Ruppert A, "Microelectrode Study of superior Nuclei " A.M. J. Physiol, 1959, 197:527-536.
- 37 Gambetitti P. 1974. "Synapsis and malnutrition cuantitative ultraestructural study of rats cerebral cortex. Experimental neurobgy 43:464-473.
- 38 Gerard, R.W. 1961. The fixation of experience. En Brain mechanism and learning. (A Fessard et al., dir.), P gs 21-35. Blackwell, Oxford.
- 39 Goldstein and Chin 1981 "Interaction of etanol with biological membranes". Federation Proceedings 40:2073-2076.
- 40 Greig, R. and Jones, M. 1977. "Mechanism of Intra Cellular Adhesion Biosystems", 9,43-55. Citado en Leonard, B.E. and Duffy Orla.
- 41 Grundfast KM: 1983. "The role of audiologist and otologist in the identification of dismorphic child". Ear Hear; 4:24-30

42 Harris and Hood 1980."Inhibition of sinaptosomal calcium uptake by Etanol". Journal of Farmacology and Experimental Therapeutics 213, 562-568.

43 Leslie J. 1983. "Alterations in the function cerebral neurotransmitter receptor during the establishment of alcohol dependence:Neurochemical aspects. Vol.25 No 2/3 pp. 239-249, 1990.

44 Hecox y Burhkard 1982,"Brain stem auditory evoked responses in human infants and Adults". Arch Otolaryngol. 99:30, 1947

45 Hekger J. Rosenhamer. M.D., Boris P., Silfverskiold.M.D. Arch Neurology Vol. 37 1980: 239-296.

46 Hollbrow, C.A. 1966. Deafness associated with cleaft palate. J.Laryngoscope 76: 762-773.)

47 Jacobson J.T. Morehouse, E.R. 1982. "Strategies for Infants Auditory Brainstem Responses". Ear Hear 3, 263-270.

48 Jewets, D.I. Willington, J.S. 1972. "Auditory evoked far-field average from the scalp of human". Brain 94: 681-696

49 Jones K.P., Smith D.W. 1978. "Recognition of the Fetal Alcohol Syndrome in early infancy". Lancet II 1986.

50 Keane, B. Leonard, B.E. 1989. " Rodents Models of alcoholism: A review. Alcohol y alcoholism vol 24. No4: 299-309.

51 Lake-Bakaar, 1982." Alcohol and Pancreas". Br. Med. Bull. 38:57-62. En Alcoholismo y Nutrición.1982. Velasco Fernandez R.

52 Ledig, M., Cielsielski, K. Simlir J. Lorentz, G. 1988 "Effect pre and posnatal consupcion of alcohol on GABA of leves of various Brain regions in the rat offspring." Alcohol and Alcoholism Vol 23: 63-67)

53 Leonard and Duffy. 1987, "Behavioral consequences of in utero exposure to etanol a rodent model of foetal alcohol Syndrome. Teikyo University Press. 89-100.

■

- 54 Lewis P. 1985 "Neuro pathological effects of alcohol on the developmg nervous system." Alcohol and Alcoholism Vol 20: 195-200.
- 55 Manual sobre alcoholismo.American Medical Asociation 1968 . Chicago Ills.
- 56 . Meza G., Acuña D, Peñaloza Y, Poblano A. 1991. Congenital hypothyroidism. Auditory and vestibular damage in the pigmented rat . Ann NY Acad Sci.
- 57 Moushegian G. Rupert A. I. Stiliman R.d 1973."Scalp Recorded Early Responses in man to Frequencies in the speech Range" Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 35: 665-667.
- 58 Nafada T., Knight R. 1984 "Alcohol and Central Nervuos System". Medical Clinics of north America Vol 68 No. 1.
- 59 Nai-Shin,C. Squires ,K. and Starr A. 1982 "Auditory Brain stem responses in chronic alcoholic patients" Electroencph. and Clin. Neurophysiol. 54: 418-425.
- 60 Olegard R., Sabel, K.G., Arosen, M. 1969" Effects on the child of alcohol abuse during pregnancy: Retrospective and prospective studies". Acta Paediatr. Scand. (suppl.). 275: 112-121.
- 61 Pratt, O.E. "What do we Know of the Mechanisms of Alcohol Damage in Utero?" en Alcoholismo 1988. Rafael Velasco Fernandez. Ed Trillas Mex..
- 62 Piaget 1961. "La formaciòn del simbolo en el niño". Ed. Siglo XXI Mex.
- 63 Poblano,A., Muñoz, H.S. 1991."Potenciales Provocados en forma Auditiva del Tallo Cerebral y de latencia media en niños con síndrome Down". Bol. Med. Hosp. Inf. Mex. Vol 48:793-799.
- 64 Pytkowicz, SA. Herman C. Smith DW. "Intelligence, Behavior, and dysmorphogenesis in fetal alcohol syndrome: a report on 20 patients". The Journal of Pediatrics. 1978. 363-367.

- 65 Rezuami, A.H. 1946. "Pyschogenatally hipercolinergic. rats: Sensitivity to etanol". *Alcohol y alcoholism*. 24 (3) 257-260.
- 66 Romano Micha. 1980 Potenciales Evocados. *Neurology Neurocir Psiquiatri* 21:1-2,1980.
- 67 Robertson, A.D.J. 1965. "Anaesthesia and receptive fields. Nature and Science (London), 205, 80.
- 68 Ruiz-Marcos, A. y Valverde, F. 1970. "Dynamic architecture of the visual cortex. *Brain Research*, 19, 25-39.
- 69 Sahagun, Fray B. *Historia General de las Cosas de La Nueva España*. cuarta edición. Angel Ma Garibay K Edit. Porrúa. México, 1979.
- 70 Salamy, A. , Mackean y Buda 1976. "Maturational Chances in Auditory Transmission as Reflected in Human Brainstem Potentials". *Brain Res*. 96:361
- 71 Salamy A. 1982. "Maturation of the auditory Brainstem Response From Birth Through Early Childhood" *J. Clin. Neurophysiol*. 56:367.380
- 72 Secretaria de Salud. Sistema Nacional de Encuestas de Salud. Encuesta Nacional de Adicciones. ALCOHOL. México, 1992. pag.18-19.
- 73 Sifverskiold B.P. "Cortical cerebellar degeneration associated wiht a specific disorder of standing and locomotion" *Act Neurol Scand*. 55:257-272, 1977.
- 74 Smith, C.A. 1967. "Innervation of the organ of Corti. In submicroscopic structure of inner ear. Lurat, S.D. Peargamon, Press Oxford, pp.107-131
- 75 Sinclair H. 1970. *The Transition from sensorimotor behavior to simbolic activity*. *Interchange* 1 (3).
- 76 Spoendolin, H. 1966. "The organization of cochlear receptor advances in othorhinolaringology. Farger Basel, New York.

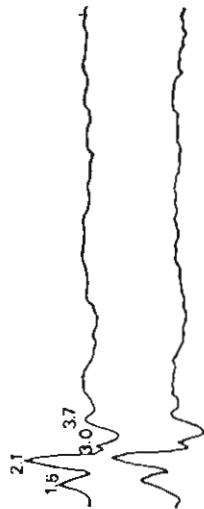
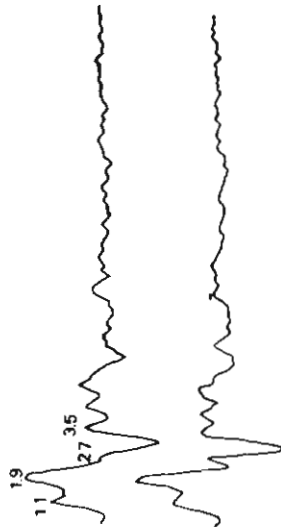
- 77 Squires, K.C., Chu, N., Starr, A. 1982 " Auditory brainstem potential with alcohol". *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 45:577-584.
- 78 Squires, K. Nai-Shin, C. Starr, A. 1978. "Acute effects of alcohol in auditory brainstem potentials in Human". *Science* Vol 201:174-176
- 79 Star Achor L.J. "Auditory brain stem responses in neurological disease". *Arch Neurology* 32.761-768,1975.
- 80 Starr, A. 1978. " Sensory evoked potential in clinical disorders of the nervous sistem. *Ann. Rev. Neurosc.* 1:103-127.
- 81 Starr y Hamilton 1976. "Correlation between confirmed sites of neurological lesions and abnormalites of far-field auditory brainstem response". *Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.* In press, citado por Starr A. *Auditory Brainstem* 1966. *Brain.* Vol.99: 543-554.
- 82 Steing L. Ozdamar O.1989. "Follow-up of infants screnned by auditory Brainstem response in the neonatal intensive care unit. *Journals of Pediatrics* 103: 447-456.
- 83 Stockard y Rositer 1977. "Clinical and pathological correlates of Brainstem Auditory response abnormalites . *Neurology* 27: 316-325.
- 84 Stockard JJ, Stockard JE, Sharbrough FW. "Brainstem evoked potential in neurology: methodology, interpretation, clinical aplication. En Aminoff MJ, ed. *Electrodiagnosis in clinical neurology* . N.Y. Churchill Livingstone, 1980; 370-413.
- 85 Streissguth, A.P, Landersman S. 1980 "Teratogenic effects of alcohol in human and laboratory animal." *Science.* 209 209:353-361.
- 86 Streissguth A.P., Martin N, and Barr J, 1983 citado en *Behavioral consequences in utero of exposure to ethanol: a rodent model of the foetal alcohol syndrome.* Leonard and Duffy 1987.
- 87... Sulik, k. Johonston M.C., and Weeb M.A. 1981. *Fetal alcohol syndrome: embryogenesis in mouse model.* *Science* 214:936-938.

- 88 Sullivan, J.N. 1982. "Note on the Influence of Maternal Inebriety on the Offspring" J. Ment. Sci 45:489-503. 1899. En Alcoholismo.
- Velasco Fernández R. 1988. Edit. Trillas, M,xico.
- 89 Szent G, J. 1964. Discussion. En "Information processing in the Nervous System (R.W. Gerard y J.W. Duff, dirs.), Int. Congr. Serv. num 49, pg. 443. Excerpta med. Found., Amsterdam.
- 90 Uziel J. 1985. "Fisiología neurosensorial en ORL". Ed. Masson. Argen.
- 91 Ullman, A.D. 1958. "Sociocultural Backgrounds of alcoholism". Ann.Am.Acad.Polit.Soc.Sci 315:48-54.
- 92 Velasco Fernandez R. 1988. Alcoholismo Edit. Trillas, Mexico.
- 93 Volk, B. Maletz, M. Tiedemann, M. Mall, G., Klein, C. and Berler. H:H: (1981). "Impaired maturation of Purkinje cells in the fetal alcohol syndrome of the rat". act Neuropat., 54, 19-29.
- 94 Vygostky 1978. El desarrollo de los procesos psicológicos superiores ed. Siglo XXI.
- 95 White, J.C. y Sweet, W.H. 1969. "Pain and the Neurosurgeon". Thomas, Springfield, Illinois.

CONTROL



ALCOHOL



COMPARACION DE LAS LATENCIAS DE PPATC
EN RATAS CONTROLES Y ALCOHOLIZADAS

B

TABLA 1

**MEDIAS Y DESVIACION ESTANDAR DE LOS PPATC
EN RATAS ALCOHOLIZADAS Y CONTROLES**

PESO (GR)
300-348

ALCOHOLIZADAS				CONTROLES			
30 dB				30dB			
I	1.76+/-0.05	II	2.73+/-0.15	III	3.31+/-0.23	IV	4.20+/-0.17
50dB				50dB			
I	1.55+/-0.28	II	2.48+/-0.28	III	3.06+/-0.44	IV	4.00+/-0.50
70dB				70dB			
I	1.43+/-0.25	II	2.28+/-0.25	III	2.85+/-0.27	IV	3.74+/-0.23
				30dB			
I	2.02+/-0.24	II	2.95+/-0.13	III	3.44+/-0.19	IV	4.33+/-0.28
				50dB			
I	1.78+/-0.24	II	2.58+/-0.24	III	3.20+/-0.22	IV	4.15+/-0.31
				70dB			
I	1.59+/-0.21	II	2.43+/-0.2	III	2.97+/-0.23	IV	3.95+/-0.19

TABLA 2

**MEDIAS Y DESVIACION ESTANDAR DE LOS PPATC
EN RATAS ALCOHOLIZADAS Y CONTROLES**

PE80(GR)
350-399

ALCOHOLIZADAS					CONTROLES				
30dB					30dB				
I	II	III	IV		I	II	III	IV	
1.66+/-0.13	2.55+/-0.15	3.15+/-0.13	4.06+/-0.16		1.82+/-0.28	2.85+/-0.43	3.43+/-0.45	4.17+/-0.42	
50dB					50dB				
I	II	III	IV		I	II	III	IV	
1.42+/-0.11	2.21+/-0.15	2.90+/-0.15	3.70+/-0.16		1.61+/-0.32	2.37+/-0.31	3.12+/-0.4	3.98+/-0.44	
70dB					70dB				
I	II	III	IV		I	II	III	IV	
1.26+/-0.18	2.12+/-0.23	2.27+/-0.19	3.61+/-0.20		1.40+/-0.23	2.20+/-0.23	2.81+/-0.27	3.72+/-0.3	

TABLA 3

**MEDIAS Y DESVIACION ESTANDAR DE LOS PPATC
EN RATAS ALCOHOLIZADAS Y CONTROLES**

PESO(GR)
400-450

ALCOHOLIZADAS					CONTROLES				
30 dB					30 dB				
I	II	III	IV		I	II	III	IV	
1.77+/-0.17	2.61+/-0.25	3.08+/-0.16	4.06+/-0.27		1.79+/-0.07	2.63+/-0.12	3.13+/-0.13	4.05+/-0.21	
60dB					60dB				
I	II	III	IV		I	II	III	IV	
1.60+/-0.14	2.37+/-0.16	2.93+/-0.19	3.95+/-0.22		1.35+/-0.50	2.18+/-0.09	2.76+/-0.80	3.63+/-0.08	
70 dB					70dB				
I	II	III	IV		I	II	III	IV	
1.40+/-0.15	2.18+/-0.14	2.74+/-0.16	3.85+/-0.28		1.11+/-0.04	2.00+/-0.14	2.63+/-0.80	3.55+/-0.24	

TABLA 4

**t DE STUDENTS DE LATENCIAS DE RATAS
ALCOHOLIZADAS Y CONTROLES CON UN NIVEL
DE SIGNIFICANCIA DE $P < 0.05$
PESO 300-349 GR.**

ONDA	INTENSIDAD	t STUDENTS	$p < 0.05$	OBSERVACIONES
I	30dB	-2.56	0.01	SIGNIFICATIVA
	50dB	-2.21	0.025	SIGNIFICATIVO
	70dB	-1.75	0.05	SIGNIFICATIVO
II	30dB	-1.83	0.025	SIGNIFICATIVO
	50dB	-1	0.1	NO SIGNIFICATIVO
	70dB	-1.66	0.1	NO SIGNIFICATIVO
III	30dB	-1.32	0.1	NO SIGNIFICATIVO
	50dB	-1	0.1	NO SIGNIFICATIVO
	70dB	-1.3	0.1	NO SIGNIFICATIVO
IV	30dB	-0.98	0.1	NO SIGNIFICATIVO
	50dB	-2.2	0.01	SIGNIFICATIVO
	70dB	-2.56	0.005	SIGNIFICATIVO

TABLA 5

t DE STUDENTS DE LATENCIAS DE RATAS
 ALCOHOLIZADAS Y CONTROLES CON UN NIVEL
 DE SIGNIFICANCIA DE $P < 0.05$
 PESO 350-399 GR

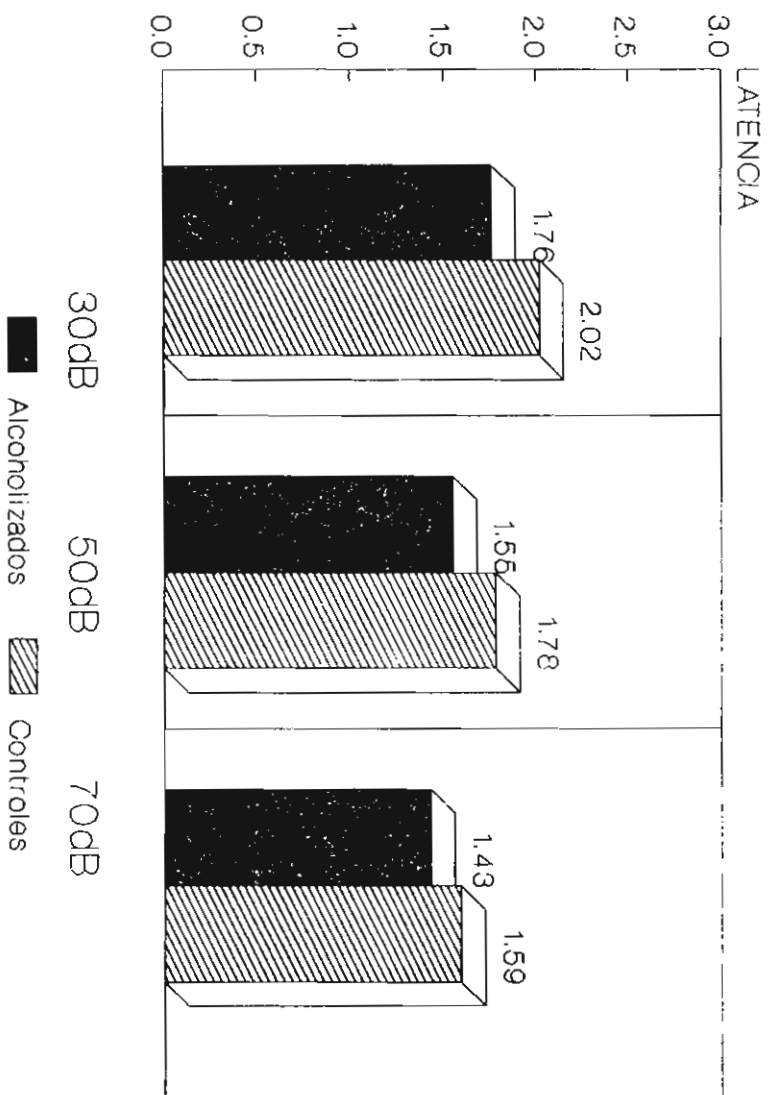
ONDA	INTENSIDAD	t STUDENTS	$p < 0.05$	OBSERVACIONES
I	30dB	-1.77	0.025	SIGNIFICATIVA
	50dB	-2.02	0.025	SIGNIFICATIVO
	70dB	-1.55	0.1	NO SIGNIFICATI
II	30dB	-2.51	0.01	SIGNIFICATIVO
	50dB	-1.77	0.05	SIGNIFICATIVO
	70dB	-0.88	0.1	NO SIGNIFICATI
III	30dB	-2.15	0.025	SIGNIFICATIVO
	50dB	-1.8	0.05	SIGNIFICATIVO
	70dB	-0.4	0.25	NO SIGNIFICATI
IV	30dB	-2.15	0.025	SIGNIFICATIVO
	50dB	-1.8	0.05	SIGNIFICATIVO
	70dB	-0.4	0.25	NO SIGNIFICATI

TABLA 6

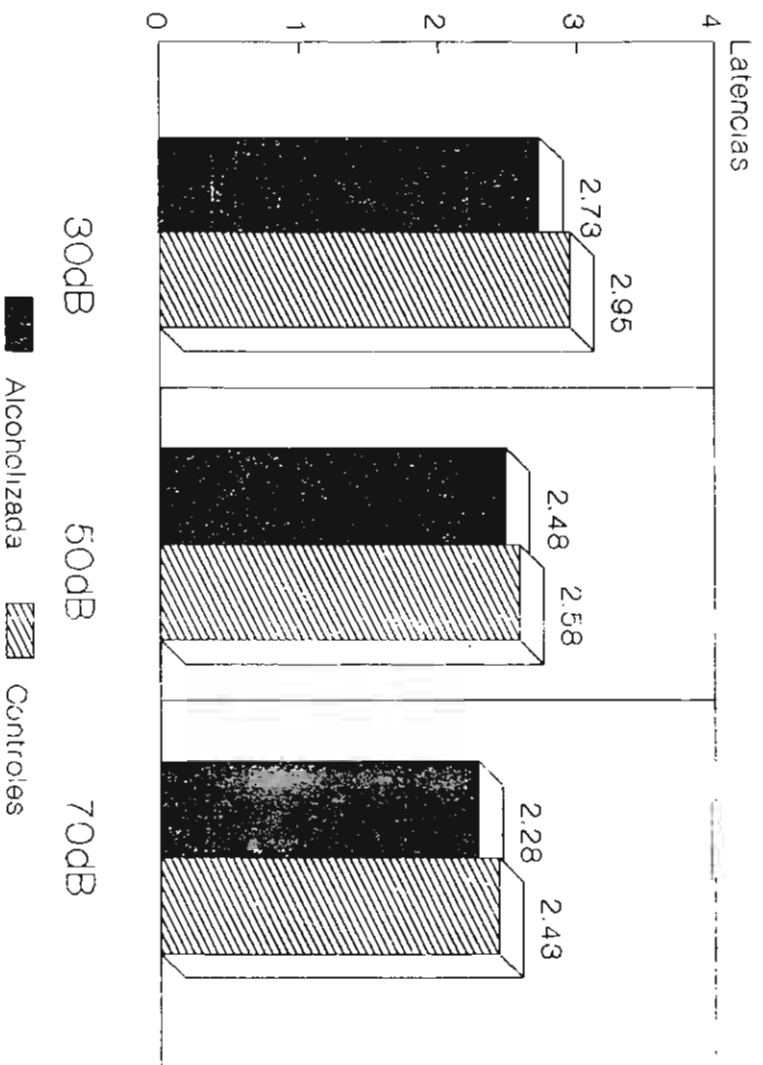
t DE STUDENTS DE LATENCIAS DE RATAS
 ALCOHOLIZADAS Y CONTROLES CON UN NIVEL
 DE SIGNIFICANCIA DE $P < 0.05$
 PESO 400-480 GR

ONDA	INTENSIDAD	t STUDENTS	$p < 0.05$	OBSERVACIONES
I	30dB	-0.16	0.25	NO SIGNIFICATI
	50dB	3.2	0.0025	SIGNIFICATIVO
	70dB	5.8	0.0003	SIGNIFICATIVO
II	30dB	-0.2	0.25	NO SIGNIFICATI
	50dB	3.16	0.00025	SIGNIFICATIVO
	70dB	1.8	0.05	SIGNIFICATIVO
III	30dB	-1.6	0.1	NO SIGNIFICATI
	50dB	2.42	0.025	SIGNIFICATIVO
	70dB	1.8	0.05	SIGNIFICATIVO
IV	30dB	-0.33	0.25	NO SIGNIFICATI
	50dB	4	0.0005	SIGNIFICATIVO
	70dB	2.5	0.01	SIGNIFICATIVO

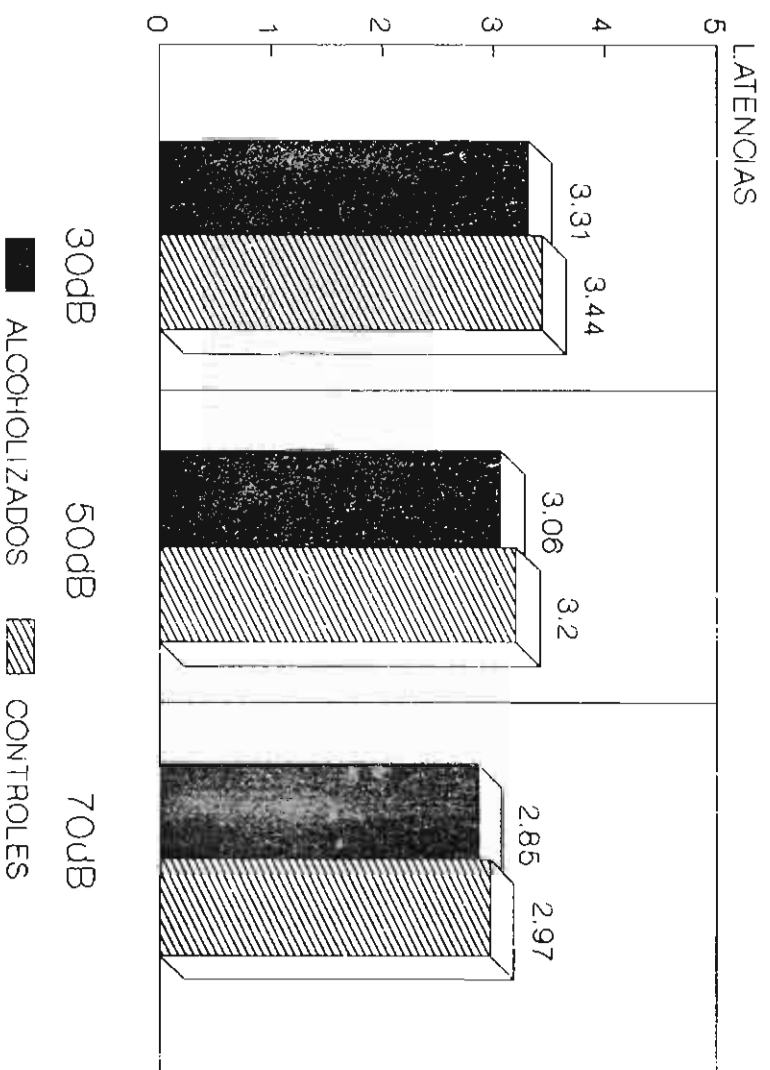
COMPARACION DE ONDA I PPATC PESO DE 300-349 GR



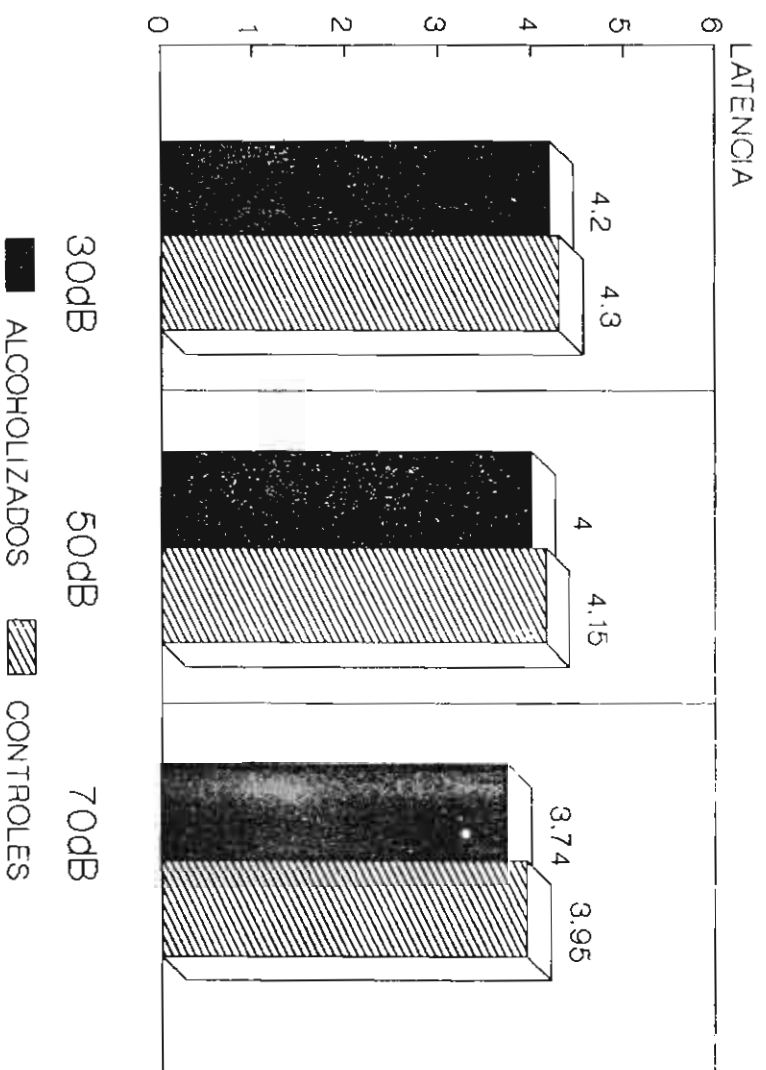
Comparacion de Una II PPAIC Peso de 300-349 gr.



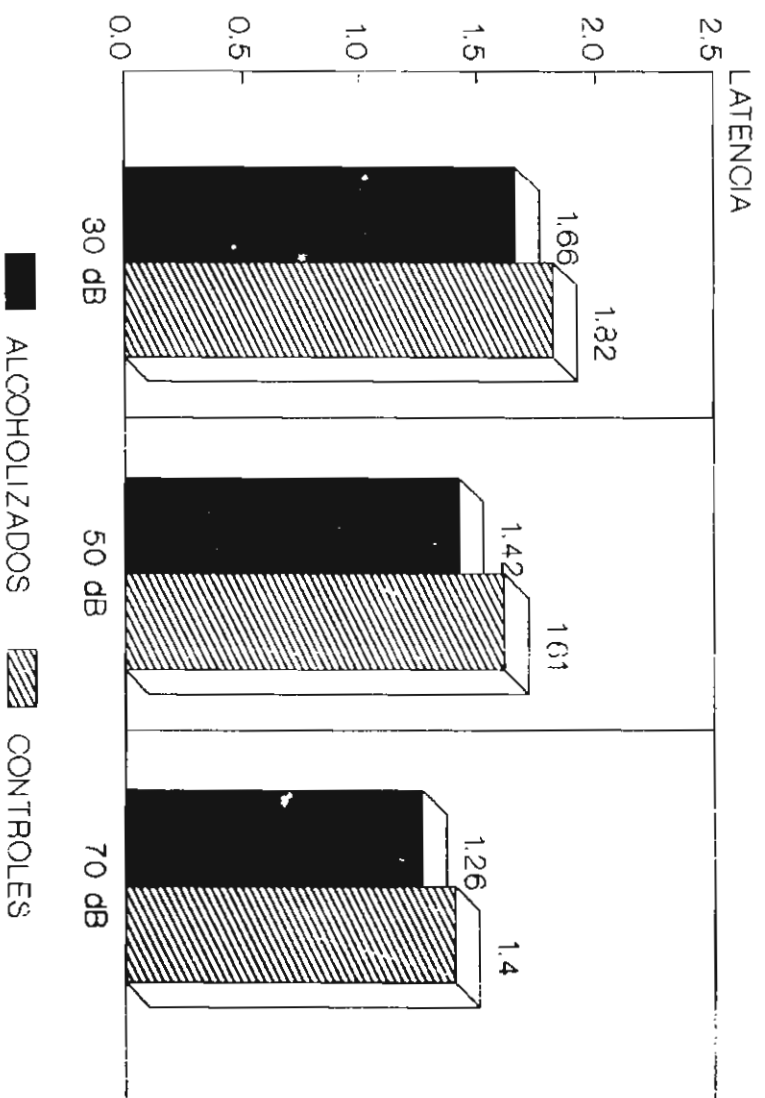
COMPARACION DE ONDA III PPATC PESO 300-349 GRS



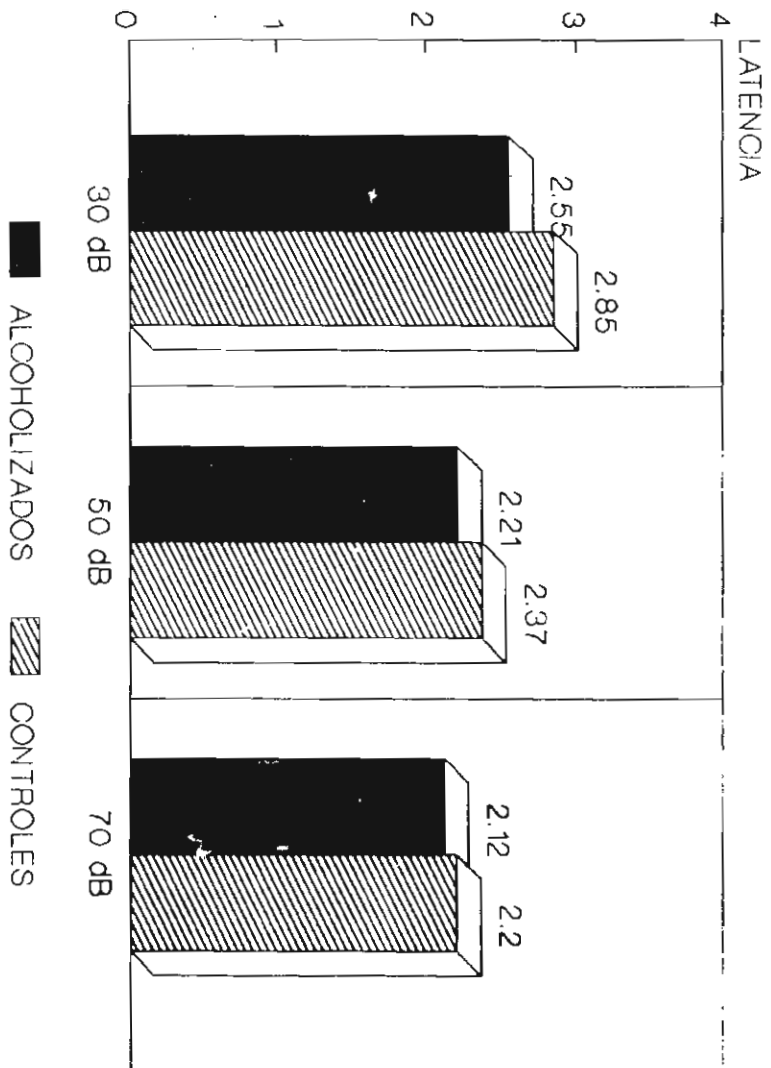
COMPARACION DE ONDA IV PPATC PESO 300-349 GRS



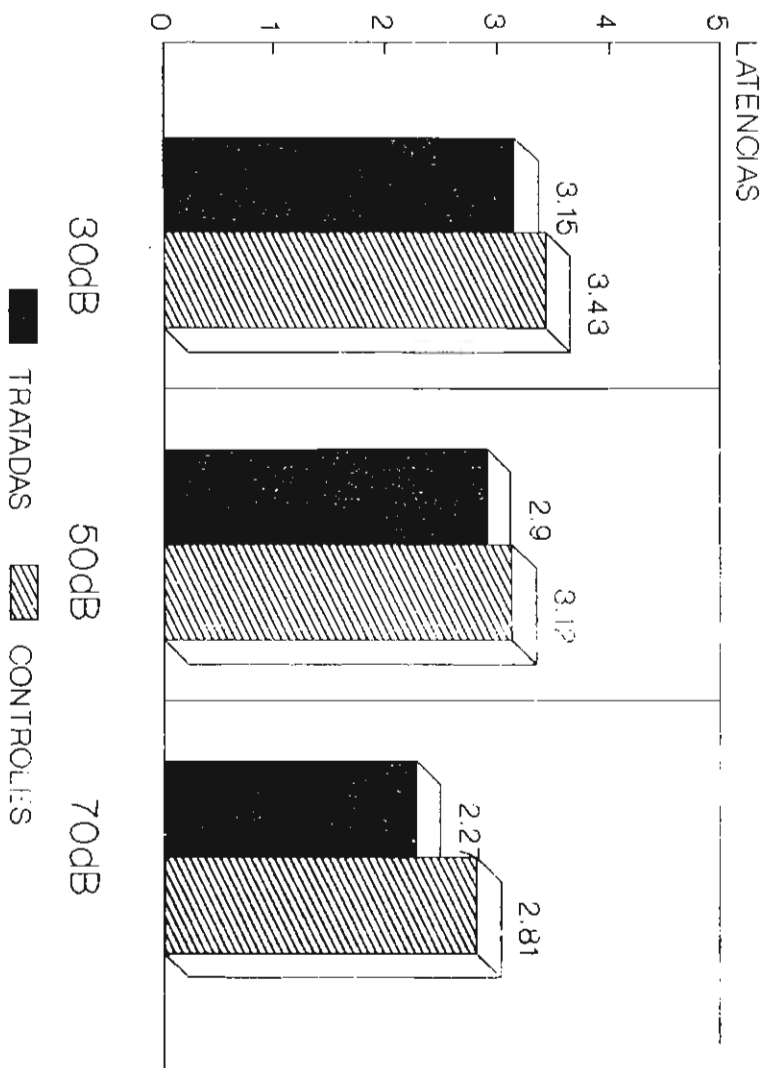
COMPARACION ONDA I PPATC PESO 350-399 GRS



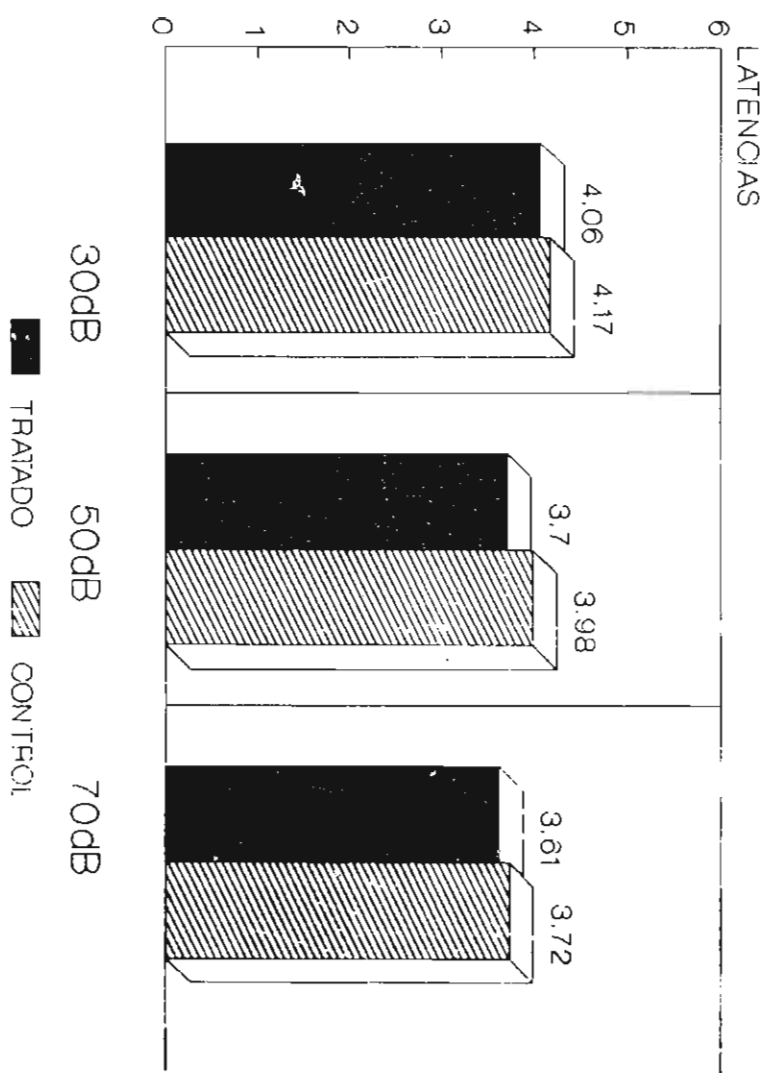
COMPARACION ONDA II PPATC PESO 350-399 GRS



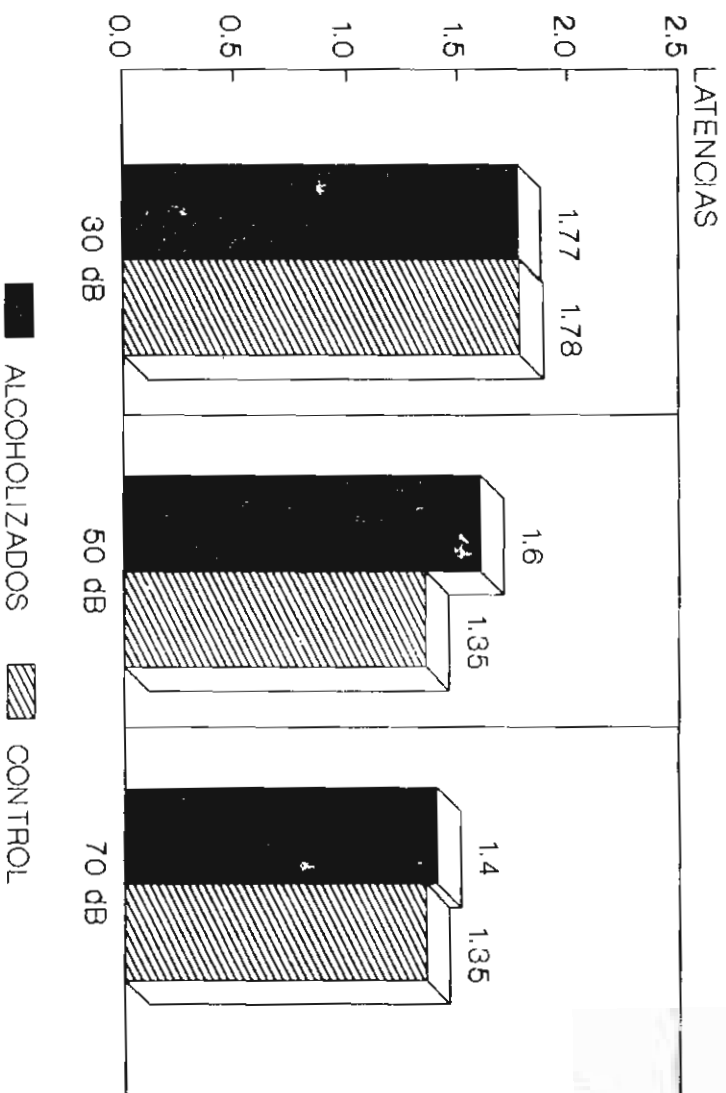
COMPARACION ONDA III PPPATC 350 A 399 GR



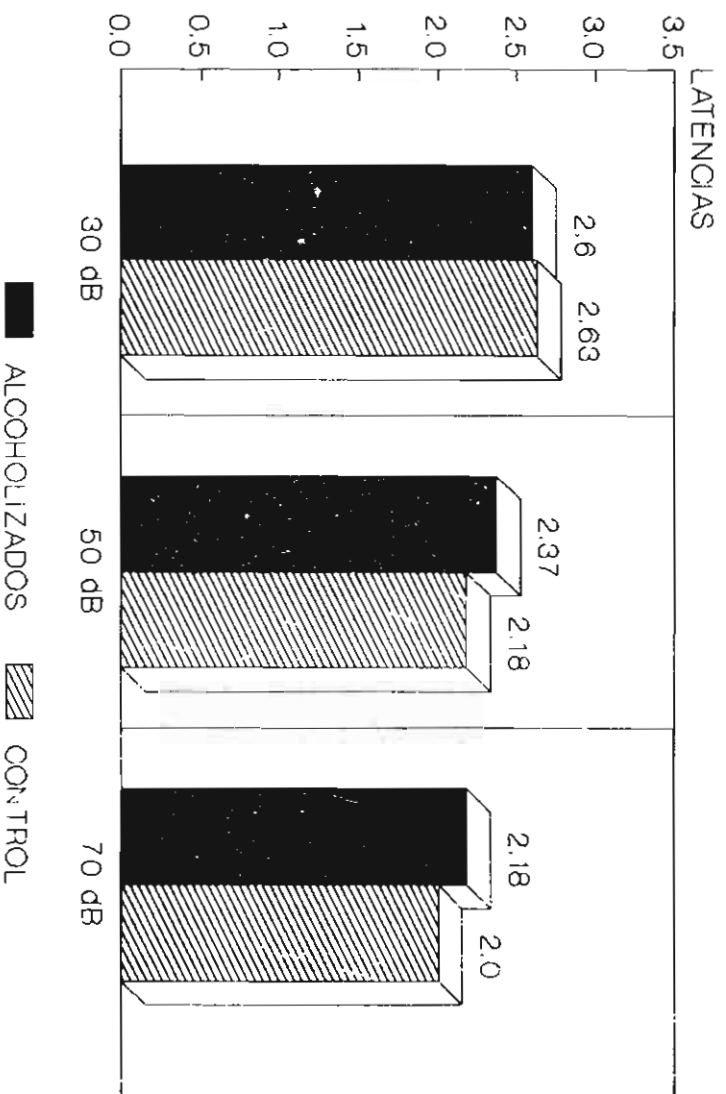
COMPARACION ONDA IV PPATC 350 A 399 GR



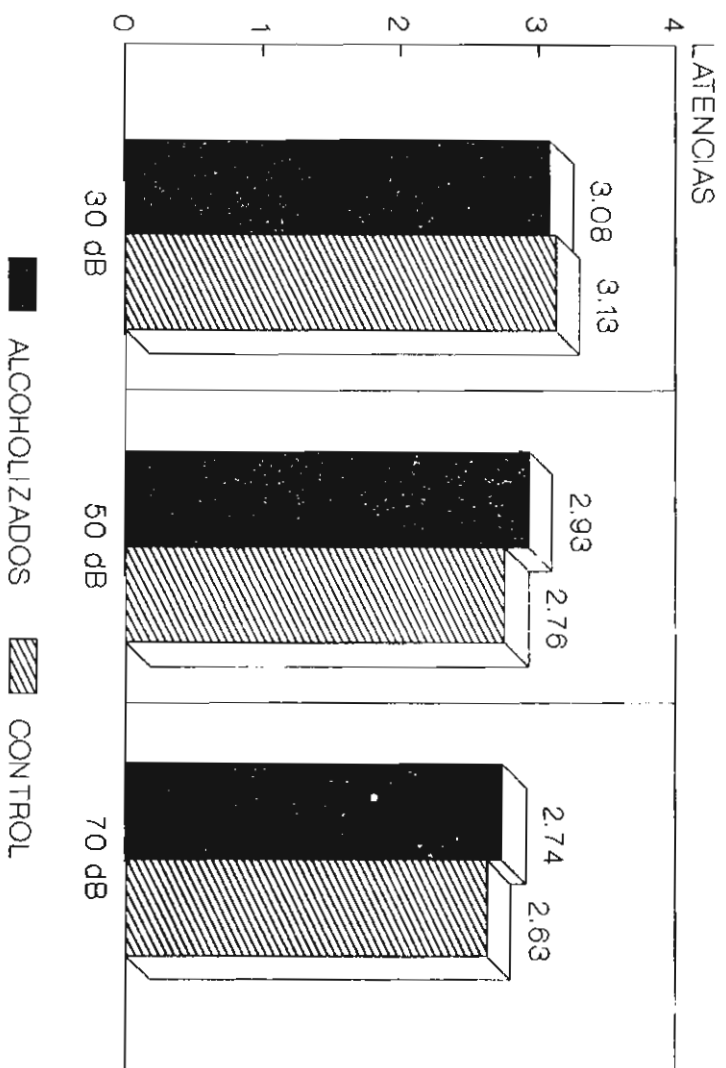
COMPARACION ONDA I PPATC 400 A 480 GR



COMPARACION ONDA II PPATC 400 A 480 GR



COMPARACION ONDA III PPATC 400 A 480 GR



COMPARACION ONDA IV PFATC 400 A 480 GR

