

01483
1
2ej

**"EFECTOS DE LA ALCOHOLIZACION CRONICA SOBRE LAS ESTRUCTURAS DE LA
CAVIDAD ORAL"**

TESIS QUE PRESENTA EL ALUMNO

LUIS ALBERTO GAITAN CEPEDA

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

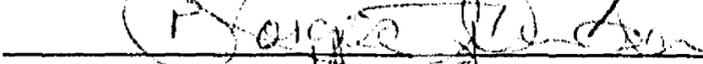
DOCTORADO EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS
(PATOLOGIA BUCAL)

APROBADO POR:

DR. BARNET M. LEVY.



DRA. AIDA BORGES Y.

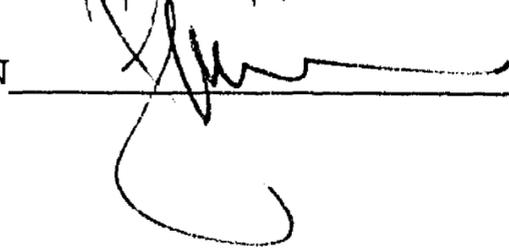


DR. JUAN CARLOS HERNANDEZ G.



DIRECTOR DE TESIS

DR. JAVIER PORTILLA ROBERTSON



1995

FALLA DE ORIGEN

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

"EFECTOS DE LA ALCOHOLIZACION CRONICA SOBRE LAS ESTRUCTURAS DE LA
CAVIDAD ORAL"

TESIS QUE PRESENTA EL ALUMNO

LUIS ALBERTO GAITAN CEPEDA

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTORADO EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS

(PATOLOGIA BUCAL)

TUTOR: DR. JAVIER PORTILLA ROBERTSON.

1995

RECONOCIMIENTOS

EL SUSTENTANTE QUIERE EXPRESAR SU RECONOCIMIENTO PARA LAS SIGUIENTES PERSONAS QUE INTERVINIERON EN EL DESARROLLO DE LA LINEA DE INVESTIGACION Y QUIENES SIN SU AYUDA MUCHO DE ESTE TRABAJO NO HUBIERA SIDO POSIBLE:

DR. JESUS P. MACHADO-SALAS. FUNDADOR DE LA LINEA Y MI TUTOR EN MI ENTRENAMIENTO EN EL LABORATORIO DE NEUROMORFOLOGIA EXPERIMENTAL Y APLICADA DEL DEPARTAMENTO DE ANATOMIA, FAC. MEDICINA, UNAM. Y A QUIEN LE DEBO MI INTERES POR LA GENERACION DE CIENCIA, ASI COMO TODOS LOS PRINCIPIOS PARA HACER INVESTIGACION.

DR. JAVIER PORTILLA ROBERTSON. DIRECTOR/TUTOR DE ESTA TESIS DOCTORAL, MI AGRADECIMIENTO POR SUS COMENTARIOS.

DRA. AIDA BORGES Y. POR SUS COMENTARIOS Y CORRECCIONES EN EL MANEJO ESTADISTICO DE LOS DATOS DE LOS DIFERENTES PROYECTOS DE ESTA LINEA DE INVESTIGACION.

DR. BARNET M. LEVY, POR SUS COMENTARIOS EN LA DISCUSION DEL PRESENTE ESCRITO, ASI COMO POR SU ESPIRITU DE VIDA.

DRES. JUAN CARLOS HERNANDEZ, JOSE ANTONIO BANDERAS T., ALEJANDRO MIRANDA G., ROXANA PELAEZ M., JULIO VILLEGAS H., ALUMNOS DE GRADO QUE PARTICIPARON DIRECTAMENTE EN LA LINEA DE INVESTIGACION.

DRES. ALFREDO AGUIRRE, JULIO GONZALEZ, POR SUS VALIOSAS CRITICAS A LOS ESCRITOS SURGIDOS DE ESTA LINEA DE INVESTIGACION.

DRAS. SAGRARIO LABRADA LARA, BLANCA G. MEZA T., POR CONTRIBUIR A LA BUSQUEDA BIBLIOGRAFICA Y EN ESPECIAL A LA DRA. LABRADA POR LA CORRECCION DE ESTILO DEL PRESENTE ESCRITO, ASI COMO SUS COMENTARIOS CON RESPECTOS A LOS CAMBIOS CRANEOFACIALES DEL SINDROME DEL FETO ALCOHOLIZADO.

SRES. BEATRIZ RODRIGUEZ, ALEJANDRA GREENHAM, GUILLERMO ESPINOSA, JESUS ESPINOSA. POR LA EXTRAORDINARIA AYUDA EN EL MANEJO DE LAS MUESTRAS, ASI COMO EN LAS TECNICAS DE TINCION.

DRES. HECTOR RAMOS Y RENE OLIVERA POR EL EXCELENTE MANEJO DE LOS ANIMALES DE EXPERIMENTACION.

SR. JESUS RAMIREZ POR SU COLABORACION EN LA ELABORACION DEL MATERIAL GRAFICO.

IN MEMORIAM DR. JOSE SERGIO BOJORQUEZ CRUZ.

INDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	1
PRESENTACION.....	3
I. - INTRODUCCION.....	4
I.1.- ASPECTOS GENERALES.....	4
I.2.- ALCOHOLISMO CRONICO Y CAVIDAD ORAL.....	15
I.3.- SINDROME DEL FETO ALCOHOLIZADO.....	17
I.3.1.- ASPECTOS GENERALES Y MECANISMOS TERATOGENI- COS DEL ETANOL.....	17
I.3.2.- CARACTERISTICAS CLINICAS.....	26
I.3.3.- CARACTERISTICAS CRANEOFACIALES.....	30
I.3.4.- SITUACION ACTUAL Y APROXIMACIONES DIAGNOS- TICAS ACTUALES.....	35
I.4.- ALCOHOLISMO CRONICO Y CANCER DE LA CAVIDAD O- RAL.....	40
I.5.- EFECTOS DEL ALCOHOLISMO CRONICO EN LAS GLAN- DULAS SALIVALES.....	53
I.6.- CAMBIOS EN LA AGUDEZA GUSTATIVA ASOCIADA AL ALCOHOLISMO CRONICO.....	59
II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	61
III.- JUSTIFICACION.....	61
IV.- HIPOTESIS.....	62
V.- OBJETIVOS.....	62
VI.- MATERIAL Y METODOS.....	63
VII.- RESULTADOS.....	66
VII.1.- ALTERACIONES EN LA ODONTOGENESIS.....	66
VII.2.- YEMAS GUSTATIVAS.....	72
VIII.- DISCUSION.....	76
VIII.1.- SINDROME DEL FETO ALCOHOLIZADO.....	77
VIII.2.- YEMAS GUSTATIVAS Y ALCOHOLISMO CRONICO..	80
VIII.3.- ALCOHOLISMO CRONICO Y GLANDULAS PAROTI- DAS.....	83
VIII.4.- YEMAS GUSTATIVAS; GLANDULAS SALIVALES. ALCOHOLISMO CRONICO Y ENVEJECIMIENTO -- PREMATURO.....	84
IX.- CONCLUSIONES.....	96

X.- RECOMENDACIONES Y COMENTARIOS.....	97
XI.- PROPUESTAS.....	99
XII.- BIBLIOGRAFIA.....	100
XIII.- APENDICE.....	116

RESUMEN

El alcoholismo crónico es una enfermedad primaria, progresiva, mortal, donde factores medioambientales, psicosociales y genéticos influyen en su desarrollo. -El alcohólico crónico presenta alteraciones orofaciales: disgeusia-hipogeusia; parodontopatías; aumento de caries dental; aumento de cáncer oral; trastornos en la sialoquímica y fisiología salival; síndrome del feto alcoholizado. A pesar de haber sido descritas clínicamente, la mayoría de estas alteraciones no han sido soportadas experimentalmente. Por lo anterior el principal objetivo de este estudio es observar al microscopio de luz cambios morfológicos de yemas gustativas, glándulas parótidas, y gérmenes dentarios, de ratas sometidas a alcoholización crónica. Para tal fin a 11 ratas wistar hembras, se les dió como única fuente de ingesta de líquidos etanol al 10% por un año. Posteriormente se aparearon con machos no alcoholizados. Las crías se sacrificaron a término. Las hembras se sacrificaron después del tiempo previsto (12 meses). Se disecaron las mandíbulas de las crías, las glándulas parótidas y las lenguas de las hembras. Las muestras se fijaron en formol al 10%, cortes a 6 micras se realizaron en congelación y/o en parafina. Se utilizaron las siguientes técnicas de tinción: H-E, tricrómica de Gallego, Nauta-Gygax, Bielschowsky. Los resultados muestran cambios morfológicos evidentes en: los gérmenes dentarios de las crías provenientes de madres etanolizadas durante el embarazo; yemas gustativas y glándulas parótidas. Todas las alteraciones fueron comparadas estadísticamente. Se discute la posible significancia de cada una de los hechos, así como su posible relación con envejecimiento prematuro.

ABSTRACT

Alcoholism is a primary, chronic, fatal disease with genetic, psychosocial, and environmental factors influencing its development. Alcoholic subjects show orofacial alterations: disgeusia-hipogeusia; parodontopathies; increase of dental caries; high risk of oral cancer; disturbances in parotid glands included chemical and physiology; fetal alcohol syndrome. These alteration have been described clinically, however majority of them have not experimental support. Therefore the principal objective of this thesis is to describe morphological changes in: taste buds, parotid glands and dental germens of alcoholized rats. 11 female wistar rats were alcoholized with ethanol 10% that only source of liquids by 1 year. After animals were appareated with non-alcoholic males. Siblings were killed at 1 day old. Female rats were killed after 12 months of ethanolized. We dissected the mandibule of siblings; tongue and taste buds of adult rats. The samples were fixed in 10% formaline, cuted at 6 microns, and stained with: H-E, Nauta-Gygax, Bielschowsky and Gallego's trichrome stain. The results show great morphological changes in dental germens, taste buds and parotid

glands of etanolized rats. The changes were statistically significant. I discuss the means of each result, and their possible relation to premature aging.

PALABRAS CLAVE.

ALCOHOLISMO CRONICO, ETANOL, ODONTOGENESIS, YEMAS GUSTATIVAS, GLANDULAS PAROTIDAS.

PRESENTACION

Esta tesis es el resultado de una serie de proyectos, surgidos de la línea de investigación "ALCOHOLISMO CRONICO Y CAVIDAD ORAL".

Esta línea de investigación nace en 1980 en el Laboratorio de Neuromorfología Experimental y Aplicada del Departamento de Anatomía Humana de la Facultad de Medicina a cargo, en ese entonces, del Dr. Jesús Machado Salas. Se utilizó para el desarrollo de los proyectos de investigación el modelo de alcoholización crónica diseñado por el Dr. Machado que utiliza ratas wistar hembras como animal experimental con alcoholización aproximada de un año, buscando cambios morfológicos tanto en los animales adultos, así como en su descendencia.

Los resultados de los diferentes proyectos de investigación han producido: trece artículos, tres tesis de maestría, esta tesis doctoral; estando en elaboración una tesis de maestría más. Así, el presente trabajo hace una recopilación del resultado de las investigaciones anteriores, de los artículos originales publicados en su oportunidad; hace una revisión actualizada de las teorías etiológicas del alcoholismo. Profundiza y actualiza los aspectos de las consecuencias orales del alcoholismo crónico, haciendo énfasis en las características orofaciales del Síndrome del Feto Alcoholizado; y ofrece en la discusión una posible relación entre alcoholismo crónico y envejecimiento prematuro.

La tesis esta dividida en tres partes para su mejor entendimiento: una introducción donde se aborda la etiología y aspectos epidemiológicos del alcoholismo crónico, así como aspectos concretos de alteraciones de la cavidad oral en relación a alcoholismo crónico: Síndrome del Feto Alcoholizado; relación entre cáncer oral y alcoholismo crónico; cambios en las glándulas parótidas; y alteraciones gustativas producidas por el alcoholismo crónico.

La segunda parte constara de la porción experimental donde se desarrollarán los materiales y métodos del modelo experimental utilizado; posteriormente se dará un resumen de resultados de los proyectos anteriormente mencionados. Se ofrecerán los resultados de una manera concreta dado que han sido publicados en su oportunidad.

La discusión es el último punto de esta tesis que se centrará en un concepto que el sustentante ha desarrollado como consecuencia de los resultados obtenidos en el desarrollo de la investigación: la posibilidad de que el alcoholismo crónico produzca un envejecimiento prematuro.

I. - INTRODUCCION

I.1. - ASPECTOS GENERALES

El alcoholismo es una enfermedad donde están interrelacionados: el consumo de alcohol, la dependencia de los sujetos bebedores crónicos hacia el alcohol y, los problemas relacionados con el alcoholismo, por lo que su estudio forzosamente debe abordar los tres aspectos.

Con respecto al consumo de alcohol, la cantidad de etanol ingerido puede analizarse en diferentes formas: cantidad de bebidas alcohólicas ingeridas per capita por año; cantidad de etanol per capita por año, en poblaciones abiertas o en adultos únicamente; cantidad de bebidas alcohólicas producidas por año, etc. En términos generales se ha visto que en los últimos años existe una tendencia hacia el incremento tanto en el consumo de bebidas alcohólicas como en la cantidad de sujetos que beben alcohol.

En el caso de nuestro país, México, ocupó en 1976 el segundo lugar de consumo de bebidas alcohólicas en Latinoamérica ingiriéndose en ese año 1530 millones de litros (1). Tres años después, solamente de cerveza se consumieron aproximadamente 2500 millones de litros (2). El resultado de lo anterior fue un incremento de la producción-consumo de bebidas alcohólicas, en el caso de la cerveza el incremento medio anual fue de 37 millones de litros en el período comprendido entre 1973 a 1984; en estas fechas (80's) el consumo mundial aproximado anual de cerveza fue de 70 billones de litros (3).

Cuando se calcula el consumo de bebidas alcohólicas per capita se observa la misma tendencia de incremento. En 1981 la cantidad ingerida anual en la República Mexicana fue de 2.2 litros de brandy y 40 litros de cerveza, incrementándose para 1983 a 2.4 de brandy y 62 de cerveza haciendo un total per capita de 66.38 litros. Tal vez, más importante que el calcular la ingesta de alcohol en razón de millones de litros o promedio de bebidas específicas, sea la cantidad de etanol consumido, en donde también la cantidad de etanol se elevó de 4.3 a 5.18 litros en un lapso de tiempo semejante (4). Cifra que es inferior a la mostrada por Australia (10.0), que es el país de habla inglesa de mayor consumo de etanol (5).

Basándose en los datos anteriores, no es de extrañarse que la cantidad de alcohólicos crónicos, bebedores problema, y/o sujetos que beben alcohol en forma regular hayan incrementado su número. Por ejemplo, Canadá observó una elevación de 16 a 23 alcohólicos por mil habitantes en un lapso de 7 años en 1975 (6). En los Estados Unidos en 1981 existían 5.75 millones de alcohólicos (7) y para 1991 se calculaba que 15 millones alcanzaban el criterio de abuso y/o dependientes del alcohol, de acuerdo a los criterios de:

"DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS" (DSM-III-1987), teniendo una prevalencia entre 11.5 a 15.7% (8; 9). Por otro lado, cerca de 1 de cada 8 niños americanos tienen un padre con pasado o presente de bebedor problema (8). En nuestro país en 1983 el número aproximado de alcohólicos era de 2 a 5 millones, es decir, uno de cada 10 sujetos entre 15 y 60 años bebían alcohol regularmente de donde sobresale el hecho de que existen 40 mujeres por cada 100 hombres entre 22 y 55 años que ingieren bebidas alcohólicas (10). El 30% de la población entre 18 y 24 años y el 37% de la población entre 25 y 34 años consumen alcohol en forma regular cifra que adquiere relevancia dado que la población en ese rango de edades constituye la mayor parte de la fuerza productiva del país (11). Entre la población estudiantil también existe una gran cantidad de personas que beben alcohol, el 53% de una población estudiada (14 a 18 años) beben alcohol por lo menos una vez al año y el 2.1% lo hacen con un patrón regular alto. Así la prevalencia de sujetos bebedores de alcohol aumentó en un lapso de 1986 a 1989 de 24.8 a 47.7 (12). Para 1989 se incrementó la cantidad total de bebedores de alcohol hasta alcanzar la cifra del 51% entre 18 a 65 años, en donde el 11% de los hombres y 0.6% de las mujeres cumplen con el criterio de alcohólico, representando el 4% de la población total (13); concluyendo que entre el 5.7 y 7% de la población mayor de 20 años de nuestro país muestran problemas biopsicosociales relacionados en alguna forma al alcoholismo.

Es conveniente aclarar que los datos anteriores se refieren a cifras de población total por lo que es importante diferenciar la distribución geográfica ya que se ha sugerido que existen influencias tanto de la latitud como de la época estacional en la cantidad de bebidas alcohólicas ingeridas. Dentro de la República Mexicana en población de 14 años en adelante, se ha encontrado que los Estados del Norte muestran un mayor índice de bebedores consuetudinarios, La Paz 13%, Monterrey 21% y Mexicali 19% a diferencia de sitios como el Distrito Federal 6%, Puebla 7% y San Luis Potosí 9% (4).

En la génesis del alcoholismo crónico, es sabido que muy diversos factores están involucrados. De una manera arbitraria se dividirán en el presente trabajo, en el entendimiento que todos ellos, independientemente de su naturaleza, están interrelacionados. Estos factores pueden ser divididos en: I.- Factores relacionados al medio ambiente que rodea al sujeto: factores publicitarios, factores sociales, factores geográficos.

II.-Factores relacionados con el sujeto: factores genéticos, antecedentes positivos familiares de alcoholismo, factores biológicos.

FACTORES MEDIOAMBIENTALES.

1.- LA PUBLICIDAD.

Dado que las bebidas alcohólicas representan una fuente muy importante de ingresos para algunos sectores económicos de muchos países, existe una gran penetración de los medios masivos de información publicitaria para producir o influir en un mayor consumo de bebidas alcohólicas por parte de la población. Por ejemplo, en algunas universidades de Estados Unidos, de los problemas disciplinarios y de violencia presentes en su campus, el 42% está relacionado con el abuso de alcohol lo que lo coloca como el mayor problema. Esto pudiera estar justificado, al menos parcialmente, por el hecho de que los anuncios de bebidas alcohólicas y relacionados con el consumo de alcohol, ocupan 45 veces más espacio en sus periódicos escolares que los anuncios para bebidas no embriagantes y 20 veces más que para la publicidad de libros de cualquier índole. Este ejemplo refleja la gran trascendencia que tienen los medios publicitarios en los alumnos de pregrado estadounidenses para influenciar y promover el consumo de bebidas alcohólicas (14).

Otro ejemplo de la penetración publicitaria y lo riesgoso que puede ser en relación a la promoción de ingerir bebidas alcohólicas es la posibilidad de añadir a algunas bebidas embriagantes, suplementos vitamínicos o nutrientes. Lo anterior se ha tratado de justificar ya que la desnutrición es una complicación concomitante del alcoholismo crónico como ha sido ampliamente reportado; baste mencionar la problemática ética que se ha suscitado en Australia. En dicho país hay un alta incidencia de Encefalopatía de Wernicke que se piensa pueda estar asociada tanto a alcoholismo crónico como a una deficiencia de tiamina. Como medida profiláctica para prevenir esta encefalopatía se propuso añadir tiamina a la cerveza australiana sin embargo los efectos de las campañas publicitarias de una cerveza enriquecida con vitaminas puede ser desastroso ya que es posible que el mensaje publicitario hacia la población pudiera ser "ahora la cerveza enriquecida con vitaminas los protege de los efectos dañinos de el alcohol". Otro peligro que se corre con esta publicidad si es mal manejada o mal interpretada es que en este país el 10% de los hombres y 13% de las mujeres toman vitamínicos de una manera espontánea sin una base médica por lo que esta población pudiera ser impactada por estos medios publicitarios. El efecto de tal acción pudiera ser muy alto ya que se ha calculado que si se incrementa el 1% de consumo de alcohol per capita trascenderá en un aumento de 24 muertes anuales de hombres por cirrosis, en un incremento de 236 hombres admitidos en el hospital por transtornos producidos o asociados al alcoholismo y 200 muertes más anuales por las mismas causas de alcoholización (5).

2.- UBICACION GEOGRAFICA.

Otros factores que se han tratado de involucrar en la génesis del alcoholismo, son las zonas geográficas, y los cambios estacio-

nales. Ha sido reportado en los trabajos de London, en una muestra de alcohólicos crónicos, que el 66% de los hombres alcohólicos diestros nacieron durante el verano y el otoño (15), si a estos hallazgos le sumamos que también ha sido reportado que entre más al norte existe un aumento en la población bebedora (ver párrafos anteriores) se sugiere que cierta latitud, más la estación del año de nacimiento, pudieran identificar grupos de riesgo (latitud norte-verano/otoño). Sin embargo se discute que estas asociaciones se deben más al azar que a una verdadera asociación con el alcoholismo.

3.- PATRONES SOCIALES.

Los patrones sociales influyen de una manera determinante al desarrollo y comportamiento del alcohólico. La distribución de bebedores no es igual para los dos sexos, por ejemplo entre estudiantes de preparatoria de los Estados Unidos, los hombres tuvieron su primer contacto con bebidas alcohólicas a los 10 años de edad aproximadamente, mientras que las mujeres lo hicieron un año más tarde. La primera bebida de elección entre esta muestra de hombres fue la cerveza mientras que las mujeres experimentaron primero con vino. Con respecto a la primera experiencia con el etanol el 80% de las mujeres únicamente lo prueban; mientras que el 42% de los hombres probaron únicamente, 38% tomaron entre 2-5 tragos y el 15%, 5 ó más bebidas; los hombres bebieron su primer trago entre amigos y/o gente adulta y las mujeres entre sus propias familias (16). Sin embargo en las últimas décadas, ha habido un aumento en la cantidad de mujeres que beben alcohol en los países industrializados (11). Esta última aseveración se trata de relacionar con que la mujer ha incursionado en mayor medida en empleos, y por lo tanto puede comprar bebidas alcohólicas por sí misma, además de tener más oportunidades de beber por pasar grandes períodos de tiempo fuera de su casa, y puede querer o necesitar el confort de las bebidas alcohólicas de la misma manera que los varones. Otra hipótesis menciona que el stress del trabajo hace que las mujeres estén insatisfechas con sus trabajos y esta insatisfacción las lleve a elevar el riesgo de beber. Sin embargo la gran mayoría de estas afirmaciones son más anecdóticas que científicas (17).

Los patrones sociales generalmente asocian la imagen de "macho" con un gran bebedor o con alguien a quien le es permisible que beba grandes cantidades de alcohol. Por otra parte la imagen de una mujer sumisa se asocia a una ingesta baja de bebidas alcohólicas o abstinencia absoluta, generalmente provocada por la imagen de autosacrificio de una mujer con esta personalidad. Estos patrones sociales y de personalidad pueden influir en el desarrollo de bebedores crónicos. Sin embargo, los datos referentes a los rasgos de personalidad; la identificación con el sexo; y su relación respecto a los patrones de ingesta de bebidas alcohólicas son contradictorios. Mujeres con altos scores de feminidad se relacionan con baja ingesta de alcohol, pero también existen repor-

tes que sugieren que mujeres alcohólicas muestran altos scores de feminidad y bajos scores en masculinidad. Mujeres que beben excesivamente han obtenido más altos scores masculinos que aquellas mujeres que beben moderadamente, finalmente ha sido reportado que no hay diferencias entre los rasgos de personalidad de alcohólicas y mujeres bebedoras moderadas, haciendo por lo tanto difícil la interpretación de resultados y obtener conclusiones al respecto.

Con respecto a los hombres los datos también son contradictorios: hay una correlación positiva entre masculinidad e ingesta de alcohol entre pregraduados; correlación negativa entre feminidad e ingesta; positiva asociación entre feminidad y consumo de alcohol; problemas asociados a una ingesta excesiva de bebidas alcohólicas en relación con baja masculinidad; baja feminidad entre adictos al alcohol; y alta masculinidad y alta feminidad en graduados con problemas de alcohol.

En nuestro país el porcentaje mayoritario de hombres beben de una manera: alta frecuente, baja frecuente y moderadamente alta; mientras que las mujeres beben con un patrón de: infrecuente o son abstinentes la mayoría de ellas. Por otro lado las personas que adoptan un papel femenino afectivo son menos permisivas hacia la bebida. Entre los hombres los que presentan rasgos de feminidad como son pasividad o sumisión tienen más alta permisividad hacia los hombres bebedores, probablemente porque los hombres soportan más normas masculinas como una manera compensatoria para las imágenes no masculinizantes, los hombres que beben frecuentemente y se describen así mismos como femeninos sumisos están más involucrados en problemas sociales y personales relacionados con el alcoholismo (para una revisión ver 18).

Los rasgos de personalidad han sido involucrados también en la génesis de alcoholismo. Se sabe que sujetos varones de alto riesgo para desarrollar alcoholismo, son aquellos que presentan personalidad antisocial y que además tengan una historia familiar de alcoholismo positivo. Los alcohólicos con historia familiar alcohólica positiva tienen más problemas sociales y empiezan una historia de alcoholismo más temprano. Al presentar historias familiares de alcoholismo en ambos lados de sus padres experimentan mayor impedimento para controlar su deseo de beber alcohol; presentan de igual manera síntomas físicos y patológicos más graves asociados al alcoholismo crónico (19). El rol de los antecedentes familiares alcohólicos positivos como factor de riesgo puede justificarse en base a que los bebedores problemas pueden fallar en adquirir un comportamiento de bebedores sociales, por lo contradictorio de su medio ambiente familiar. El individuo ve que en su familia existe un alcohólico, ya sea su padre, su hermano mayor o alguna figura de imitación, y se acepta que sea un bebedor crónico, entonces la ambigüedad radica en que se le permite beber a esa persona, pero a él se le dice que no beba, porque el hacerlo es perjudicial, por lo

que puede fallar en adquirir los modelos de bebedor social (20).

FACTORES RELACIONADOS AL SUJETO

1) TRANSMISION HEREDITARIA Y BASES GENETICAS DEL ALCOHOLISMO.

Es sabido que los hijos varones de alcohólicos desarrollan dos veces más alcoholismo y a edades más tempranas que los hijos de no alcohólicos. Un estudio de varones adultos separados de sus padres biológicos al nacimiento, mostró que la descendencia de alcohólicos tuvo 2 veces más problemas relacionados con el alcoholismo que aquéllos niños cuyos padres biológicos no tuvieron historia de alcoholismo (21). Otro aspecto que apoya esta aseveración son los hallazgos reportados por McKenna y Pickens en 1981 donde demuestran que hombres alcohólicos tuvieron 2.2 veces más relación a un padre alcohólico, que la población masculina general, y un 1.6 veces más de tener una madre alcohólica (22).

Recientemente Cloninger, postuló que existen 2 tipos de alcoholismo hereditario:

Alcoholismo tipo I: Se caracteriza por tener un comienzo tardío de alcoholización, que es influenciado tanto genéticamente como por el medio ambiente y se presenta tanto en hombres como en mujeres. Se caracteriza por consumir grandes cantidades de alcohol pero posterior a un largo período de exposición al alcohol (23).

Alcoholismo tipo II: Es más frecuente en hombres, tiene un comienzo muy temprano, menor de los 25 años, es transmitido genéticamente y es asociado generalmente a problemas de personalidad del padre como puede ser criminalidad. Este tipo II se caracteriza porque espontáneamente empieza a beber grandes cantidades de alcohol (23). Estos tipos de alcoholismo han sido identificados en modelos animales de experimentación, lo cual abre la posibilidad de contar con modelos animales muy cercanos a la realidad humana (24).

Usando modelos neurobiológicos se ha hipotetizado que estos tipos de alcoholismo basan sus diferencias en las 3 principales monoaminas centrales: dopamina, serotonina y norepinefrina (25). También han sido involucrados otros mecanismos neuroquímicos como son: diferencias individuales en la sensibilidad al alcohol por las membranas neuronales; variaciones hereditarias en la sensibilidad de inhibición de la ATPasa Na-K; variaciones hereditarias en la producción de cantidades anormales de tetrahidroisoquinolinas; y variaciones hereditarias en el mecanismo responsable del acoplamiento del segundo mensajero.

Específicamente en relación a los sistemas serotoninérgicos se ha reportado que humanos alcohólicos así como ratas y ratones genéticamente predispuestos a preferir alcohol, tienen una densidad baja y/o disminución de las funciones metabólicas dentro de algunos sistemas cerebrales serotoninérgicos (5-HT), que han sido

relacionados con una posible predisposición genética. Comparados con sujetos no-alcohólicos, los alcohólicos presentan un bajo contenido de 5-HT en las plaquetas y en sangre y una disminución en el precursor de la 5-HT (ácido 5-hidroxiindolacético) en el líquido cerebroespinal. Dado que existen reportes de que la aplicación de fluoxetina, un inhibidor de la absorción de 5-HT, disminuye la ingesta de etanol tanto en animales de experimentación como en humanos, se sugiere que la reducción de la ingesta de etanol sea producida por un incremento en la disponibilidad de 5-HT a los receptores postsinápticos (25).

El que el alcoholismo tenga un componente fuertemente hereditario, estimuló la investigación para encontrar genes que predispongan a individuos a esta enfermedad o marcadores para identificar sujetos con un alto riesgo de desarrollarla. Blume y colaboradores en años pasados sugieren la presencia de un gene del alcoholismo relacionado con la regulación de los opiáceos péptidos cerebrales. Demostró que las deficiencias de met-enkefalinas pudieran conducir a una aberrante ingesta de etanol en ratones, y que este incremento en la ingesta de etanol puede ser disminuida por la administración de inhibidores de la enkefalinasasa (26). Posteriormente este mismo grupo de investigadores, utilizando muestras de cerebros de sujetos alcohólicos y no-alcohólicos, clasificó correctamente el 77% de alcohólicos en la presencia del Alelo A1 del gene receptor Dopamina D2, y su ausencia en el 72% de los no-alcohólicos. Sugiriéndose que un gene que confiere susceptibilidad, al menos a una forma de alcoholismo, está localizado en la región q22-q23 del cromosoma 11.

Con respecto al 30% de alcohólicos que no se asocian con el gene receptor de Dopamina D2 se sugieren las siguientes posibilidades: 1) Factores medioambientales más que genéticos contribuyeron a su desarrollo; 2) Otros genes pueden ser críticos para la predisposición y subsecuente expresión del comportamiento del deseo de beber alcohol; 3) Pudieron existir errores debidos a una ocasional entrecruzamiento entre marcador y gene (27).

Independientemente de la teoría de transmisión genética, este rubro se cuestiona dado que se piensa que un solo gene no se cree capaz de producir totalmente la transmisión de un desorden tan complicado y complejo como el alcoholismo. Es mucho más probable que genes diferentes muestran diferentes aspectos del síndrome, esto es, algunos genes pueden contribuir a determinar la cantidad de alcohol ingerido, mientras que otros genes pueden influenciar la susceptibilidad a la dependencia del alcohol o a las enfermedades asociadas al alcoholismo, todos estos aspectos genéticos predisponentes probablemente interactúen con factores ambientales.

Por otra parte, si una persona pueda tener una predisposición genética a problemas de alcoholismo, se manifestarán únicamente si llega a tener contacto con el alcohol. El consumo de alcohol está

influenciado no únicamente genéticamente sino por factores familiares y culturales, esto quiere decir que alguien pueda poseer predisposición genética al alcohol pero si su ambiente familiar impide que entre en contacto con el alcohol, probablemente no se desarrollará la enfermedad. Por lo tanto se sugiere que el factor familiar es uno de las determinantes más poderosas para el desarrollo del síndrome de consumo de alcohol, dado que el factor familiar comprende ambos componentes: genético y la transmisión cultural intrafamiliar (28).

2) DOMINANCIA CEREBRAL.

Los hombres alcohólicos muestran un incremento en la frecuencia de sujetos zurdos. En una serie, se muestra que al menos el 50% de los hombres alcohólicos eran zurdos o tuvieron un padre zurdo (29). La importancia de este dato radica en el alcoholismo en los hombres zurdos o que tengan un pariente de primer grado zurdos puede ser más severos que en sujetos diestros (29; 30). La implicación de la dominación cerebral puede estar basado en la teoría de Eirchwin acerca de la relación que tienen los niveles altos de testosterona fetal con la predominación cerebral. Se ha demostrado que los niveles de testosterona fetal están en relación con una disfunción del hemisferio izquierdo y que de esta manera los sujetos zurdos o el tener una predominancia por la mano izquierda pudiera considerarse, de alguna manera, una disfunción motora cerebral izquierda. Se ha demostrado también que en general los primogénitos de sujetos alcohólicos, presentan niveles fetales altos de testosterona. Niveles altos de testosterona fetal inhibe áreas de desarrollo tardío del lado izquierdo cerebral, produciendo dominancias anómalas o el ser zurdo. Los hijos de alcohólicos presentan debilidades de lectura y expresión verbales pobres; los sujetos zurdos son más hiperactivos y presentan mayores desórdenes del aprendizaje que los sujetos diestros.

3) DEFICIENCIA DE ACETALDEHIDO TIPO I; SINDROME DE FLUSHING.

En un reporte realizado por la O.M.S. se observó que un porcentaje mayor de sujetos no-alcohólicos presentaban deficiencia de deshidrogenasa de acetahaldeído tipo 1, que sujetos alcohólicos, con una fuerte involuación racial. Presuponiéndose que pudiera existir una predisposición racial acerca del alcoholismo. Esto se fundamenta en: 1) si la deshidrogenasa de acetaldehído-1 (que tiene como función romper la molécula de acetaldehído producto del metabolismo del etanol, en acetato mas un hidrogenión), no existe, el acetaldehído no es metabolizado; 2) niveles altos de acetahaldeído, provocan enrojecimiento de la cara y el cuello, con aumento de la temperatura de la zona, presentándose palpitaciones y taquicardia (Síndrome de Flushing); 3) la población que presenta deficiencia de deshidrogenasa de acetahaldeído-1 manifiestan una mayor incapacidad de beber alcohol porque se presenta un incremento de acetahaldeídos y por lo tanto Síndrome de Flushing, pudiéndose desarrollar el síndrome de dependencia alcohólica en un tiempo más

largo, dado que se producen experiencias desagradables al beber alcohol, tienden a disminuir su ingesta; 4) se calcula que entre el 35 al 57% de los sujetos asiáticos presentan esta disminución de deshidrogenasa de acetaldehído mientras que la población sajona no la presenta por lo cual las diferencias en la incidencia de alcoholismo en estas dos poblaciones raciales, puede estar determinada por la presencia o ausencia de esta enzima (31).

4) EL VAGO GASTRICO:

Dado que el alcohol es una fuente importante de calorías, la ingesta de alcohol pudiera ser influenciada por la calidad de la dieta. Un papel muy importante en la regulación de la ingesta lo juegan los nervios periféricos, específicamente el vago gástrico y el vago subdiafragmático. Evidencias clínica y experimental han mostrado que la vagotomía gástrica y en algunos casos la vagotomía hepática pueden disminuir la ingesta de alcohol, por lo que se sugiere una relación entre mecanismos involucrados en la regulación de la alimentación y comportamiento de beber alcohol. El valor calórico del alcohol también puede ser un factor importante en modificar la ingesta del mismo. La habilidad de una manipulación conocida para alterar la alimentación para también afectar la ingesta de alcohol es una posibilidad para reducir el consumo voluntario de alcohol (32).

DEFINICION

Se define a la persona que abusa del alcohol (alcohólica) como un sujeto que presenta un patrón de maladaptación de uso del alcohol a pesar de los problemas físicos, ocupacionales, sociales o psicológicos causados o exacerbados por el alcohol (33). El alcoholismo se define como: una enfermedad crónica primaria, con factores medioambientales, psicosociales y genéticos que influyen en su desarrollo y manifestaciones. Esta enfermedad es generalmente progresiva y fatal. Está caracterizada por continuos o periódicos episodios de pérdida del control sobre el beber; pérdida de la preocupación del uso del alcohol como droga, a pesar de las consecuencias adversas y distorsiones en el pensamiento (9; 33).

DIAGNOSTICO Y ASPECTOS ACTUALES DE TRATAMIENTO.

Como ha sucedido en las últimas décadas en la medicina, la prevención es el tratamiento mas eficaz para cualquier enfermedad, el alcoholismo crónico no escapa de esta premisa. Sin embargo, en la actualidad es prácticamente imposible pensar que en un futuro cercano se llegue a evitar el consumo de alcohol, por lo que la importancia de identificar a poblaciones de riesgo, así como un diagnóstico precoz de la enfermedad, se vuelve preponderante. El llegar a un diagnóstico de alcoholismo crónico muchas veces es

complejo, a pesar de que en ocasiones el facultativo sospeche que un paciente es alcohólico. En algunas ocasiones no se anota como un diagnóstico oficial, tal vez por temor del enojo o vergüenza del paciente; la ambivalencia del diagnóstico y el recelo para afrontar un diagnóstico por parte del paciente, desgraciadamente acarrea implicaciones éticas y económicas. Pero hay que recordar que, como lo señala Larson, la honestidad total es la mejor manera de ayudar a un alcohólico a comenzar su tratamiento para esta enfermedad potencialmente fatal (33).

Con respecto al tratamiento la abstinencia es la meta ideal para los pacientes alcohólicos, sin embargo existen problemas relacionados con esta (la abstinencia). Se ha reportado que la administración de etanol a alcohólicos durante su tratamiento, tiende a cambiar funciones fisiológicas en dirección hacia lo normal, reduciendo la ansiedad y/o depresión, implicando que la abstinencia puede llevar al deterioro de la personalidad funcional. Usando 312 alcohólicos abstinentes en diferentes períodos De Soto y colaboradores encontraron que el alcohólico típico en el primer año de abstinencia es altamente sintomático y que los síntomas no desaparecen en pocas semanas o meses. Posteriormente existe una dramática reducción de sintomatología alcanzando niveles normales esenciales, sin embargo se presentan períodos de exacerbación sintomática por períodos de 10 años o más, por lo que se sugiere que pudiera tratarse de una función cognoscitiva residual. En esta serie el 61% de los hombres y el 50% de las mujeres tuvieron altos porcentajes en la sintomatología a consecuencia, probablemente, de un número de factores que interactúan entre sí: síndrome de abstinencia protractado, síndrome de cerebro intermedio, cambios en las relaciones interpersonales y experiencias terapéuticas formales e informales. Así, ya que el alcoholismo es de manera general, un desorden complejo, gradualmente desarrollado, el recobro de él puede esperarse que sea también gradual y complejo (34).

El consumo crónico de alcohol es un problema de tal magnitud para la salud pública mundial, y cuyas repercusiones sobre la salud del sujeto que lo padece son tan importantes, que sus implicaciones terapéuticas rebasan el plano estricto de la salud física. En los Estados Unidos la prevalencia del abuso del alcohol y su dependencia en pacientes hospitalizados, rangea entre 15-60%, provocando un costo de 116 billones de dólares por año en ese país, más que el costo provocado por enfermedades cardiovasculares o cáncer (33). Por lo tanto se ha tratado de buscar alternativas de tratamiento, que independientemente que cumplan satisfactoriamente con su cometido de inhibir el deseo de beber, sean de bajo costo. Una de estas alternativas es la acupuntura. En un estudio piloto, se mostró que la acupuntura disminuye el deseo de beber aún en los casos mas severos de alcohólicos recidivistas. Estos resultados muestran que aún cuando la sobriedad total no es alcanzada, el uso

de cuartos de emergencia y centros de desintoxicación puede ser reducidos (35). Un número de ventajas clínicas y económicas pueden alcanzarse con el uso de la terapia de acupuntura en el tratamiento del alcoholismo. Por ejemplo, los pacientes no son continuamente amonestados para no beber, la hostilidad puede ser menor y por lo tanto, la receptividad a la terapia aumentada. Aún más, la efectividad de la terapia de acupuntura no depende de la asimilación requerida por los paquetes educativos y consejos intensivos, o énfasis repetido con respecto a las consecuencias físicas, sociales y económicas de continuar sobrio. Las terapias en las cuales las estrategias de tratamiento reciben menos énfasis, pueden ser particularmente ventajosas para alcohólicos de largo historial que presentan una función cognoscitiva impedida significativamente. De igual importancia en el contexto de aligerar costos de salud, la terapia con acupuntura ofrece varias ventajas: es muy barata por lo que los costos generales son bajos, las necesidades de equipo son mínimas, la terapia se aplica en una base de pacientes ambulatorios, un gran número de pacientes pueden ser simultáneamente tratados por un acupunturista auxiliado por un pequeño personal de enfermería. Por lo tanto la acupuntura esta bien cimentada para el cuidado de alcohólicos de larga duración, quien como muchos pacientes con enfermedades crónicas, puede requerir meses o años de terapia para sostener una remisión de su enfermedad (35).

Con respecto a la medicina occidental tradicional, la identificación de nuevas drogas para disminuir el consumo de alcohol han sido basadas principalmente en observaciones de serendipia. Los agentes mayormente prescritos en nuestra época todavía son las drogas sensibilizantes al alcohol (disulfiram). Sin embargo su eficacia clínica permanece sin probar y su uso esta limitado por su toxicidad y otras contraindicaciones. Actualmente la investigación para nuevos tratamientos farmacológicos se basa en el conocimiento que factores biológicos juegan un papel muy importante en la regulación del consumo de etanol. Experimentos previos indican que la ingesta de alcohol esta regulada por una compleja interacción entre factores neurobiológicos y sistémicos, posiblemente involucrando varios neurotransmisores. Algunos hallazgos han sugerido que el sistema central serotoninérgico puede estar involucrado (36). Una de las recientes propuestas de tratamiento para el alcoholismo crónico es el uso de bloqueadores de la absorción de serotonina. Estudios en roedores han encontrado que Niveles altos de serotonina se asocian con bajos consumos de alcohol. Algunos estudios sobre niveles de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en liquido cerebrospinal de alcohólicos comparados con no-alcohólicos sugieren la misma relación que la observada en roedores. Niveles postmortem de serotonina y 5-HIAA son bajos en el hipocampo e hipotálamo de alcohólicos, comparados con no-alcohólicos. Varios estudios animales han encontrado que los bloqueadores selectivos de la absorción de serotonina disminuye la preferencia de alcohol y su consumo en un 60-80%, en roedores (37). La zimelidina y citalopram producen en

el humano una disminución significativa del 10% en el número de tragos diarios, y un significativo incremento de 2.5 veces en el porcentaje de días de abstinencia. Estos efectos se producen a los 2 ó 3 días de haber comenzado a tomar la droga, persistiendo a través de la administración y terminaron a los pocos días de haber dejado de tomar la droga. La fluoxetina produce una baja significativa del 14% del consumo diario de alcohol pero su efecto dura solamente una semana. No se presenta sedación no específica o inhibición motora por la disminución del consumo de alcohol, producido por los bloqueadores de la absorción de serotonina (36; 37).

Una explicación aceptable para el efecto de los bloqueadores de la absorción de serotonina es una inhibición general del apetito. Los bloqueadores de la absorción de serotonina, como cualquier otro tratamiento que incremente la actividad serotoninérgica, tiende a disminuir la ingesta de alimento, especialmente los carbohidratos y reduce el peso corporal. Este efecto, es presumiblemente hecho por el papel de la serotonina en mediar la saciedad. Hay dos posibles maneras en las cuales esto pudiera llevar a la disminución del consumo de alcohol. Primero, el alcohol en sí mismo es un carbohidrato. En paradigmas experimentales, en donde el alcohol es la fuente mayor de calorías, la disminución de la ingesta de alcohol pudiera, simplemente, reflejar una disminución general en la ingesta de alimento. Segundo, en muchos paradigmas experimentales, la mayor ingesta de alcohol esta concentrada en el periodo postprandial. Por lo tanto los bloqueadores de la absorción de serotonina pudieran indirectamente disminuir la ingesta de alcohol al reducir la frecuencia de períodos de comer, por lo tanto reduciendo el número de períodos de beber postprandiales. Otra aceptable explicación para el efecto de los bloqueadores de la absorción de serotonina es la inducción de aversiones gustativas condicionadas. La serotonina es un poderoso mediador de aversiones gustativas a una variedad de comida incluyendo el alcohol. La administración de 5-HTP en asociación con alcohol produce una aversión al alcohol tan intensa y persistente que las ratas mueren de deshidratación si una solución de alcohol es la única fuente de líquidos (para una revisión ver 37).

I.2.- ALCOHOLISMO CRONICO Y CAVIDAD ORAL.

El alcoholismo crónico es una enfermedad, la cual tiene gran relevancia para la profesión odontológica. Desgraciadamente, generalmente es ignorada o desdeñada ya que se considera como una de las enfermedades menos aceptables que sufren los pacientes y por lo tanto una de las que muchos profesionales no indagan acerca de su comportamiento. La escala de pacientes con este problema es más grande de lo que pudiéramos admitir. Por ejemplo en el Hospital Dental de Bristol se encontró que el 11% de los pacientes atendidos mostraron evidencias de dependencia del alcohol (38). Por otra

parte a nivel clínico privado se calculó en los Estados Unidos que uno de cada 5 pacientes hombres y uno de cada 10 pacientes mujeres eran alcohólicos (39). Estos resultados evidencian la necesidad de que el Cirujano Dentista este atento al diagnóstico, tratamiento y manejo del paciente alcohólico crónico.

Los sujetos alcohólicos presentan una amplia gama de alteraciones en las estructuras orofaciales. Se han descrito presencia de cálculos sobre las superficies dentales; periodontitis crónica avanzada generalizada (40). El alcohólico crónico presenta generalmente una deficiente higiene oral que pudiera estar asociado con el punto anterior así como al hecho de presentar mas dientes perdidos y cariados que los no-alcohólicos. Un aumento en la atrición dental ha sido reportado en los sujetos alcohólicos, atribuible a bruxismo, el cual puede ser causado por estimulación de la formación reticular del tallo cerebral por el etanol; ataque químico inicial producido por vómito; o regurgitación subclínica relacionada a la gastritis crónica causada por la ingesta de grandes cantidades de alcohol (38).

Los alcohólicos crónicos generalmente tienen una cantidad de anormalidades nutricionales causadas por: desbalance de la dieta; así como daño orgánico inducido por el alcoholismo. Las deficiencias de vitamina b12, folatos y hierro pueden causar signos orales y síntomas tales como glositis y úlceras en las mucosas. También los alcohólicos son mas propensos a las infecciones virales y micóticas dado que la inmunidad celular esta disminuída (para una revisión ver 38).

Otras lesiones orofaciales relacionadas con el etilismo son una alta incidencia de hiperostosis mandibular y maxilar (torus mandibular y torus palatina) de un 27.94% en la población alcohólica (41); rinofima (42), y adenolipomatosis (43).

De interés particular para el presente trabajo son los cambios en la odontogénesis de la descendencia de madres alcohólicas; la relación cáncer oral-alcoholismo crónico; alteraciones en la agudeza gustativa, y glándulas salivales que presentan los sujetos alcohólicos crónicos; por lo que serán desglosados y discutidos en detalle en los siguientes apartados.

TRATAMIENTO DENTAL Y ALCOHOLISMO.

El abuso del alcohol así como sus efectos, influyen los tratamiento dentales, produciendo, generalmente, complicaciones con las drogas empleadas en los mismos. El alcohol es sabido que causa reacciones adversas con drogas asociadas de manera importante con los tratamientos dentales: aspirina y metronidazol. Alcohol y aspirina son irritantes para la mucosa gástrica y potencian los efectos uno del otro (38), además de que el ácido acetilsalicílico-

co disminuye el número de plaquetas (44; 45).

El metronidazol es el medicamento de elección para el tratamiento de algunas enfermedades parodontales que involucran microorganismos anaerobios. El metronidazol produce reacciones similares al disulfiram cuando es combinado con el alcohol por lo que no debe ser administrado cuando se sospeche de un paciente alcohólico (38). Una vez más, la necesidad de un diagnóstico preciso en estos pacientes se hace evidente. El Cirujano Dentista de práctica general esta en una excelente posición para observar cambios en la personalidad y actitudes de sus pacientes que el ve con regularidad, por lo que puede jugar un rol muy importante en el diagnóstico del problema entre sus pacientes y colegas.

I.3.-SINDROME DEL FETO ALCOHOLIZADO.

I.3.1.- ASPECTOS GENERALES Y MECANISMOS TERATOGENICOS DEL ETANOL.

Desde hace muchos años se sabe que la ingesta de bebidas alcohólicas alteran la procreación y a la descendencia, pero generalmente se ha involucrado al varón dentro de este proceso y se ha prestado poca atención a los problemas que presentan los productos de madres alcohólicas. Es hasta 1968 cuando se describe por primera vez la asociación entre la ingesta de bebidas alcohólicas durante el embarazo y malformaciones en el producto. En un estudio, realizado por Lemoine y colaboradores, se demostró que de 127 niños expuestos a etanol in útero, 25 presentaron malformaciones cardíacas, faciales y en las extremidades, trastornos en el lenguaje y problemas en el desarrollo psicomotriz (46). Posteriormente Jones en 1972, describió anomalías características de hijos de madres alcohólicas, proponiendo el término de "Síndrome de Feto Alcoholizado" (SFA) (47). Inicialmente fueron propuestas tres características como indispensables para su diagnóstico: deficiente crecimiento prenatal, microcefalia y fisuras palpebrales cortas. Actualmente las características requeridas para el diagnóstico del síndrome son: retraso en el crecimiento, anormalidades craneofaciales y disfunciones del Sistema Nervioso Central (48).

Basándonos en que los teratógenos son definidos como sustancias que causan malformaciones menores o mayores durante el desarrollo intrauterino, el alcohol, ha sido identificado como productor de : 1) Síndrome del feto alcoholizado (SFA), donde el efecto deletéreo es pronunciado y 2) efectos fetales del alcohol (EFA), donde estos efectos son menos distinguibles (49). En la actualidad las características diferenciales entre SFA y EFA no son muy claras. La mayoría de los reportes previos acerca de los efectos del alcohol sobre el feto se han centrado sobre anormalidades físicas características del SFA. Sin embargo, recientemente se ha dirigido

la atención hacia problemas del desarrollo, característicos del EFA tales como: características del comportamiento, inteligencia y proceso de aprendizaje, lo cual se hace evidente durante el desarrollo postnatal.

ASPECTOS GENERALES.

En nuestro país los grupos de edad que consumen mayor cantidad de alcohol, están entre los 14 y los 34 años: 14 a 21 años (35%), 18 a 24 años (38%), y 25 a 34 años (37%) (11).

De ahí que de cada 10 personas entre 14 y 34 años, en promedio 3.5 beben alcohol de una manera regular, período de edad en donde existe un mayor número de embarazos. Estas cifras adquieren mayor relevancia cuando se sabe que existen, por cada 100 hombres alcohólicos, 40 mujeres alcohólicas (10), infiriéndose que un gran número de mujeres mexicanas en edad de procrear beben alcohol.

Esta situación no es ajena en otros países, por ejemplo del 86 al 87% de mujeres norteamericanas en edad reproductiva beben alcohol y el 80% de la población femenina han bebido alcohol por lo menos una vez en un año. En México esta cantidad es del 40% aproximadamente. Por su parte las mujeres mexicanas, aunque son menor en número que las mujeres norteamericanas, beben mayores cantidades de bebidas alcohólicas en episodios esporádicos comparadas con las norteamericanas (50), esto adquiere importancia ya que ingestas agudas de alcohol son suficientes para producir alteraciones fetales.

Se ha estimado la incidencia de SFA en el mundo occidental en 1.9 casos por 1000 nacimientos vivos, y de 3.5 por 1000 para efectos fetales de alcohol, aunque la incidencia de EFA es más difícil de determinar dada la carencia de criterios para su diagnóstico (51), con una incidencia estimada de 36,000 infantes al año en los Estados Unidos (52) .

La validez de esta alta incidencia del SFA, en poblaciones abiertas, recientemente se cuestionó (53). En la mayoría de los reportes de incidencia de SFA se busca exactamente el síndrome, pudiendo haberse sobrediagnosticado. Además muchos de los estudios se han efectuaron en razas que aparentemente son mas susceptibles al SFA; indios norteamericanos que viven en reservaciones donde el alcoholismo es muy alto (la tasa de SFA entre la población nativa americana es 10 veces más alta que el resto de la población), en población negra de bajo nivel económico donde también el alcoholismo es muy alto (entre sujetos de raza negra la incidencia de SFA es 5 veces más alta que en la población blanca). Se puede deducir que, al menos en los Estados Unidos, el SFA tiene una alta incidencia entre las minorías. Es posible que estas altas tasas de SFA estén en relación con características étnicas de la población,

que no tienen relación con el Síndrome; por ejemplo 2 de las más comunes características faciales del SFA son pliegues epicánticos y fisuras palpebrales cortas. Los indios americanos tienen predisposición genética por pliegues epicánticos; la raza negra tiene fisuras palpebrales de diferente tamaño que los blancos; en general hay más niños con peso bajo al nacimiento entre los negros que entre blancos. Así, actualmente se propone que dependiendo del fondo étnico y de las características del status socioeconómico de la población estudiada, la incidencia del síndrome del feto alcoholizado varia de 0 a 1.58 por 1000 (53).

Aún cuando la tasa de incidencia sea mucho menor que la reportada surgen las grandes incógnitas de si existe una gran cantidad de mujeres en edad de procreación que beben alcohol; si lo hacen durante el embarazo; si el síndrome se ha podido reproducir en muchos y muy variados modelos de animales de experimentación; ¿porque la incidencia de sujetos con síndrome de feto alcoholizado es mucho más baja de lo esperado?, ¿cuáles son los factores de riesgo?, ¿deben de existir factores de protección intrínsecos del embrión o de la madre?.

Los mecanismos bioquímicos in útero responsables del efecto dañino del etanol permanecen todavía por ser totalmente elucidados, más aún, la dosis-respuesta característica de la teratogenicidad del etanol no ha sido determinada. Esta información es vital en el intento de establecer los niveles de seguridad del consumo del alcohol durante el embarazo y en el desarrollo de pruebas diagnósticas capaces de identificar precozmente productos afectados por el SFA o EFA.

Generalmente los niños que presentan síndrome del feto alcoholizado provienen de madres diagnosticadas como alcohólicas crónicas, sin embargo, el mínimo nivel capaz de producir efectos deletéreos es difícil de determinar, ya que depende no únicamente de la cantidad sino también del período de embarazo en el cual se produce la ingesta. Se ha reportado que para producir las malformaciones características del SFA no se requieren niveles sanguíneos altos y continuos de etanol durante el embarazo. Los niveles de alcohol en sangre necesitan ser altos únicamente durante los períodos críticos; un ejemplo de los efectos dañinos de intoxicación aguda durante el primer trimestre de embarazo es el desarrollo anormal ocular (54). Usando ratones como animal experimental, se ha podido producir anomalías oculares semejantes a las observadas en el SFA, utilizando dosis aguda única de etanol administrada en un espacio específico de tiempo del desarrollo. Estos resultados sugieren que el promedio total de consumo a lo largo del embarazo puede ser de menor importancia que la presencia de altas concentraciones de alcohol en períodos sensibles durante el desarrollo. El consumo de alcohol durante el primer trimestre del embarazo ha sido asociado con muerte fetal y mal desarrollo. Particularmente durante la

segunda a la octava semana se forman órganos fetales y miembros siendo el embrión más susceptible a los teratógenos, por lo que se cree que las malformaciones en los primeros estadios de desarrollo son más severas, resultando generalmente en abortos espontáneos dado que la teratogénesis ocurre a nivel cromosómico.

El SFA se considera como la principal causa conocida de retraso mental en los Estados Unidos (55), el período crítico del desarrollo del sistema nervioso humano es en los primeros 85 días de gestación, de tal manera que una ingesta de bebidas embriagantes continua, moderada o una ocasional intoxicación alcohólica aguda durante este período puede tener serias repercusiones en el feto.

Aunque puede ser visto mayor daño cuando se bebe durante los primeros estadios del embarazo, el consumo de etanol en etapas posteriores puede afectar en menor grado a los órganos formados previamente. Cerca del término, el consumo de etanol tiene un gran efecto sobre el estado nutricional materno, afectando negativamente el tamaño del feto.

Así como a la fecha se desconoce cual es el período embrionario en el cual es seguro beber alcohol, es imposible asegurar cual es la dosis mínima de seguridad. Dosis tan bajas como 89 ml. de etanol o, una o dos copas diarias durante el embarazo son capaces de producir EFA y/o SFA. Otros factores concomitantes que contribuyen a que el límite de seguridad de consumo de etanol no haya podido ser determinado son factores interactivos adicionales tales como: a) el desplazamiento de fuentes nutricionales de la dieta por el alcohol, b) el uso de varias drogas que pueden tener un efecto aditivo cuando se combinan con el etanol; c) la susceptibilidad de los genotipos maternos y fetales a los teratogénicos, -en un estudio que involucró mellizos dicigotos se observó que mostraron diferentes anormalidades a pesar de haber sido expuestos in útero al mismo tiempo y grado de etanol- y, d) la edad y salud materna (56).

MECANISMOS INVOLUCRADOS EN LA TERATOGENESIS DEL ETANOL

Aunque la circulación maternas y fetal son mutuamente independientes, el etanol atraviesa rápidamente la barrera hematoplacentaria, los niveles de alcohol sanguíneos fetales y maternos son aproximadamente iguales después de la ingesta materna. El líquido amniótico actúa como un reservorio de etanol in útero, de manera tal que el feto puede estar expuesto al etanol por un largo período de tiempo. Las enzimas hepáticas fetales, particularmente la deshidrogenasa del alcohol, esta presente en niveles bajos por lo que el etanol tendrá que atravesar nuevamente la placenta para metabolizarse. Esta difusión pasiva ocurre por gradientes de concentración por lo que los niveles maternos y fetales del alcohol se mantienen aproximadamente iguales hasta que todo el etanol es eliminado

(57).

Los mecanismos por los cuales el etanol actúa como un teratogénico no son claramente entendidos, se cree que hay múltiples mecanismos que son dependientes del estadio de embarazo, sin embargo a la fecha son propuestos 8 mecanismos:

- 1.- Transporte placentario impedido.
- 2.- Organogénesis muscular anormal.
- 3.- Hipoxia fetal.
- 4.- Cambios en el metabolismo de las prostaglandinas.
- 5.- Metabolismo hormonal alterado.
- 6.- El papel del zinc
- 7.- El papel del acetaldehído.
- 8.- Etilésteres de ácidos grasos.

1.-TRANSPORTE PLACENTARIO IMPEDIDO.

El primer mecanismo sugiere que el etanol impide el transporte placentario de nutrientes (56). Estudios "in vivo" e "in vitro" indican que el etanol afecta el transporte activo y pasivo de nutrientes transplacentarios provocando una reducción en la disponibilidad de los aminoácidos para incorporarse dentro de las proteínas (57); traduciéndose en disminución en el contenido celular proteínico, en el tamaño y número celular, y en su contenido de DNA, datos que han sido confirmados en modelos animales de experimentación.

Aunque el etanol reduzca el paso placentario de aminoácidos esenciales, se ha discutido su papel como único mecanismo involucrado en la génesis del SFA. Usando embriones de pollos y ratas se demostró que el etanol administrado directamente a los fetos produce disminución en el crecimiento fetal y alteraciones morfológicas. La ruta de administración del etanol en estos dos estudios evitan cualquier participación materna o placentaria de tal manera que si el transporte de nutrientes estuviera impedido y esto contribuyera a la teratogénesis, no puede ser un solo mecanismo de acción (56).

Un segundo mecanismo por medio del cual el transporte placentario puede estar afectado puede estar relacionado con el efecto del etanol sobre las enzimas placentarias específicamente ATPasa-sodio -potasio dependiente, ya que hay estudios en los que se ha encontrado que con exposición materna al etanol esta enzima disminuye, lo cual trae como consecuencia una disminución del transporte activo de aminoácidos y azúcares inhibiendo el crecimiento fetal.

2.-ORGANOGENESIS MUSCULAR ANORMAL.

Un segundo mecanismo por medio del cual se piensa que el etanol puede causar teratogénesis es a través del desarrollo anormal de filamentos musculares. Se ha reportado que, entre otros síntomas, sujetos con SFA comen y succionan débilmente, presentando movimiento pobre, e hipotonía. La exposición al etanol de los músculos en desarrollo produce miocitos más pequeños que los normales, con núcleos centrales. Por lo tanto algunas características del SFA y EFA pueden en parte resultar de anomalías estructurales en las proteínas del citoesqueleto. Sin embargo, los músculos que muestran estos miocitos anormales también contienen una gran cantidad de miocitos normales por lo tanto el movimiento celular puede únicamente ser un factor contribuyente y no el único mecanismo para producir SFA o EFA (56).

3.-HIPOXIA FETAL.

El que el alcohol induce hipoxia fetal ha sido bien establecido. Cuando el etanol esta presente en el torrente circulatorio el hígado para metabolizarlo consume más del 100% del oxígeno que normalmente utiliza. Si el flujo sanguíneo no se incrementa en otros tejidos, la privación de oxígeno traerá como resultado un incremento en la demanda del mismo.

Después de la ingesta de etanol ocurre liberación de catecolaminas adrenales causando vasoconstricción lo cual incrementa la deficiencia de oxígeno; más aún, se ha sugerido un tercer proceso relacionando al etanol con hipoxia fetal. Cuando a monos hembras preñadas se les aplican grandes dosis de etanol, la vasculatura umbilical muestra un colapso transitorio que provoca una severa hipoxia fetal. Este hallazgo ha sido corroborado utilizando vasos sanguíneos provenientes del cordón umbilical humano, que muestran vasoconstricciones dependientes de la concentración de etanol utilizada. En otros estudios se ha reportado que las arterias y venas de cordones umbilicales de nacimientos espontáneos a término, se contraen en presencia de muy bajas concentraciones de etanol (0.05 g/100 ml.), tales niveles pueden ser encontrados después de un consumo tan pequeño de alcohol como 1 a 1.5 bebidas. Por otra parte niveles altos de alcohol (0.22 g/100 ml.) causaron una considerable contracción que no se disipa en tanto el tejido permanece en contacto con éste (58).

Otros estudios con animales muestran que el alcohol produce acidosis fetales después de la infusión de alcohol materno lo cual también es consistente con la propuesta de que el alcohol causa hipoxia fetal.

Estos reportes experimentales explican el hecho clínico de que las mujeres bebedoras muestran un alta incidencia de abortos es-

pontáneos durante el primero y segundo trimestre. A pesar de lo anterior existe alguna controversia acerca de si la hipoxia fetal es la causa de los defectos morfológicos observados en el SFA. La carencia de oxígeno puede causar deficiencias al sistema nervioso central por lo que es posible que la hipoxia pueda causar algunas pero no todas las anormalidades del SFA y EFA (Para una revisión ver 56; 57).

4. -PROSTAGLANDINAS

El cuarto mecanismo propuesto en la teratogénesis del etanol involucra la participación de las prostaglandinas como inhibidoras del crecimiento. El alcohol causa una elevada liberación de prostaglandinas en los tejidos fetales, así como la inhibición de las enzimas catabólicas correspondientes. Las dos acciones anteriores tienden a incrementar los niveles de prostaglandinas en la circulación fetal.

Se ha sugerido que la base bioquímica del SFA es la interferencia del etanol con el metabolismo de los ácidos grasos esenciales y la síntesis de prostaglandinas en el feto-embrión. De acuerdo a esta teoría, el etanol incrementa la conversión del ácido dihomo-gamma-linoleico (DGLA), un precursor del ácido araquidónico, a PGE 1 y bloquea la actividad de la Delta-6-desaturasa, enzima que cataliza la conversión de ácido cis-linoleico a ácido gamma-linoleico, y es requerido para reemplazar los niveles de DGLA. Por lo tanto, el efecto agudo del etanol provoca un incremento en la producción de PGE 1, y la exposición crónica produce la depleción de DGLA y PGE 1 (Para una revisión ver 57).

La elevación de los niveles de prostaglandinas a su vez estimula la producción de AMP-cíclico (cAMP), cuando están presentes altos niveles de cAMP se produce una disminución de la división celular, niveles cerebrales incrementados de cAMP pueden afectar el desarrollo del sistema nervioso central. Pennington encontró que el incremento de prostaglandina E y los niveles de cAMP fueron positivamente correlacionados con la disminución del peso cerebral después de una exposición a etanol in útero, sugiriéndose que fue causada por una disminución del crecimiento celular (59). Cuando se administra ácido acetilsalicílico previo a la exposición al etanol, se observa una disminución del 50% en el número de crías con defectos en el nacimiento. Por lo anterior se ha sugerido que si se previene el incremento de los niveles de prostaglandinas en el feto se pueden disminuir los defectos al nacimiento (Para una revisión ver 56).

5. -METABOLISMO HORMONAL ALTERADO

Se ha propuesto que el etanol puede producir efectos deletéreos in útero al alterar los niveles hormonales fetales y maternos

durante el embarazo. Se sabe que madres de niños con SFA tuvieron bajos niveles de estradiol y estriol durante el embarazo; bajos niveles de progesterona de la semana 16 a la semana 24 y altos niveles de prolactina durante las semanas 16 a las 24; mientras que madres bebedoras quienes dieron a luz a niños normales no mostraron cambios en la concentración hormonal. No es del todo aceptado que las alteraciones de las concentraciones hormonales durante el embarazo contribuyan al SFA, por lo que el papel de estas hormonas puede permanecer cuestionable. Por otra parte, el etanol, obtenido de la leche materna, en ratas, produce una disminución en la hormona de crecimiento, que puede traducirse en retraso del crecimiento postnatal. Sin embargo estudios clínicos no han corroborado esta evidencia (56).

Esta aparente contradicción pudiera justificarse en el hecho de que los modelos animales experimentales permiten el estudiar los cambios hormonales producidos por el etanol prenatalmente, los cuales arrojan datos mas certeros; mientras que los estudios clínicos, por obvias razones, solamente reflejan el status hormonal del niño en cuestión. Investigaciones posteriores en esta área deberán elucidar la contribución de los cambios en los niveles hormonales a la etiología del SFA.

6.-EL PAPEL DEL ZINC.

Un mecanismo potencial que ha sido frecuentemente propuesto es una deficiencia del zinc materno asociado a la ingesta de etanol. La disminución de zinc produce efectos teratogénicos, las malformaciones producidas son similares a las vistas en el SFA; y por otra parte los sujetos alcohólicos presentan hiperzincuria y bajas concentraciones séricas de zinc. Estas inferencias han sido soportadas experimentalmente por los trabajos de Keppen y colaboradores. Estos autores utilizando ratones como modelo experimental demostraron que la combinación de una dieta materna baja en zinc más la administración de etanol produjo aperturas palpebrales, retraso en el desarrollo, fetos de apariencia inmadura con grandes cabezas y extremidades cortas en proporción al cuerpo (60). Estos resultados proponen una potenciación mutua entre etanol y dieta baja en zinc (61). Otra interacción etanol-zinc que puede jugar un papel en la teratogénesis, es una transferencia transplacentaria disminuida o impedida del zinc, lo cual ha sido confirmado en ratas (60).

Se ha propuesto que el mecanismo para impedir el crecimiento fetal puede deberse a que el zinc juega un papel muy importante en la síntesis de proteínas y su teratogénesis se asocia con la actividad de metaloenzimas zinc dependientes (61). Sin embargo se ha cuestionado que las deficiencias de zinc puedan ser un factor crítico en los efectos adversos del etanol. Un modelo animal utilizando primates no-humanos, falló en comprobar que existieran

diferencias en los niveles de zinc en recién nacidos de madres alcohólicas y madres no-alcohólicas, no teniendo relación con las características del síndrome. En este modelo animal primate no-humano, cada animal recibió por lo menos 110% más del mínimo requerimiento diario de calorías, así como 3.5 mg de zinc al día, lo cual excede en 1.4 mg lo recomendable para un año. Esto implica que una dieta materna normal en zinc no previene o disminuye los efectos fetales del consumo materno de etanol (62).

Los resultados contradictorios mostrados por la literatura en referencia al papel que juega el zinc en la génesis del SFA, hace que a la fecha no sea posible afirmar que la deficiencia del zinc sea definitiva en la producción del síndrome, pero se deja la interrogante acerca de su participación como coteratógeno.

7.-EL PAPEL DEL ACETALDEHIDO.

Desde 1979 se ha sugerido que el producto metabólico primario metabólico del etanol, el acetaldehído puede contribuir a la teratogenicidad del alcohol. Varios modelos animales han demostrado los efectos teratogénicos del acetaldehído. Niveles altos de acetaldehído inducidos por cianamida, producen en embriones de rata: neuroporo posterior abierto, evaginaciones telencefálicas pobremente desarrolladas, disminución en el número de somitas y reducción del número de barras branquiales de 3 a 2. En todos los animales se observó una disminución en la longitud craneal que es compatible con la microcefalia mostrada por los sujetos con SFA. Estos resultados son apoyados por el hecho de que en el hígado fetal hay una muy baja actividad de alcohol-deshidrogenasa (2%) comparada con el hígado materno (61; 63).

De aquí que cualquier papel jugado por el acetaldehído pudiera ser más importante en los estadios tempranos de gestación. Sin embargo, existen reportes que demuestran que la aplicación directa de acetaldehído a ratones preñados no incrementa la incidencia de malformaciones fetales. Por lo anterior se sugiere que el acetaldehído puede jugar únicamente un papel secundario en los efectos embrio-fetales del consumo materno del etanol, pero esto puede depender de la edad gestacional (57).

8.-ETIL ESTERES DE ACIDOS GRASOS.

Este es el mecanismo bioquímico propuesto más recientemente en la génesis del SFA. Se basa en que virtualmente no existe alcohol deshidrogenasa en el feto, la vida media corta del etanol en sangre, y los efectos observados a dosis bajas de etanol, hacen pensar que el efecto directo del etanol y/o sus metabolitos oxidativos no parecen ser el principal mecanismo para el Síndrome. Bearer y colaboradores demostraron, que la exposición de los tejidos fetales a niveles de etanol producen acumulación de etil

esteres de acidos grasos. Identificando: etil palmitato, etil estearato y etil oleato, metabolitos no oxidativos del etanol. Estos etil esterres de acidos grasos han sido identificados después de la ingesta de etanol en: páncreas, hígado, tejido adiposo, médula ósea, leucocitos periféricos, corteza cerebral, músculo esquelético y aorta, pudiendo representar un mecanismo de toxicidad inducida por el etanol en órganos que carezcan de alcohol deshidrogenasa. Por lo tanto la identificación de estos lípidos pudiera representar un marcador útil para el diagnóstico precoz de SFA, y su acumulación puede tener un efecto tóxico sobre el metabolismo celular dando como resultado el desarrollo del SFA (64).

Se puede concluir que probablemente estos factores estén asociados en la génesis del SFA, y que a la fecha sea casi imposible adjudicar a un solo factor la producción total del síndrome y que estos factores probablemente tengan un efecto sinérgico y aditivo. Por otra parte el hecho de que sea posible producir características semejantes al SFA en animales de experimentación con dosis únicas, intoxicación aguda, dosis bajas frecuentes, altas concentraciones a diferentes tiempos de embarazo, hace que a la fecha sea prácticamente imposible proponer un período de embarazo de seguridad para ingerir bebidas alcohólicas, así como tampoco es posible proponer una cantidad mínima de etanol que garantice la seguridad de no producir daño fetal.

I.3.2.- CARACTERISTICAS CLINICAS.

En la mayoría de los síndromes dismórficos teratogénicos se observa una variabilidad fenotípica muy grande ya que las características de daño fetal dependen de la dosis; tiempo y tipo de exposición gestacional; metabolismo materno y fetal; y factores genéticos y medioambientales. Así cuando no se tiene una prueba confirmatoria de laboratorio, el grupo de anomalías fenotípicas es la única posibilidad diagnóstica. El grupo de anomalías observados en fetos expuestos al etanol se ha denominado Síndrome del Feto Alcoholizado (SFA) (65). La evidencia es conclusiva en el sentido de que el alcohol es teratogénico para humanos y animales aún en ausencia de desnutrición o uso de varias drogas simultáneamente (66).

Las características clínicas del Síndrome del Feto Alcoholizado son: 1).- falta de desarrollo intra y extrauterino; 2).- disfunción del Sistema Nervioso Central (SNC); y 3).- malformaciones craneofaciales (48).

1.- FALTA DE DESARROLLO INTRA Y EXTRAUTERINO.

La característica más común del SFA es el retraso del crecimiento prenatal, que es posible reproducirlo en modelos animales

experimentales desde hace más de 10 años (67). Característica muy importante ya que el peso al nacimiento es un predictor de mortalidad y morbilidad postnatal. Los niños que pesan menos de 1500 gramos al nacimiento tienen una tasa de muerte neonatal cercana a 45%, disminuyendo considerablemente cuando los productos pesan más de 2500 gramos al nacimiento, siendo baja para niños que pesan entre 3500 y 4000 gramos al nacimiento.

El promedio de peso a término para niños con SFA es de aproximadamente 2000 gramos, mientras que el peso medio de niños nacidos en EEUU es de cerca de 3300 gramos. Aproximadamente el 75% de los niños con SFA se caracterizan por bajo peso natal (menor o igual a 2,500 gramos), comparados con la incidencia de 7% de bajo peso en la población general (para una revisión ver 58).

El alcohol reduce el peso natal, aún en ausencia de otros efectos observables producto del alcoholismo. En un estudio prospectivo involucrando, más de 800 mujeres, se encontró que por cada onza de alcohol absoluto (aproximadamente dos bebidas consumidas por día), ingeridas en el período final del embarazo, el peso natal se reduce 160 gramos. El consumo promedio-diario de bebidas alcohólicas de madres de niños con SFA es de 14 bebidas al día, entonces: 7 onzas (14 bebidas alcohólicas) x 160 gramos = 1120 gramos. Si tomamos 3320 gramos como el peso promedio al nacimiento en los EEUU; $3320 - 1120 = 2200$ gramos, promedio de peso al nacimiento de sujetos con SFA, muy cercano al promedio 2000 gramos citado anteriormente (58).

El consumir bebidas alcohólicas durante el embarazo no solamente afecta el crecimiento fetal por efecto directo del etanol, sino también por factores concomitantes que producen una disminución del peso materno, por ejemplo el alcohol disminuye la ingesta de alimento y agua, habiéndose discutido que la disminución de peso natal asociada con la exposición prenatal del alcohol pudiera tener como principal factor desnutrición materna. Los datos de Lancaster y colaboradores sugieren que aunque un aumento de proteínas en la dieta tiene efecto protector sobre algunos de los daños del alcohol in útero, no modifica los daños tempranos del alcohol sobre crecimiento corporal, cerebro, timo y riñón (68). Sin embargo el papel de la nutrición materna es importante ya que ha sido reportado por Weiner y colaboradores que la cantidad de proteínas ingeridas incide directamente sobre los niveles sanguíneos de etanol. Estos autores muestran que ratas preñadas que fueron alimentadas con una dieta alta en proteínas tuvieron niveles bajos de alcohol en sangre, mientras que el grupo que consumió dietas bajas en proteínas, tuvieron niveles sanguíneos altos. En este modelo experimental, los embriones expuestos al etanol durante la última semana de gestación o a través de toda la gestación fueron los únicos animales cuyos pesos al nacimiento fueron bajos. En contraste, las camadas expuestas durante la primera o segunda semana de gestación mostraron

mínimos efectos sobre el peso corporal al nacimiento (69). Estas observaciones sugieren que las mujeres alcohólicas quienes reducen la ingesta durante el último trimestre de embarazo, son capaces de reducir el impacto del alcoholismo sobre los pesos de sus productos.

Es posible que el tipo de bebida alcohólica ingerida pueda influir en la disminución del peso. Kuzma y Sokol encontraron que los hijos de madres que bebieron durante el embarazo principalmente cerveza, tuvieron un peso corporal menor que los hijos de madres bebedoras de vino o whisky. Sin embargo estos hallazgos no han podido ser reproducidos en modelos experimentales, por lo que la información en este rubro no es concluyente (70). Se ha discutido que las mujeres estudiadas por Kuzma y Sokol pudieron haber diferido en varios parámetros y no únicamente en el tipo de bebidas.

Streissguth y colaboradores pudieron estudiar el desarrollo de niños con SFA durante 10 años, comprobando que la característica más constante es la disminución del peso corporal y de la circunferencia craneal a los 5 años de vida, sin embargo se observó una tendencia para alcanzar el peso normal, principalmente en mujeres que al alcanzar la pubertad inclusive pueden desarrollar acumulación de grasa mayor que los sujetos normales. En general para ambos sexos se observó que alcanzan hasta un 85% del peso normal. Por otra parte el crecimiento de la cabeza alcanzó casi los límites normales en longitud y circunferencia (71). El retraso mayor en el desarrollo se localiza al final del primer año de vida (72).

2.- ALTERACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

Las alteraciones del Sistema Nervioso Central son las características más agresivas del SFA, habiéndose reportado daños mayores como son: deficiencia en el crecimiento cerebral total; alteración en el número de neuronas; desarrollo y maduración aberrante de las neuronas que sobreviven al ataque del alcohol (66; 73). Así como también existe una disminución en la proliferación de las neuronas del tubo neural, siendo el problema más frecuente y mejor comprobado la mala migración neuronal (73; 74) dando como resultado ectopias neuronales en toda la corteza cerebral así como en las meninges (heterotopias neurogliales leptomenigeales) (48). Hallazgos similares, -ner-vios y quiasma ópticos ausentes, encefalocele, displasia cerebral y cerebelar- fueron identificados utilizando un modelo primate no-humano (75). Por otra parte se ha comprobado en el sistema nervioso periférico falta de mielinización de tractos nerviosos, habiendo sido corroborado en el nervio óptico (71).

En modelos experimentales animales se han producido alteraciones en la formación cerebral utilizando dosis agudas de etanol administrado en los días gestacionales 14 y 15. De tal manera se

evidencia una relación directa entre dosis de etanol y cantidad de daño cerebral y/o neuronal. Reportándose malformaciones en el cerebro medio y anterior, heterotopias y desplazamiento de capas corticales, plexus coroides, pia de hipocampo; además de malformaciones cerebrales menores como desorganización de capas corticales y células granulares dentatohipocampales (76); disminución del crecimiento circunferencial y de área del cerebelo (77).

El mecanismo de alteración y mala migración neuronal seguida a la ingesta aguda y/o crónica de etanol no es conocida pero han sido propuestas varias hipótesis. Hallazgos de autopsias de sujetos con FAS, así como de modelos experimentales animales, han mostrado que existe un bloqueo de la síntesis de las proteínas necesarias para la integración del citoesqueleto neuronal trayendo como consecuencia una mala maduración del neuroblasto (48; 73). El etanol causa necrosis focal y daño a la vasculatura en desarrollo pudiendo resultar en alteración de la migración neuronal. La desorganización cortical generalizada puede ocurrir como resultado de daño de fibras radiales gliales, las cuales guían la correcta migración de los neuroblastos hacia la corteza cerebral (76). Por lo anterior se ha concluido que el daño depende en mucha medida del tiempo gestacional en que se aplique la dosis de etanol. Kelly y colaboradores demuestran que el patrón de consumo de alcohol es un factor muy importante ha considerar, ya que el consumo de alcohol que resulte en concentraciones altas de alcohol en sangre, por ejemplo una "borrachera" durante el tercer trimestre de embarazo es especialmente dañina para el desarrollo cerebral (78). Así la concentración de alcohol en sangre juega un papel crítico en la teratogénesis (66).

No solamente se han reportado cambios morfológicos en el SNC, sino también en la neuroquímica. Se reporta disminución en la serotonina cerebral, ácido 5-hidroxiindolacético, y en la síntesis de 5-hidroxitriptofano, las cuales se caracterizan por persistir en semanas a meses posteriores a la exposición al etanol, observándose particularmente en la corteza motora, lo cual puede justificar las anomalías motrices observadas en niños con SFA (79). Como ejemplo de estas disfunciones motrices se menciona que los niños con SFA tardan más tiempo en caminar sin ayuda, que los niños no expuestos al alcohol in útero (72).

Todo lo anterior se traduce en: retraso mental, deficiencia mental o inteligencia apenas limítrofe, principal característica clínica relacionada con trastornos del sistema nervioso en el Síndrome del Feto Alcoholizado. Estos sujetos durante su primera infancia son distraídos con problemas de lenguaje (80), presentando una disminución significativa de la habilidad para entender el lenguaje hablado, desarrollo del lenguaje activo y las habilidades en situaciones sociales (72), presentando dificultad para concentrarse e hiperquinesis (81; 82). Aún más, niños con I.Q. normal,

pero hijos de madres alcohólicas presentan disminución de las medidas cognoscitivas, aumento en la incidencia de problemas perceptuales/motores; problemas de comportamiento y aprendizaje. Los niños expuestos a alcohol in útero tendrán mayor riesgo de experimentar dificultades académicas, pudiendo desarrollar dishabilidades específicas del aprendizaje relacionadas, probablemente, con deficiencia en la memoria a corto plazo con posible daño hipocampal (82). Se ha observado una relación lineal entre retraso del desarrollo cognoscitivo y la duración de la ingesta materna (72).

Se cuestiona que algunos de estos trastornos sean producidos exclusivamente por efectos teratogénicos o sean producto del medio ambiente en que se desarrolla un niño hijo de alcohólicos (82). Niños que no fueron expuestos a alcohol in útero, pero que crecieron con padres que abusan del alcohol, muestran problemas de comportamiento similares a los antes mencionados (81), requiriendo de una atención especial para su integración a la sociedad (83). Reportes recientes muestran que algunos niños con SFA (hasta el 50%), presentan cierta recuperación como es el caso de la disminución en la hiperquinesis (71), indicando alguna maduración en el desarrollo motor (72). (Para una revisión de los aspectos psicológicos, de comportamiento y psicopatología de los niños con SFA ver 65; 84).

Dadas estas características se ha comprobado ampliamente que el SFA es la causa más común conocida de retraso mental en el mundo occidental. Se ha estimado en Suecia que del 10 al 20% de los casos de niños con I.Q. entre 50 y 80 y 16% de los casos con parálisis cerebral son producto de la exposición in útero al etanol (83).

Un estimado muy conservador calculó que el costo asociado al SFA en los Estados Unidos es de 8,321 millones de dólares, mientras que la rehabilitación del retraso mental asociado a éste síndrome puede representar el 11% del presupuesto anual para todas las instituciones de retraso mental en los Estados Unidos (55). La oportunidad única de que el SFA sea totalmente prevenible, a diferencia de otros síndromes o alteraciones genéticas del SNC caracterizadas por deficiencia mental, así como el hecho de que la manera de prevenirlo sea sumamente simple y económica, solamente es no beber alcohol durante el embarazo, hace que con programas que alerten de los riesgos de beber alcohol durante este periodo, se puede incidir directamente sobre la cantidad mundial de débiles mentales.

I.3.3.- CARACTERISTICAS CRANEOFACIALES.

Dentro de las características del Síndrome del Feto Alcohólico (SFA) se encuentran: falta de desarrollo intrauterino y post-natal, deficiencia del sistema nervioso central y alteraciones craneofaciales (48). Este último rubro se considera de importancia

para el Cirujano Dentista ya que como se discutirá posteriormente, existen anomalías que requieren tanto un diagnóstico especializado como un plan de tratamiento adecuado en donde el estomatólogo debe de jugar un rol preponderante.

FACTORES ETIOLOGICOS

Clínicamente los sujetos con síndrome del feto alcoholizado presentan frente angosta con protuberancias frontales prominentes, pliegues epicánticos, fisuras palpebrales cortas, puente nasal deprimido, filtrum ausente, borde bermellón muy delgado, labio superior grueso, implantación baja del pabellón auricular (48; 80; 85), estas alteraciones craneofaciales se ha sugerido que son producidas por una falta de influencia del tubo neural sobre la línea media. En su revisión Sulik y colaboradores proponen la secuencia que se lleva a cabo para el desarrollo de estas malformaciones. Cuando se administran dosis agudas de etanol a ratones, dentro de los rangos humanos de tolerancia, en el período de gastrulación se producen características faciales muy semejantes a las observadas en el SFA. En un período tan inicial como 12 horas posteriores a la ingesta de etanol por la madre, se identifican deficiencias en el cerebro anterior, incluyendo los campos ópticos. La ausencia de las estructuras normales de la línea media, produce una posición anormalmente cercana de las placodas olfatorias con la subsecuente deficiencia en las prominencias nasales medias, ya que las prominencias nasales medias, contribuyen a la formación de la punta de la nariz y del filtrum del labio, el fenotipo craneofacial de SFA es establecido (86). Otro mecanismo postula que el defecto craneal puede ser secundario a la inhibición en la proliferación del neuropilo en el cerebro anterior, ya que el crecimiento craneal es dependiente del crecimiento cerebral (87).

Se han propuesto varios posibles mecanismos de acción teratogénica: incremento de la actividad de peroxidasa que interfiere con los componentes del citoesqueleto, disminución de la síntesis de DNA, supresión de la tasa de división celular, y efectos directos sobre las membranas resultando en una excesiva fluidificación. También se ha sugerido que el etanol produce interferencia con la migración celular e inhibición de movimientos morfogénicos. Investigaciones recientes han mostrado claramente que existe una excesiva muerte celular dentro de las 12 horas siguientes a la administración materna de etanol, correspondiendo los sitios de muerte celular aquéllos de los normales de muerte celular programada, pero siendo las áreas más grandes (86). Una posible justificación de esta excesiva muerte celular es que la formación de peróxidos de lípidos resultante de la exposición de etanol tiende a romper las membranas lisosomales y liberar enzimas hidrolíticas.

Sí la exposición al etanol in útero se efectúa en diferentes tiempos de gestación, se producen cambios de las características de

la muerte celular programada, así la exposición al etanol durante la gastrulación resulta en una amplia gama de malformaciones. Las características orofaciales del SFA representa el término medio del espectro. El lado más severo es representativo de holoprosencefalia: cebocefalia; agenesia completa de premaxila; ausencia de todos los derivados de la prominencia nasal media; ausencia completa de cerebro anterior. La facies asociada a estas malformaciones se caracteriza por dos prominencias maxilares y una mandíbula deficiente o ausente, producto de falla en el mesodermo precordial temprano y/o en la placa neural anterior. Agnathia-holoprosencefalia (otocefalia) parece involucrar muerte celular mesodermal. Como el mesénquima maxilar es derivado de la cresta neural, las prominencias maxilares todavía se forman (75; 86). Estas aseveraciones han sido corroboradas por Siebert y colaboradores utilizando un modelo experimental primate no-humano (macaca nemestrina) a los cuales se les administró durante las 3 a 6 primeras semanas de gestación, una vez a la semana etanol, equivalente a 7 onzas de whisky, ó 23 onzas de vino, ó 59 onzas de cerveza para una mujer de 55 kgs. El producto resultante mostró labio y paladar hendido, párpados asimétricos, encefalocele parietooccipital, premaxila ausente al igual que los incisivos centrales y laterales. Los autores proponen la hipótesis de una etiología compartida y relación patogenética entre las anomalías faciales del SFA y holoprosencefalia (75).

De igual manera se ha discutido que la exposición al etanol en un día específico de gestación produce conformación holoprosencefálica y que la exposición crónica puede entonces exacerbar el problema por producir un retraso del crecimiento total. Por otra parte cuando el etanol se administra al día y medio de gestación (embriones de 7-10 somitas) se producen malformaciones craneofaciales muy diferentes. La facies está caracterizada por micrognathia, aparente implantación baja de las orejas, filtrum corto, surcos de la línea media en la nariz, paladar hendido e hipertelorismo (86)

CARACTERISTICAS CLINICAS OROFACIALES

Como se mencionó al inicio del presente apartado, clínicamente los sujetos con síndrome del feto alcoholizado presentan frente angosta con protuberancias frontales prominentes, pliegues epicánticos, fisuras palpebrales cortas, puente nasal deprimido, filtrum ausente, borde bermellón muy delgado, labio superior grueso, implantación baja del pabellón auricular, lesiones oculares y de particular interés para el presente apartado, lesiones asociadas al aparato estomatognático por lo que serán discutidas en detalle posteriormente (48; 80; 85).

Las lesiones oculares son unas de las más frecuentes. Se han reportado: ptosis palpebral, estrabismo, arterias retinianas tortuosas, lesiones de la mácula óptica, miopía e hipoplasia del segundo par craneal (80).

Los sujetos con SFA muestran una incidencia incrementada de infecciones, con disminución de su inmunocompetencia (88). Recientemente Weinberg y Jerrells demostraron experimentalmente, que existe una disminución importante en los aspectos dependientes de las células T inmunitarias, especialmente el timo, así como un defecto funcional en la respuesta T celular a la estimulación secundaria a interleucina 2. Esta inmunodepresión, que se presenta principalmente en machos, se conservó durante el desarrollo de los animales. Los machos expuestos a alcohol in útero mostraron disminución en el conteo timocítico así como reducción en la proliferación esplénica T-celular ante la respuesta a Concanavalina A, con una correspondiente disminución en células blásticas recuperables (89). Por otra parte, timo fetal proveniente de ratones prenatalmente expuestos al alcohol tiene una respuesta linfocítica T mitógena disminuída (58).

Clínicamente, la inmunodepresión se traduce en un aumento en la incidencia de infecciones, cuadro que concuerda con el presentado por sujetos con SFA, ya que se ha reportado otitis media serosa recurrente bilateral hasta en un 90% de los pacientes SFA, relacionada con un incremento de infecciones del tracto respiratorio (80). Además de la otitis media bilateral, los sujetos con SFA presentan disminución neurosensorial bilateral de la audición, por el efecto directo del etanol que produce alteración neuroectodérmica (ototoxicidad). Lo anterior pudiera exacerbar los problemas en el lenguaje que presentan estos sujetos (80).

Con respecto al desarrollo craneofacial se ha reportado como característica un crecimiento disarmónico del tercio medio de la cara ocasionando un relativo prognatismo con maloclusión clase III (48; 71), aunque por otra parte en animales de experimentación se ha podido observar un retraso en el desarrollo de la mandíbula especialmente de la región posterior (90).

Experimentalmente, utilizando como modelo animal ratas, se ha podido producir disminución en: longitud palatina, longitud del diastema maxilar, longitud maxilar, longitud craneal superior, anchura palatal, anchura rostral y anchura craneal superior. El porcentaje de disminución estuvo en un rango entre 1.5 a 8%. Estos hallazgos sugieren que: 1.- los planos coronales y parasagitales estuvieron afectados y 2.- confirman que las malformaciones craneofaciales del Síndrome del Feto Alcohólico son compatibles con una conformación holoprosencefálica (87).

También el síndrome se caracteriza por una hipoplasia del tercio medio de la cara con prognatismo (pseudoprogнатismo), prolapso maxilar, protusión maxilar. Sin embargo, se ha cuestionado el que exista verdaderamente una alteración en el desarrollo craneo-facial, ya que los datos reportados por Gir y colaboradores

muestran que las dimensiones de la base del cráneo son métricamente normales y que la prominencia frontal observada, en combinación con la longitud total corporal, produce la impresión de un tercio medio disminuído. Estos autores reportan que la longitud total de la calvaria, la longitud posterior, altura del tercio medio de la cara; posición relativa anteroposterior de la base craneal; y el ángulo facial son virtualmente idénticos en los pacientes con Síndrome de Feto Alcohólico y sujetos normales. Sin embargo sí existen diferencias en otras medidas cefalométricas entre estos dos grupos de sujetos. El grupo SFA muestra: plano palatal rotado hacia abajo, lo que incrementa la altura posterior del tercio medio, e incrementa el ángulo palatal con Frankfort horizontal; la mandíbula no es pequeña y está en posición normal tanto anteroposterior como sagitalmente, pero tiene un cuerpo largo compensado por una rama corta y un ángulo goniaco abierto. Otra diferencia significativa ocurre con el ángulo interincisal, el cual es pequeño en este grupo, la diferencia angular es básicamente atribuible a la proclivación de los incisivos maxilares, más que a una inclinación axial alterada en los incisivos inferiores, estos últimos resultados indican que es más probable que esta disminución del ángulo interincisal sea producida por la presencia de hábito de dedo. Los datos anteriormente expuestos, aunados a un labio superior delgado sin filtrum, hacen que se pudiera exagerar la percepción de un tercio medio hipoplásico (91). Entonces se discute que la disminución del tercio medio de la cara es producto de un sobrediagnóstico basado en tejidos blandos. Mas recientemente Jackson estudia 6 sujetos representativos de SFA encontrando una verdadera asimetría entre el tercio superior y tercio medio craneofacial y las características de un síndrome de cara larga con un ángulo goniaco grande, proponiendo que las características craneofaciales son mas importantes en el diagnóstico del síndrome que lo que se creía en el pasado (92).

La mayoría de los estudios cefalométricos han sido realizados en sujetos de raza negra, por lo que características genéticas raciales pueden contribuir a este sobrediagnóstico de las características faciales del SFA, tal y como lo postula Abel y Sokol (53). Por otra parte en el estudio prospectivo de Streissguth y colaboradores con seguimiento de 10 años en sujetos con SFA, observó que aunque la mayoría de las características faciales de los niños con SFA se mantenían, un crecimiento del puente nasal, punta de la nariz y ala de la nariz estuvo presente. La mandíbula es relativamente prognática, alterando el fenotipo facial notablemente (71).

Independientemente del punto anterior, intraoralmente se describen: paladar ojival; paladar hendido (85), aunque vale la pena comentar que esta malformación tiene una incidencia baja; mal arreglo de los arcos dentales; maloclusión clase III (71), maloclusión clase II con sobremordidas horizontal y vertical exageradas

(85; 93), hipoplasia del esmalte, dientes de Hutchinson, alta incidencia de caries (80; 85; 92; 93).

En el caso de las alteraciones dentales y orofaciales, los pacientes con SFA no son candidatos automáticos para tratamiento en el consultorio dental. El Cirujano Dentista deberá basar su plan de tratamiento sobre los hallazgos físicos y mentales de cada caso con la primera premisa concerniente a la seguridad del paciente y la manera menos traumática de proveer el tratamiento. Los Cirujanos Dentistas que tratan pacientes con SFA deben recordar que tales pacientes pueden tener discapacidades mentales o emocionales que dificulten el tratamiento; deben estar alerta de la necesidad de una aguda historia clínica y posible interconsulta médica para que el tratamiento pueda ser planeado y ejecutado dentro de absolutos márgenes de seguridad para los pacientes.

I.3.4.-SITUACION ACTUAL Y APROXIMACIONES DIAGNOSTICAS ACTUALES.

La alta incidencia del síndrome así como las graves consecuencias que trae el beber alcohol durante el embarazo justifican plenamente el que en los últimos 20 años se haya incrementado la cantidad de grupos de investigadores que abordan su estudio, interés que también es reforzado dado que el alcohol es la droga más comúnmente utilizada en el mundo.

Por la prevalencia y prevenibilidad del SFA y de la EFA la investigación esta actualmente enfocada a la identificación de grupos de alto riesgo dentro de la población. Este grupo lo constituyen mujeres bebedoras fuertes con antecedentes de enfermedades asociadas al alcoholismo y/o comportamiento crónico bebedor con historia familiar positiva alcohólica. Se sabe que sujetos que reúnen estas características son menos capaces de detener su ingesta de bebidas alcohólicas durante el embarazo a pesar de conocer que el beber alcohol durante el embarazo produce daño al producto. La identificación de grupos de riesgo no es simple. En los Estados Unidos, en la población general, la cuarta parte de las mujeres que dan a luz niños vivos no reciben cuidado prenatal en el primer trimestre de su embarazo; cerca del 40% de las mujeres embarazadas, indias americanas, negras, mexico-americanas, y porto-riqueñas, no reciben cuidado prenatal en el primer trimestre. Así se observó durante los '80s, que no hubo cambio en el porcentaje de mujeres quienes recibieron cuidado prenatal en el primer trimestre (76%), o recibieron su primer cuidado en el tercer trimestre o sin cuidado antes del término (55).

Desde hace dos décadas (mediados de los '70s) ha habido cambios mínimos en el porcentaje de mujeres entre 12 y 25 años quienes consumieron alcohol el pasado mes y en el porcentaje de distribución de mujeres que son consideradas como bebedoras moderadas y fuertes de alcohol (55); los patrones de bebida sobre un período de

6 años han indicado que aunque la proporción de mujeres bebedoras durante el embarazo ha disminuído, la proporción de mujeres que beben cuando menos 2 tragos al día ha permanecido relativamente constante (58). Desgraciadamente el uso del alcohol, por mujeres jóvenes, es solamente una parte del consumo continuo de drogas que pueden afectar adversamente al feto. De las mujeres entre 18 y 25 años, en los Estados Unidos: más del 33% consumieron marihuana alguna vez; el 17% fuman actualmente marihuana, y más del 6% usan cocaína (55). De acuerdo a los datos anteriores, se puede inferir que no se vislumbra alguna posibilidad en un futuro cercano, que indique que la tendencia a beber alcohol por mujeres en edad de procrear vaya en disminución, y que los porcentajes de cuidado prenatal desde el primer trimestre de embarazo aumenten en la población general. Por lo que se puede esperar que la incidencia de niños con SFA no sufra cambios tendientes a su disminución en los próximos años.

A pesar de que actualmente la abstinencia total es muy poco probable, siempre debe aconsejarse como medida de prevención del Síndrome del Feto Alcoholizado, durante el embarazo. Las estrategias para tratar de impactar a las mujeres embarazadas o que contemplan un embarazo en un futuro cercano, para que no beban alcohol previo y durante el embarazo, deben abarcar varios aspectos. Desde 1981 la Surgeon General de los Estados Unidos aconsejó: "mujeres quienes están embarazadas o consideran un embarazo no deben beber bebidas que contengan alcohol". Sin embargo, los programas educacionales públicos actuales, en los Estados Unidos, han probado ser poco trascendentes en modificar actitudes hacia el beber durante el embarazo, por lo que se sugiere que una más racional y efectiva estrategia de alerta pueda ser la prevención en el consultorio médico. Independientemente del porcentaje de mujeres que no reciben cuidados prenatales adecuados (ver párrafos anteriores), uno de los problemas que se evidencia en esta sugerencia, es que los ginecobstetras pueden no ser expertos en la identificación del abuso del alcohol. Por lo que nuevamente, la importancia de cuestionar directamente a los pacientes acerca de una probable historia de alcoholismo debe ser una parte rutinaria, en este caso, de la historia clínica obstétrica. Además los médicos ginecobstetras deberán siempre recomendar a sus pacientes moderación y ser muy insistentes en la abstinencia, explicándoles a sus pacientes que si ellas pueden dejar de beber, o al menos beber menos, podrán tener y tendrán un niño sano. Una detallada descripción del manejo de abuso de alcohol durante el anteparto, intraparto y postparto debe estar presente siempre (58). Así, se hace imprescindible que la educación del abuso de drogas deberá ser integrado dentro de la curricula de todas las escuelas médicas, de manera tal que los facultativos estén mejor preparados para reconocer el abuso del alcohol y estar mejor capacitados para trabajar con sus pacientes (94).

La importancia de ser muy drásticos en la abstinencia radica

en que a la fecha no existe una dosis de seguridad de beber alcohol, ni tampoco períodos de embarazo que indiquen cierta seguridad para ingerir bebidas alcohólicas. Un promedio de consumo de 1-3 tragos al día, durante los primeros dos meses de embarazo pueden producir daño cerebral fetal. Una de cada 6 mujeres, en edad de procrear, beben suficiente alcohol como para producir daño al feto, situación que generalmente ocurre antes que la mujer se percate de su embarazo.

Aunque la ocurrencia del SFA esta bien documentada en la literatura médico-dental especializada es, probablemente, mínimamente reconocido por la población en general. Por lo anterior una parte fundamental en la prevención de SFA es el reconocimiento por la población general, de la asociación entre exposición prenatal al alcohol y anomalías morfológicas y/o del comportamiento. "Si solo lo hubiera sabido", este lamento es en muchas ocasiones el epitafio final para muchas tragedias humanas. En nuestro mundo de excesos, las bebidas alcohólicas son consideradas casi como inocuas, por lo que se debe promover programas mas impactantes que revelen el verdadero papel teratogénico del etanol. En algunos estados de los Estados Unidos, como New York y California, es obligatorio por parte de los dueños de tiendas de licores y bares colocar anuncios previniendo del daño de beber durante el embarazo (55). Otra acción importante para hacer del conocimiento de la población general los efectos del alcohol durante el embarazo, es distribuir folletos previniendo y describiendo las causas y efectos del Síndrome del Feto Alcoholizado através de los registros civiles de manera obligatoria a los solicitantes de matrimonio, una medida de alerta muy barata y de fácil distribución. Esta medida fue implantada a partir de 1985 en algunos estados de los Estados Unidos: Wisconsin, Oregon, Rhode Island (95). A pesar de estas medidas mas de 5000 niños nacen anualmente en los Estados Unidos con SFA. La realidad actual es que el continuo hábito de beber, entre las mujeres jóvenes americanas, obliga a abrigar pocas esperanzas de que este desastre, que no solamente afecta a los niños, sino a sus familias y el país, pueda cambiar en el futuro cercano.

Por otra parte, es importante recalcar que este síndrome ofrece una oportunidad única en la medicina, dado que es absolutamente prevenible. De tal manera se insiste en que programas de prevención deben de ser planeados y orientados hacia la abstinencia total de beber alcohol durante el embarazo, y hacer mucho énfasis en que no existe, a la fecha, ninguna dosis mínima de seguridad, ni época segura para ingerir bebidas alcohólicas durante el embarazo.

Las mujeres embarazadas que son identificadas como personas que tienen problemas relacionadas con el alcohol deberán ser referidas a centros de tratamiento de alcohol para consejo adicional y soporte. En los Estados Unidos un estimado conservador del costo

económico asociado con SFA es de 8,321 millones de dólares por año, costo que es 100 veces mayor que los fondos federales, destinados a desarrollar investigación necesaria para detección temprana, y/o estrategias de prevención de SFA. Solamente el retraso mental relacionado con SFA, representa tanto como el 11% del costo anual destinado para todos los pacientes mentalmente retardados, internos en instituciones (55).

Mujeres que abusan de las drogas y alcohol requieren más que el simple consejo y soporte proveído en la mayoría de los programas de intervención temprana o de desarrollo de niños, ellas necesitan tratamiento contra el uso de drogas. Una posibilidad es la creación de una clínica especializada de tratamiento integral, como es propuesta por Zuckerman y colaboradores. Ellos muestran la utilidad de un programa que incluya cuidado pediátrico, servicios de desarrollo del niño, y tratamiento de drogas, mediante la "Clínica de Cuidados Primarios Pediátricos". Por la manera en que distribuyen los servicios, se logra un sistema no-estigmatizante, menos fragmentado, y que es más fácilmente utilizable por las madres con niños pequeños. Se basa en el desarrollo de una apropiada estimulación que es presentada a las madres tanto en modelos como verbalmente, con la finalidad de ayudarles a soportar el desarrollo del niño. Se busca reforzar la imagen propia de las madres para identificar y agradecer las interacciones positivas con sus niños. Las experiencias de estos autores muestran que las madres tienen mayores probabilidades de completar el tratamiento contra el uso de drogas, si ellas creen que es parte fundamental de su esfuerzo para cuidar a sus niños. Por su parte los niños tienen mejor oportunidad para recobrase de los efectos de la exposición prenatal a las drogas, cuando el servicio de desarrollo infantil esta combinado con el tratamiento contra las drogas en un contexto familiar (84).

A pesar del progreso considerable que se ha hecho, hay todavía huecos importante en la literatura. La cantidad mínima de alcohol que produce efectos dañinos al feto todavía es un punto mayor de cuestionamiento. La cantidad, duración, y tiempo de exposición del alcohol son variables importantes que influyen el tipo y severidad del daño. Por ejemplo, el daño al SNC puede ocurrir a niveles más bajos de exposición alcohólica que los requeridos para producir totalmente el síndrome, la incidencia de SFA puede representar solo la punta del iceberg en términos del número total de niños con algún daño producto del alcohol. Mientras que el SFA completo, parece ser inducido únicamente en niños de madres alcohólicas, otros efectos han sido reportados como resultado de un consumo más moderado de alcohol. Reducción del peso al nacer ha sido reportado como resultado de una ingesta de 2 tragos al día (66). Por lo anterior, exclusivamente la información puede no ser suficiente motivación para producir una detención en la ingesta de la bebida alcohólica. Las estrategias de los programas prenatales deben

incluir aspectos diferentes para bebedoras crónicas y bebedoras sociales. Sin minimizar la importancia del beber cantidades pequeñas durante el embarazo.

APROXIMACIONES DIAGNOSTICAS ACTUALES

Así como mucha investigación se ha conducido hacia el buscar la dosis de seguridad para no producir SFA, también mucha investigación se ha dirigido hacia diseñar pruebas diagnósticas durante el embarazo para productos con SFA o EFA, máxime si la madre pertenece a un grupo de alto riesgo:

1.- PATRONES SOCIALES.- En una muestra de mujeres de Atlanta, aquellas que continuaron bebiendo durante su embarazo se diferenciaron en varios parámetros sociales de las que suspendieron el uso de alcohol. Estos parámetros incluyen el comportamiento de ingesta de bebidas alcohólicas de sus familias, la edad de la madre al inicio de la bebida, la tolerancia al alcohol reportada por sí mismo y, enfermedades previas relacionadas con el etanol. Aunque otras diferencias existieron, estas 4 variables fueron capaces de predecir en un 70% a las madres quienes habían detenido el uso y en un 81% a aquellas que todavía seguían bebiendo. Sin embargo, la utilidad de estas aproximaciones predictivas es limitada, ya que en esta muestras la mayoría eran mujeres de raza negra, solteras. Esto limita la generalización de los procedimientos discriminatorios entre grupos que usan continuamente etanol. Métodos más reales son necesarios para identificar a las mujeres que presentan una característica de consumo de alcohol durante el embarazo, para poder establecer un método que pudiera resultar en una reducción en la incidencia de SFA y EFA a través de intervenciones clínicas de seguimiento.

2.- PRUEBAS PRONOSTICAS.- La primera se centra sobre la cantidad de zinc sérico transplacentario. Como se mencionó en el apartado I.3, la deficiencia de zinc es un factor importante para producir efectos teratogénicos, así una disminución de la cantidad de zinc sérico materno y transplacentario podría sugerir la posibilidad de SFA, sin embargo, la literatura a este respecto es contradictoria (96).

Una reciente línea de investigación, es desarrollada hacia pruebas pronósticas que pueden ser usadas para determinar durante el período prenatal si la exposición de un feto al etanol se manifestara en FAS o EFA. Se han encontrado que los niveles séricos maternos de alfa-feto-proteína, lactógeno placentario humano y glicoproteína específica Beta-1 del embarazo, pueden servir como un predictor útil de la ocurrencia de SFA. Mujeres que dan a luz a niños con SFA tuvieron niveles bajos de alfa feto-proteína y glicoproteína Beta-1 específica del embarazo y niveles normales de lactógeno placentario humano. Un bajo nivel de Alfa-feto-proteína pudiera predecir FAS con un 59% de certeza. Bajos niveles de Beta-1

glicoproteína puede predecir con un 56% de certeza (97).

Si durante las pruebas prenatales de mujeres embarazadas de alto riesgo, los niveles de Alfa-feto-proteína y Beta-1 glicoproteína fueran bajos o disminuyeran por un tiempo, la cesárea del infante pudiera ser efectuado al punto de la maduración pulmonar fetal. En apoyo a esto, futura investigación sobre la identificación de grupos de alto riesgo de bebedoras embarazadas, para la intervención clínica es enfatizada. La intervención llevara hacia la abstinencia y si esto no es posible se sugiere remover al niño tan pronto como sea posible, de un medio ambiente intrauterino que causa retraso del crecimiento y agresión fetal.

Estas son las únicas soluciones disponibles en el presente.

I.4.- ALCOHOLISMO CRONICO Y CANCER DE LA CAVIDAD ORAL

El cáncer de la cavidad oral ocupa, el sexto sitio mundial de los cánceres para ambos sexos, (4° para hombres y 8° para mujeres) (98). Sin embargo muestra marcadas diferencias en su ocurrencia dependientes de zonas geográficas (99), es muy común en el sureste de Asia donde más de 100,000 casos nuevos son reportados anualmente, en la India el cáncer oral ocupa el primer sitio entre las neoplasias del sexo masculino (12% de todos los cánceres) y el tercero entre las mujeres (8%) (99). En países occidentales, los cánceres de la cavidad oral, farínge, larínge y esófago constituyen entre el 2 al 15% de toda la incidencia de cáncer (100). Las más altas incidencias mundiales de cáncer de la boca son encontradas en Bas-Rhin, Francia (13.5 por 100 000); Poona (8.4) y Madras (8.1) en la India; Sao Paulo, Brasil (8.0) y Doubs, Francia (8.0) (98).

En las últimas décadas se ha acumulado gran cantidad de evidencia epidemiológica que muestra una fuerte asociación entre ingerir bebidas alcohólicas en exceso y una incidencia incrementada de carcinoma de varios sitios: hepatocelular, (98), páncreas, cardias gástrico, colon e hígado (101), y de especial interés para el presente apartado, orofarínge, bucal, farínge, larínge y esófago.

Ya desde la década de los '50s se observó una alta incidencia de cáncer oral asociadas a grupos de personas que tienen un alto consumo de alcohol: grupos de alcohólicos de Noruega, Canadá y Massachusetts, E.E.U.U.; veteranos de guerra alcohólicos de los Estados Unidos; médicos japoneses y en trabajadores de cervecerías Danesas (98). Recíprocamente, estudios del mismo diseño relacionado a grupos conocidos de ser abstemios, adventistas del séptimo día y mormones, muestran resultados del mismo significado, los cánceres enumerados anteriormente son menos frecuentes que en la población normal (102). Para estudiar si es que esta relación pudiera ser

confirmada por un estudio epidemiológico apropiado, Jensen revisó trabajadores de cervecerías danesa entre 1939 a 1963. El obtuvo un cohorte de 14,313 personas quienes habían sido empleados en algún tiempo de su vida, en la elaboración de cerveza. Estas personas recibieron un promedio de 6 pintas (2 litros) de cerveza gratis por día, un consumo estimado 4 veces mayor a la población masculina general en Dinamarca. Jensen encontró un aumento de muertes producto de enfermedades del tracto gastrointestinal y cánceres, principalmente del esófago y larínge, y en menor numero, cáncer de hígado (103). De tal manera que en 1964 la Organización Mundial para la Salud concluyó que existía una asociación entre el exceso de beber alcohol y aumento en el riesgo de padecer cáncer de la boca, larínge y esófago (98)

El incremento en el riesgo de cáncer oral ha sido identificado y asociado con el consumo de alcohol independientemente de la localización geográfica y/o de los hábitos de consumo (98), como lo muestran los estudios caso-control. Se ha identificado como factor de riesgo el consumo de bebidas alcohólicas en diferentes países, de tal modo que a la fecha se considera al etanol, junto con el tabaco, como el carcinógeno mas común del mundo para el tracto digestivo alto (100). La tasa de muertes esperadas por cáncer del tracto digestivo alto y del tracto respiratorio alto en alcohólicos y bebedores fuertes fue de 2.8 a 7.2 en 1979 (104). En varios países de América se ha confirmado esta asociación de aumento de cáncer oral en grupos de alcohólicos: Uruguay se incrementó 11.6 veces el riesgo relativo de desarrollar carcinoma epidermoide de lengua (105); en los EEUU el aumento en el riesgo es de 7.14 (106); en Colombia es 9.9 veces el incremento (107); en Brasil aumenta 9.7 el riesgo para cáncer de lengua y 8.7 para el cáncer de boca (108).

En el norte y noroeste de Italia se reportó que entre sujetos de sexo masculino el efecto de las bebidas alcohólicas como factor de riesgo para carcinoma epidermoide es evidente solamente cuando el consumo de etanol diario esta en el promedio de 120 o más gr, esto corresponde a una ingesta diaria aproximada de 1.2 litros de vino, 3 litros de cerveza, 800 ml. de aperitivos ó 300 ml. de licores, calculándose un riesgo para cáncer de la cavidad oral y/o cáncer orofaríngeo atribuible a el alcohol del 23% para hombre y 34% para mujeres (100; 109; 110). Aunque en otro estudio en Italia el efecto de incrementar el riesgo de padecer cáncer emerge en sujetos que beben 84 o más tragos a la semana (111).

Otros países europeos donde se identificó la misma asociación son Hungría (112), y Polonia (113). En la India se ha relacionado con carcinoma de piso de boca y 2/3 anteriores de lengua (99).

Existe interés por saber si hay diferencias en el riesgo relativo de padecer cáncer oral en relación al tipo de bebida

embriagante de preferencia, ya que entonces pudiera sugerirse, que ciertos ingredientes independientes al etanol, contribuyen a la génesis del cáncer oral, o que algunas otras pudieran contener componentes protectores contra el cáncer. El reporte de Franceschi y colaboradores (110) muestra que el vino ejerce un mayor efecto comparado con cerveza y licores fuertes, aunque hay que considerar que el vino es por mucho la bebida predominante consumida en Italia. Estos resultados concuerdan con los de Barra et al donde se le asigna un fuerte rol al vino en la inducción de cánceres de la cavidad oral, farínge y esófago en una población cuyo consumo fuerte de alcohol deriva principalmente del vino (111). De manera semejante fue propuesto para bebedores fuertes de whisky un alto riesgo relativo de cáncer oral. Sin embargo este reporte falló para encontrar alcohólicos entre la población que no bebe whisky (114). En Colombia el aguardiente es la bebida más utilizada y evidentemente relacionada con el incremento de cáncer (107), o el caso de la "cachaca" bebida fuerte producto de la destilación del azúcar de caña que se consume en el Brasil (108); en la India entre los estratos socioeconómicos bajos se involucra dos tipos de bebida: arrack y toddy. El primero de ellos contienen grandes concentraciones de alcohol (50-70%) además de carbón, hidróxido de amonio y varias especies (99).

En un estudio realizado en 18 ciudades de los Estados Unidos se concluye que no hay diferencia en el incremento de riesgo en relación a beber whisky, vino, o cerveza (106). En Uruguay tampoco se identificaron diferencias entre bebedores de vino y bebidas fuertes (105). En países como Estados Unidos, donde no existe una fuerte predominancia geográfica-cultural-social-regional, no existe un patrón uniforme de bebidas exclusivas, esto es, la mayoría de los bebedores consuetudinarios beben más de un tipo de bebida, lo que dificulta enormemente la interpretación de algún efecto de bebidas específicas (106).

Por lo anterior parece ser que la bebida alcohólica mas frecuentemente usada en cada una de las áreas geográficas emerge como el más importante determinante de tumores del tracto digestivo alto. Esto sugiere que los diferentes tipos de bebidas alcohólicas son carcinogénicas y que las diferencias en el riesgo estimado de cada uno de los estudios individuales, es parcial o totalmente debida a los diferentes niveles y/o patrones de la ingesta correlacionados con aspectos socio-culturales de las diferentes poblaciones. Estas diferencias etno-geográficas hacen que sea muy difícil el proponer que alguna bebida en especial produzca mayor riesgo para el cáncer oral. A la fecha la conclusión que se pudo obtener en base a estos datos es que el principal carcinógeno en las bebidas alcohólicas es el etanol per se.

MECANISMOS DE ACCION.

A pesar de todo el peso de los datos epidemiológicos existentes, estos análisis no muestran si es que el etanol actúa directa o indirectamente como un agente carcinogénico. No existe, a la fecha, evidencia experimental de modelos animales que soporten el hecho de que el etanol es un carcinógeno por si mismo. La base experimental que justifique el incremento del riesgo de cáncer asociado a ingesta de alcohol no es clara. Parece ser que el etanol en si mismo no es un carcinógeno, entonces los efectos del etanol deben ser explicados en términos de que él modifica las acciones de otros agentes causales. Así se han propuesto los siguientes mecanismos que pueden estar involucrados en la carcinogénesis mediada por alcohol:

1) inducción de enzimas microsomales las cuales activan procarcinógenos; 2) efectos sobre el metabolismo del DNA y sobre la reparación de DNA de alquilación; 3) su asociación con el virus de la hepatitis B; 4) alteraciones de respuestas inmunes; 5) efectos locales relacionados con el contacto directo del etanol (daño y regeneración tisular); 6) efectos carcinogénicos de compuestos no alcohólicos de bebidas embriagantes; 7) el impacto del desbalance alimentario; 8) alterando el metabolismo y/o distribución de carcinógenos; y 9) modificando los receptores del factor de crecimiento epidérmico. El papel relativo individual de cada uno de estos factores no ha sido bien establecido, sin embargo un papel significativo de varios de estos mecanismos es sugestivo por la incuestionable asociación estadística entre abuso de etanol e incremento en la incidencia de cáncer. Es indudable que puede (el etanol) incrementar la susceptibilidad de varios tejidos para carcinógenos químicos (101).

1).- INDUCCION DEL SISTEMA DE BIOTRANSFORMACION MICROSOMAL CITOCROMO P-450.

El hecho que se han establecido asociación entre consumo de alcohol y cánceres en sitios donde no existe contacto con el etanol, sugiere que debe haber otros mecanismos o mecanismos adicionales a los efectos citotóxicos directos del etanol. Por otra parte se ha descrito la existencia de un sistema microsomal oxidante de etanol (MEOS), que requiere NADPH y O₂ y que es relativamente insensible a la inhibición por catalasa. Así, una posible explicación para esta habilidad del etanol de actuar como cocarcinógeno en sitios remotos y en sitios de contacto, se relaciona con su capacidad de inducir al citocromo p-450 microsomal dependiente del sistema de biotransformación. De esta manera reactivos intermedios altamente electrofílicos son formados después de la activación metabólica y estos reaccionan con macromoléculas críticas tales como DNA, RNA y proteínas (101).

Posterior al consumo crónico de etanol hay un significativo incremento en la actividad MEOS la cual se asocia con un aumento de varios constituyentes del retículo endoplásmico liso tales como

fosfolípidos, citocromo p-450 reductasa, y citocromo p-450, enzimas microsomales detoxificantes de drogas. Esta estimulación también se aplica a aquéllas enzimas que convierten substratos exógenos en compuestos tóxicos incluyendo carcinógenos (101). El incremento del citocromo p-450 está asociado con la aparición de una forma distinta de esta proteína, que es más activa para la oxidación del alcohol. La específica forma del citocromo p-450 inducida por el etanol, activa varios carcinógenos, teniendo una afinidad especial para la dimetilnitrosamina. La presencia de esta forma de citocromo p450 inducida por el etanol fue identificada en hamsteres, primates, conejos y ratas. Elevados niveles de citocromo p-450 y actividades enzimáticas microsomales han sido reportadas también en el esófago y en el intestino delgado proximal humano (101).

Además de estos factores, otros pueden ser de importancia para la actividad carcinogénica del etanol. En ratas, la actividad de la hidroxilasa microsomal benzopireno después de la administración de etanol está significativamente incrementada en el hígado y en la mucosa intestinal alta. Se concluyó en 1979 que la incidencia incrementada de cáncer observada entre alcohólicos puede ser producida, al menos parcialmente, por la capacidad elevada de estos sujetos de activar procarcinógenos en el hígado, pulmón, esófago e intestino (101; 104).

En el caso de abuso del alcohol y carcinoma de hígado se relacionan tanto el citocromo p450 como factores de dieta, ya que se sabe que el etanol inhibe el citocromo p450 II EI, el cual está activo en el metabolismo de n-nitrosamina, tetracloruro de carbono, anilina y azoxymetano, por lo que el metabolismo xenobiótico es inhibido por el etanol. Sin embargo la presencia del citocromo p-450 II EI, no ha sido investigada en mucosa de cavidad oral (115). El consumo crónico de etanol puede incrementar la activación metabólica microsomal oral de carcinógenos tales como benzo(a)pireno. Sin embargo el etanol no produce daño directo sobre el DNA en la mucosa oral (115), por lo que su relación en la génesis del cáncer hepático puede ser justificable, pero su rol en cáncer de cavidad oral a la fecha es discutible (116).

2) EFECTOS DEL ETANOL Y SU METABOLISMO SOBRE EL METABOLISMO DEL DNA.

Hay dos efectos del etanol sobre el metabolismo del DNA que pueden estar asociados con actividad cocarcinogénica: intercambio de cromátides y reparación de DNA. Linfocitos de sangre periférica de alcohólicos presentan un aumento de aberraciones cromosomales; y por otra parte puede estar inhibida la capacidad celular de reparar daño del DNA inducido por carcinógenos (101, 116).

3) PAPEL DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (HBV) Y CIRROSIS.

Se ha sugerido que la hepatitis B viral tiene una mayor incidencia en alcohólicos que en poblaciones no-alcohólicas, y por lo

anterior pudiera contribuir a la incidencia incrementada de carcinoma hepatocelular. El promedio de edad en pacientes con carcinoma hepatocelular quienes son positivos a anticuerpos contra VHB y ademas bebedores, es 9 años mas joven que los no-bebedores (101).

4) INMUNOSUPRESION.

Una inmunosupresión asociada a la ingesta de etanol ha sido considerada como un factor posible contribuyente a incrementar el riesgo de cáncer (101).

Evidencia clínica sugiere que el alcoholismo predispone a la infección e incrementa su severidad, la clara implicación es que el alcohol interfiere con los mecanismos de inmunidad normal del huésped. Se ha descrito granulocitopenia como una complicación del alcoholismo en 4% a 8% de alcohólicos hospitalizados. Parece ser que la disminución en la producción de polimorfonucleares es la base de la granulocitopenia. Este decremento se observa por inhibición de producción de actividad estimulante de colonias de linfocitos T, más que por un efecto tóxico directo del alcohol sobre precursores mieloides. Por otra parte se reporta una disminución de la adherencia, que conduce a demarginación e impide el movimiento celular para salir del compartimiento vascular.

La alta frecuencia de tumores en alcohólicos implica una función disminuida de vigilancia tumoral de los linfocitos. Cánceres de cabeza y cuello generalmente asociados a virus de Epstein-Barr en las células tumorales es 6 veces más frecuente en alcohólicos que lo encontrado en la población general. Por otra parte se ha reportado que la incubación de linfocitos normales en alcohol suprime su transformación blástica a varios mitógenos. Experiencia clínica confirma que el numero de linfocitos T circulantes de pacientes alcohólicos esta reducido, así como su habilidad para sufrir transformación blástica ante estimulación mitogénica (117).

Hay evidencia convincente in vitro e in vivo que la exposición crónica al etanol deprime ambas cosas: el desarrollo y la expresión de la inmunidad celular. El impacto parece ser menos pronunciado que los efectos de glucocorticoides sobre la inmunidad mediada celular. La inmunidad antiviral utiliza células NK y anticuerpos dirigidos hacia citotoxicidad celular, ambos son adversamente afectados por el alcohol. Finalmente, defectos en estas funciones inmunes citotóxicas pueden contribuir a la alta incidencia de cánceres de cabeza y cuello en alcohólicos asociados a una activación de la expresión de los virus Epstein-Barr latentes (117). Otras drogas citotóxicas que suprimen funciones inmunes, están claramente asociadas con un riesgo incrementado de cáncer, es posible suponer que una prolongada exposición a una inmunosupresión inducida por etanol puede ser un cofactor en la promoción del cáncer (116).

5) EFECTOS LOCALES RELACIONADOS CON EL CONTACTO DIRECTO DEL ETANOL.

El alcohol puede actuar como un cocarcinógeno através de su efecto solvente que incrementa la difusión de algunas sustancias carcinogénicas, ya que actúa como un rompedor de barreras, elevando la permeabilidad de los iones H⁺. Tal actividad puede exponer las células subyacentes a sustancias carcinogénicas (101; 104).

Los mecanismos por medio del cual el alcohol y tabaco interactúan para incrementar la afinidad por el cáncer oral no es claro, pero se ha sugerido que el etanol es capaz de inhibir el primer paso hepático de aclaramiento para nitrosaminas tabaco-específicas tal como la nitrosornicotina (NNN) el cual es carcinógeno. Subsecuentemente, la activación de estos carcinógenos es elevada seguida de hidroxilación por las enzimas inducidas por el etanol. Cuando el tabaco es extraído de saliva, grandes cantidades de NNN son obtenidas, más que las reportadas para cualquier nitrosamina medioambiental, las cantidades son 1000 veces el nivel encontrados en humo de cigarrillo sin filtro. La sinergia entre alcohol y tabaco pudiera reflejar un aumento en la permeabilidad producto del etanol (118).

Etanol al 5% causa un significativo incremento en la penetración de NNN en la mucosa bucal. Este efecto puede tener directa relevancia a el concepto de áreas de alto riesgo en la cavidad oral los cuales muestran una susceptibilidad incrementada para el desarrollo de lesiones premalignas y carcinoma. Tales regiones son: piso de boca, región retromolar, borde lateral y cara ventral de la lengua, todos poseen un delgado epitelio no-queratinizado. Estos son los sitios donde se han reportado la gran mayoría de carcinomas epidermoides en poblaciones bebedoras fuertes y fumadoras. El riesgo relativo para desarrollar cáncer oral en bebedores de whisky (10 ó más copas por día), el whisky tiene concentración de 50% de etanol, fue de 7.3; mientras que para la cerveza o bebedores de vino (los cuales son cercanos a 5% de etanol), bebiendo la misma cantidad de alcohol fue 20.4. A diferencia de bebidas alcohólicas, los enjuagues bucales son rara vez deglutidos. Esto sugiere que el alcohol puede ejercer un efecto tópico, por medio del cual carcinógenos presentes en la cavidad oral son acarreados dentro de tejidos subyacentes. El efecto de etanol al 50% sería como un fijador, estabilizando muchos de los componentes y tendiendo a disminuir la permeabilidad. Sin embargo etanol al 5% será capaz de facilitar la penetración de compuestos conteniendo lípidos. Esta solución, que carece de actividad fijadora apreciable, actuará como un excelente vehículo para componentes tales como el carcinógeno NNN (118).

6) COMPUESTOS ASOCIADOS A LAS BEBIDAS ALCOHOLICAS.

Además de los efectos locales del etanol per se, algunos componentes no-alcohólicos de las bebidas embriagantes parecen

tener un papel etiológico en el desarrollo del cáncer. Una variedad de carcinógenos tales como hidrocarburos policíclicos (fenantrenos, fluorantrenos, bencentracenos, benzopirenos, criseína, nitrosaminas) se han identificado en bebidas alcohólicas, además de fibras de asbesto (derivados de los filtros) que han sido detectadas en cerveza, vino, sherry y vermouth (101; 116).

Algunas áreas del Africa central se caracterizan por una alta incidencia de cáncer esofágico. En estas regiones (este de Zambia) la población ingiere una bebida alcohólica destilada del maíz (kachasu) la cual contiene nitrosaminas (104, 116), hecho que también se piensa que ocurre en algunas áreas de China (116).

7) DEFICIENCIAS EN LA DIETA Y ABUSO DEL ALCOHOL.

Las bebidas alcohólicas carecen de nutrientes esenciales y por lo tanto, son comunes las deficiencias nutricionales en este tipo de población. El etanol puede cambiar la reactividad de los tejidos por efectos tóxicos producto de malnutrición y/o por cirrosis hepática concomitante, estando su metabolismo mineral generalmente desbalanceado (104).

A).- Deficiencia de Hierro y zinc.- La alta prevalencia de deficiencia de hierro entre alcohólicos puede ser particularmente relevante en los cánceres de esófago, por ejemplo en mujeres con síndrome de Plummer-Vinson.

B).- Deficiencia de vitamina A.- Entre las deficiencias de dieta asociadas con el abuso crónico de etanol, la carencia de retinoides juega un papel preponderante ya que la depleción de vitamina A favorece la carcinogénesis en varios tejidos. Se ha demostrado que la combinación de consumo de etanol y deficiencia de vitamina A interactúan sinérgicamente produciendo un incremento de la incidencia de metaplasia escamosa de la tráquea. Es concebible que esta potenciación pueda predisponer al epitelio de la tráquea a desarrollar neoplasias ante la presencia de carcinogénicos. Por el contrario, tratamiento de animales con vitamina A o sus derivados, en altas dosis, protege contra la inducción de tumores del tracto respiratorio, también un suplemento adecuado de retinoides eleva la diferenciación epitelial previniendo la inducción química de tumores en animales y, en algunas ocasiones, inhibe el crecimiento de tumores establecidos. Carotenoides pueden también ejercer efectos protectivos.

La vitamina A plasmática así como los niveles de proteínas ligadas a retinol están disminuidas en pacientes con cirrosis alcohólica. La razón para la disminución hepática de vitamina A de los alcohólicos, aún en la presencia de niveles adecuados de alimentación, no es conocida. Esta depleción hepática es producida en parte por aumentar el catabolismo y en parte por la movilización de vitamina A del hígado a tejidos periféricos donde el contenido

de vitamina A, entonces, se incrementa. Estos efectos pueden ser exacerbados cuando severa depleción de vitamina A es superimpuesta al consumo crónico de etanol. Bajo estas condiciones el almacenaje de vitamina A en el hígado es deprimido a un nivel que precluye significativamente movilización; como resultado habrá una carencia general de vitamina A en el hígado así como en tejidos no-hepáticos (101). Clínicamente se ha observado que los pacientes con cáncer oral presentan bajos niveles plasmáticos de vitamina A (99).

C).- Como se mencionó en párrafos anteriores, se ha sugerido que el consumo de grandes cantidades de alcohol en la dieta predispone a un aumento de cáncer esofágico. Otro posible mecanismo que justifique esto es la deficiencia de riboflavina que presentan sujetos, cuya dieta se basa principalmente en el consumo de maíz. La característica que el incremento en el riesgo de padecer cáncer, asociado a ingesta de dietas ricas en maíz sea relevante únicamente en bebedores fuertes, abre nuevas expectativas. La ingesta consuetudinaria de bebidas alcohólicas es generalmente acompañada por deficiencias de niacina, triptofano y riboflavina y por un incremento en los requerimientos de micronutrientes causados por altos niveles de oxidación del etanol. El maíz aparentemente juega un papel importante en el metabolismo de la leucina ya que esta impide el estado redox, disminuyendo la niacina y disminuyendo la riboflavina (110). Estas observaciones puedan justificar el extraordinario incremento de cáncer esofágico encontrado en Africa, varias partes de EEUU y el noreste de Italia entre individuos con bajos niveles nutricionales quienes consumen grandes cantidades de maíz y bebidas alcohólicas (110). En nuestro país se puede especular si existe este fenómeno ya que grandes poblaciones rurales y urbanas basan principalmente su fuente de alimentación en derivados del maíz y en donde presumiblemente se consumen grandes cantidades de alcohol, sin embargo no existen, en nuestro conocimiento, ningún grupo de investigación que se encuentre enfocado a la resolución de esta interrogante.

Por otra parte existe, aparentemente, un mecanismo protector de las frutas, que fue confirmado en el reporte de Oreggia y colaboradores ya que encuentran que el riesgo relativo de padecer cáncer de lengua se incremento 5 veces en poblaciones que muestran una disminución en el consumo de vegetales (105). En el mismo sentido son los resultados de Franco y colaboradores en Brasil donde muestra una significativa reducción en el riesgo de padecer cáncer asociado con el frecuente consumo de comida rica en carotenos (zanahorias, calabaza, papaya) y frutas cítricas (108). Se ha sugerido que las vitaminas A y C y carotenoides pueden ser protectores contra cánceres epiteliales, se ha reportado una disminución de padecer cáncer de cavidad oral con ingestas altas de vitamina A y C, dichas vitaminas exhibieron una relación dosis-respuesta con los riesgos para el consumo de tabaco y alcohol.

8) MECANISMOS DE COCARCINOGENESIS INDUCIDA POR EL ETANOL.

Estudios actuales indican que el etanol y sus congéneres pueden actuar como promotores de tumores de acuerdo a la elevación de los efectos de carcinógenos iniciadores desde el medio ambiente. Mientras que una evidencia significativa muestra que el etanol no es, per se, carcinogénico, es generalmente aceptado que el etanol es un cocarcinógeno que puede elevar el potencial carcinogénico de otros compuestos tales como: benzo(a)pirenos, cloruro de vinilo, nitrosaminas, methylbenzyl nitrosaminas, diethylnitrosamina, nitrosopyrolidina, nitrosornicotina (116).

Un cocarcinógeno puede actuar en uno de varios estadios de carcinogénesis. El etanol puede indirectamente afectar la iniciación al modificar los tejidos susceptibles de iniciar los efectos de un carcinógeno, ya sea por incrementar la permeabilidad de las membranas celulares o por incrementar la concentración efectiva intracelular del carcinógeno. Además el etanol puede potenciar los efectos carcinogénicos de otros químicos. Por ejemplo, el etanol puede afectar la activación o detoxificación de un agente iniciador. Alternativamente, el etanol puede actuar como un promotor clásico de un estadio de postiniciación o estadios de carcinogénesis.

Ha sido reportado que el etanol eleva o inhibe las enzimas p-450 citocrómicas microsomales que están involucradas en la activación metabólica de carcinógenos (vide supra), afectando la toxicidad y mutagenicidad de tales químicos, este aparente efecto dual depende del tiempo en que el etanol sea administrado. El pretratamiento con etanol eleva el metabolismo de una variedad de drogas y carcinógenos como se refleja en la potenciación de la toxicidad de un número de hepatotoxinas. De tal manera, el consumo previo de etanol incrementa enzimas que metabolizan varios químicos incluyendo toxinas, drogas y carcinógenos. Por otra parte, el tratamiento simultáneo con etanol inhibe competitivamente el metabolismo de químicos causando un decremento en su toxicidad y mutagenicidad. Por lo tanto estos estudios soportan la conclusión que cuando el etanol es administrado durante la iniciación de un carcinógeno, el tiene un efecto inhibitorio sobre el desarrollo del tumor (116).

ALCOHOL Y PROMOCION TUMORAL.

El etanol puede jugar un papel en la promoción de carcinogénesis en diferentes maneras.

Los agentes promotores: primero: requieren múltiple exposición, segundo: son activos solamente por arriba de dosis umbrales; tercero: al menos algunos tienen efectos que son reversibles. Por lo que las características de la carcinogénesis relacionada al

etanol sugieren que el etanol es un promotor, posterior al proceso de iniciación por los carcinógenos. Además, se ha demostrado en modelos animales y corroborados en humanos que el consumo de etanol reduce el período de latencia entre la exposición a un carcinógeno y la aparición de un tumor (116).

Los efectos promocionales del etanol pudiera quitar peso a cualesquiera de sus efectos inhibitorios ya que es más probable una exposición discontinua ocasional a carcinógenos medioambientales, que una exposición simultánea (carcinógeno-etanol).

Por lo tanto un relativo límite de seguridad a la duración y cantidad de bebidas puede ser determinado el cual puede minimizar la contribución del etanol a la carcinogénesis. Una vez que estos límites sean establecidos se pudiera encaminar hacia el diseño de estrategias nacionales y mundial que pudieran ser adoptadas para la población bebedora en general.

9) EL PAPEL DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO.

El Factor de crecimiento epidérmico (FCE) aumenta la proliferación y diferenciación de los queratinocitos y de células epiteliales, aparentemente por medio de su interacción con su receptor de superficie, se ha demostrado que puede existir una alteración en la calidad de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (RFCE) en donde una patológica estimulación de la proliferación celular y/o alta tasa de RFCE pudiera estar relacionada con crecimiento tumoral. Para tratar de demostrar si existe un aumento en la expresividad de RFCE relacionado con carcinoma epidermoide, ca-alcohol/tabaquismo, y alcohol/tabaquismo, Bergler y colaboradores utilizando sujetos que presentaban carcinoma epidermoide con antecedentes de tabaquismo y alcoholismo, al compararlos con sujetos alcohólicos y fumadores inveterados pero libres de tumor y con sujetos libres de tumor sin hábito de tabaquismo y siendo abstemios, demostraron una fuerte tinción positiva para RFCE en grupos de pacientes con carcinoma epidermoide de cavidad oral que son bebedores fuertes sugeriendo un incremento de receptores de factor de crecimiento epidérmico.

La misma imagen se mostró en el grupo de bebedores fuertes y fumadores inveterados. Por el contrario la mucosa oral de sujetos libres de tumor y que no son fumadores o bebedores no muestran afinidad tintorial. Sugiriéndose entonces que el incremento en la expresión de la mucosa oral del grupo alcohólico libre de tumor es inducida por la inflamación crónica producto del alcohol y la nicotina. El incremento en el número de RFCE en la mucosa de alcohólicos que son fumadores se sugiere como una condición para la transformación maligna (119).

ALCOHOL, TABACO Y CANCER ORAL.

Aunque los efectos por separado del alcohol y tabaco son difíciles de evaluar ya que los bebedores fuertes tienden a ser fumadores fuertes y viceversa, parece ser que el etanol trabaja como un cocarcinógeno para el tabaco. El alcohol y tabaco juegan un papel sinérgico en la carcinogénesis en la orofaríngea, laríngea y esófago. En los países occidentales hay evidencia convincente que un gran riesgo atribuible puede ser adscrito a los hábitos comunes del tabaquismo y el consumo del alcohol (98). Generalmente el alcohol se considera un cocarcinógeno para el tabaco, la evidencia clínica muestra que cuando el etanol actúa de forma sinérgica con el tabaco se incrementa radicalmente el riesgo de padecer cáncer. Los fumadores y bebedores fuertes presentan un aumento en el riesgo relativo de desarrollar cáncer orofaríngeo que va desde 9.9 veces a 80.0 veces (dependiendo de la población estudiada) más que abstemios y no fumadores (100; 105; 107; 108; 110; 116), siendo significativamente más relacionados el área retromolar y piso de la boca (120). Se ha comprobado por otra parte que el alcohol por sí mismo produce poco efecto sobre el incremento de padecer cáncer en sujetos hombres o mujeres fumadores ligeros o que nunca han fumado (109), sin embargo en el reporte de Franco en Brasil, el beber alcohol fue una variable explicatoria para el riesgo de cáncer oral aún en individuos quienes fuman menos de una cajetilla diaria de cigarrillos (20 cigarrillos) (108).

El tabaco contiene hidrocarburos aromáticos polinucleares, aminas aromáticas, n-nitrosaminas y aldehídos los cuales se conoce son capaces de producir daño al DNA por lo tanto el alcohol actuaría como un promotor carcinógeno (101).

TABLA I
PAPEL DEL ETANOL EN PROMOCION DEL CANCER
(ESTUDIOS ANIMALES)

ESPECIE	AGENTE QUIMICO	TIPO TUMOR	INCIDENCIA
RATA	ETANOL Y METILBENZYLNITRO-SAMINA.	ESOFAGICO	INCREMENTADA
RATA	BRANDY COMERCIAL Y DIETIL NITROSAMINA O METYLFENIL-NITROSAMINA.	HEPATICO	SIN CAMBIO
RATA	ETANOL SIMULTANEO CON DIETILNITROSAMINA	HEPATICO Y ESOFAGICO	DISMINUIDO
RATA	ETANOL Y DIETILNITROSA-MINA.	PAPILOMA CARCINOMA EPIDERMIOIDE.	INCREMENTADA
RATON	DIMETILNITROSAMINA EN SOLUCION DE ETANOL.	CEREBRAL	INCREMENTADA
RATA	ETANOL SEGUIDO DE DIMETILNITROSAMINA.		SIN CAMBIO
RATON	DIMETILBENCENTRACENO APLI-CADO CON ETANOL CONCENTRADO	PIEL	INCREMENTADA DISMINUYE EL PERIODO DE LATENCIA
RATA	CLORURO DE VINILO CON 5% ETANOL.	ANGIOSARCOMA	INCREMENTADO DISMINUYE EL PERIODO DE LATENCIA.
RATON	BENZO (a) PIRENO APLICADO A LA MUCOSA BUCAL CON ETANOL AL 15%	ORAL	INCREMENTADO DISMINUYE EL PERIODO DE LATENCIA.
RATON	CONSUMO CRONICO DE ETANOL	ADENOCARCINOMA	DIMINUYE EL PERIODO DE LATENCIA.
RATA	ETANOL 1 SEMANA DESPUES DE LA INICIACION CON METILBENZILNITROSAMINA	ESOFAGICO	INCREMENTA LA INCIDENCIA DE TUMORES

TOMADO DE: Mufti SI, Darban HR, Watson RR. CRC Crit Rev Oncol Hematol. 1989; 9(3):243-261.

I.5.- EFECTOS DEL ALCOHOLISMO CRONICO EN LAS GLANDULAS SALIVALES.

Desde hace mas de 60 años es sabido que tanto la malnutrición primaria como el alcoholismo crónico produce efectos en las glándulas salivales. En 1934 Kenaway llama la atención hacia el agrandamiento parotídeo que presentaban individuos malnutridos de los cuales el 31% presentaban cirrosis hepática alcohólica, mientras que los cirróticos no-alcohólicos rara vez presentan este aumento de la glándula parótida (121 cf 122). A pesar de que este fenómeno es bien conocido, su etiología no ha sido establecida. Lo que si es claro es que el alcoholismo crónico produce cambios en la citoarquitectura y en la fisiología de las glándulas salivales, especialmente las parótidas, y que ésta alteración puede variar de un individuo a otro aún siendo alcohólico.

CARACTERISTICAS CLINICAS

Varios informes indican la existencia de un aumento crónico asintomático de las glándulas salivales parótidas, generalmente bilateral, y que en raras ocasiones se presentan en las glándulas submandibulares. La incidencia del agrandamiento parotídeo en pacientes con cirrosis hepática alcohólica va del 30 al 80% (122-125).

TABLA II

AUTOR	(AÑO)	PORCENTAJE DE PACIENTES CON CIRROSIS HEPATICA ALCOHOLICA QUE PRESENTAN AGRANDAMIENTO PAROTIDEO.
MAIER	1988	50%
BORSANYI	1962	30-80%
DUTTA	1989	47%
ABELSON	1976	61%.

A la palpación, la parótida es de consistencia normal o blanda e indolora. En algunas ocasiones cuando el crecimiento parotídeo es bilateral y simétrico, el espacio entre el esternocleidomastoideo y la rama mandibular se oblitera dando a la cara una apariencia trapezoidal y ocultando las orejas en una vista frontal (122). Recientemente estas características clínicas han sido cuestionadas ya que en una revisión de 28 autopsias de alcohólicos y cirróticos crónicos, solamente 2 presentaron agrandamientos glandulares. Estos autores en base a sus datos sugieren que el aumento de volúmen de la glándula parótida es producto de un sobrediagnóstico de los examinadores y no un real aumento de volúmen. Sin embargo

también es probable que la ausencia de este agrandamiento en los cadáveres de sujetos alcohólicos sea producto de la modificación de los contornos faciales que se producen con la muerte somática (126).

CAMBIOS FISIOLÓGICOS

Ha sido bien determinado que el alcohol produce varios efectos sobre la fisiología salival, cambios que generalmente van aparejados con variaciones en la sialoquímica. Con respecto al flujo salival la bibliografía muestra datos contradictorios ya que se han descrito tanto aumento en la cantidad de flujo, como disminución del mismo, estando esta acción dual en relación a la forma de ingesta/administración de etanol (aguda vs crónica), así como a su concentración. Se observa, sin embargo, una tendencia en general que durante la intoxicación aguda existe un aumento de flujo salival, mientras que el flujo de la saliva basal de un sujeto alcohólico crónico esta disminuido.

En el caso de ingesta aguda soluciones de etanol al 4.8%, 11.4%, 19.0%, y 47.5% en agua destilada fueron administradas a 3 hombres y 5 mujeres. Posteriormente la saliva fue colectada a intervalos de 30 segundos por un período de tiempo de 2 minutos. Todos los sujetos mostraron incrementos en su salivación directamente relacionados a las concentraciones de alcohol etílico (127). Por otra parte, la administración aguda de etanol al 32% en roedores produjo una taza de flujo reducida hasta un 84%, el pretratamiento con etanol abole esta acción aguda del etanol (128).

En pacientes con cirrosis alcohólica el promedio de flujo parotídeo basal y estimulado (mililitros por minuto por glándula) esta significativamente reducido, mas de un 50%, comparados con sujetos no-alcohólicos. Este fenómeno va acompañado de una disminución en las proteínas totales y secreción de amilasa por lo que sugiere una disminución en la formación de saliva parotídea a nivel acinar (124), este tipo de cambios también se han observado en pacientes con pancreatitis crónica alcohólica (123). Alcohólicos crónicos que además son fumadores inveterados presentan una disminución del flujo de la saliva parotídea y submandibular, siendo su excreción de proteínas de la saliva parotídea cercano a la mitad que los sujetos abstemios. Este fenómeno también fue observado en ratas etanolizadas (129; 130). Sin embargo Abelson reporta datos contradictorios con respecto a los anteriores, ya que los pacientes cirróticos alcohólicos estudiados por él mostraron una significativa elevación de la tasa de flujo, potasio, calcio, proteínas totales y amilasa. Los cambios en los electrolitos salivales, con potasio incrementado y una efectiva disminución de la excreción de sodio, sugiere que los niveles elevados de aldosterona comúnmente encontrados en los pacientes cirróticos afecta la secreción salival de manera semejante a aquellos pacien-

tes con hipertensión arterial (125). Mismos resultados fueron alcanzados por Scott y Berry utilizando ratas etanolizadas crónicamente al 35%. Este estudio señala una respuesta hipersecretoria de un 40% de incremento a los sialogogos, en las ratas expuesta al etanol. Las concentraciones de potasio fueron claramente incrementadas en las ratas alcoholizadas, sin embargo el sodio aparece sin cambios. De ahí que, el sodio sin cambio en el alto flujo de saliva de las ratas alcoholizadas sugiere que hay una hiperactividad de resorción ductal de sodio seguido a la exposición crónica de etanol (128).

El hecho de que ninguno de los alcohólicos, sin evidencia de daño hepático severo, estudiados por Scott, mostrara evidencia clínica de agrandamiento parotídeo, además de que su saliva basal, estaba elevada por un factor de 3.4 con significativa reducción en las concentraciones de potasio y proteínas totales, sugieren que una función hepática alterada puede tener una mayor influencia sobre el flujo salival que el alcoholismo crónico per se. Una explicación alternativa para los efectos del alcoholismo crónico en ausencia de cirrosis, puede ser el período corto de exposición al excesivo consumo de alcohol, ya que la cirrosis hepática es un evento, relativamente, posterior en la historia natural de alcoholismo crónico (131).

Otro factor importante a considerar son los efectos de hipnóticos, sedantes y drogas ansiolíticas usadas en el tratamiento del alcoholismo, particularmente clormetiazole y benzodiazepinas, las cuales la mayoría de ellas causan algún grado de supresión salival. Sin embargo el hecho mismo de que la respuesta de la saliva basal sea 3 veces mayor, recogida en los grupos de pacientes alcohólicos no-cirróticos, sugiere que el alcoholismo crónico aún en la ausencia de cirrosis causa un significativo disturbio exócrino (131)

Estos cambios en el flujo salival pueden ser influenciados por estimulación visual de las bebidas embriagantes ya que los resultados de Martin sugieren que cuando existe una obstrucción visual de las bebidas se produce una consistente y altamente significativa disminución en la secreción salival de los sujetos comparadas con las respuestas sin obstrucción visual. La presentación de las bebidas alcohólicas parecen jugar también un papel importante ya que en este mismo estudio, aunque la muestra fue pequeña, los hombres salivaron ligeramente más que las mujeres en respuesta a etanol en agua, mientras que las mujeres salivaron más que los hombres en respuesta a etanol en vino. Posiblemente las mujeres fueron mas influenciadas por el color u otros atributos del vino mas que los hombres (127).

CAMBIOS EN LA SIALOQUIMICA

Ha sido ampliamente demostrado que la composición química de la saliva aparece alterada en relación a la ingesta de etanol. Una reducción de la concentración de bicarbonatos, alfa-amilasa, y sodio ha sido reportada en pacientes con pancreatitis crónica y cirrosis hepática alcohólica, mientras que la concentración de potasio estuvo incrementado (123; 124). El promedio de ph de la saliva parotídea es significativamente bajo en pacientes con cirrosis alcohólica en relación a sujetos alcohólicos no-cirróticos y no alcohólicos. La disminución de ph en la saliva parotídea de los pacientes cirróticos fue asociada con una marcada disminución en la concentración de bicarbonato salival (124). La elevación del calcio así como de la concentración de fosfatos en la saliva parotídea pueden elevar la tendencia para la formación de la placa dental, un problema parodontal frecuente en pacientes con cirrosis alcohólicos (124). Con respecto a la absorción y bombeo de iones en los conductos, se ha demostrado que existe una disminución en el potasio y en el sodio en la saliva basal de sujetos alcohólicos crónicos, siendo resultado de un aumento de reabsorción de sodio ductal (130).

MECANISMOS DE ACCION

El alcoholismo crónico es considerado como el responsable específico de la reducción de la secreción de saliva parotídea estimulada en pacientes con cirrosis alcohólica. Esta posibilidad es soportada por varias evidencias científicas. Primero, no disminuye la secreción de saliva parotídea estimulada en pacientes cirróticos no-alcohólicos; segunda una tendencia hacia la reducción en promedio de secreción de saliva parotídea estimulada fue observada en sujetos alcohólicos controles (no-cirróticos); tercero una reducción significativa en la secreción de saliva parótida estimulada ha sido previamente reportado en pacientes alcohólicos intoxicados; y cuarto una marcada reducción de secreción de saliva parotídea estimulada ha sido observada en ratas que ingirieron etanol al 32% por 12 semanas (124).

Existen varias hipótesis que abordan los probables mecanismos de acción del etanol en las glándulas salivales:

- 1) Se indica que los efectos tróficos de la ingesta de alcohol sobre las glándulas salivales es mediada a través de influencias del sistema nervioso central. Esta hipótesis señala que el alcohol actúa indirectamente vía el sistema nervioso central (centros autónomos), incrementando el tráfico de impulsos hacia las terminaciones nerviosas que alcanzan los órganos blanco (132; 133). Ratas a las que se les administró etanol crónicamente muestran un incremento en actividad enzimática que induce biosíntesis de neurotransmisores colinérgicos y adrenérgicos, así como en las concentraciones de norepinefrina endógena. De tal manera, el alcoholismo

crónico parece ejercer un efecto directo sobre centros parasimpáticos y simpáticos del sistema nervioso central resultando en un incremento de flujo de impulsos en los nervios periféricos de las glándulas salivales (134). En las glándulas parótidas y páncreas de ratas tratadas con alcohol al 35% durante 12 semanas, la acetilasa de colina y la norepinefrina esta incrementada mas del 30%. Después del tratamiento con alcohol disminuyó la sensibilidad a los agentes parasimpaticomiméticos, ya que las dosis umbrales necesarias para evocar una respuesta secretoria fueron 10 veces mas altas. Se puede concluir que la ingesta crónica de etanol en ratas produce hiperactividad de tono colinérgico y adrenérgico en las fibras secretorias. Por lo anterior en los órganos donde la inervación simpática tiene una importante función secretoria, niveles endógenos de norepinefrina están incrementados y subsensibilidad a neurotransmisores exógenos son encontrados (135,

2) a través de disfunción pancreática (133),

3) a través de efectos directos del etanol sobre las células parotídeas (133),

4) a través de la combinación de factores metabólicos o vasculares secundarios a alcoholismo y cirrosis, conjuntamente con cambios en la histología parotídea glandular (124),

5) en el caso de bebedores crónicos que además son fumadores inveterados, el consumo crónico de nicotina no influencia la tasa de flujo salival, pero disminuye la secreción salival de proteínas. Este hallazgo puede ser explicado por fatiga de las glándulas salivales causados por una estimulación crónica mediada por nicotina (129),

6) se ha sugerido que los niveles umbrales de estimulación de la secreción basal son bajos en los pacientes alcohólicos. Esto puede reflejar una población alta de receptores y una gran unión receptor-neurotransmisor en la superficie de las células secretorias las cuales pueden derivar de la fluidez de la membrana celular alterada y de estructuras lípidas, fenómenos que ocurren posteriores a la exposición crónica de etanol (131),

7) la acumulación de grasa asociada a la ingesta de etanol (vide infra) puede estar relacionado, al menos en parte, al metabolismo del etanol via ADH que lleva a un incremento de la relación NADH/NAD, favoreciendo las reacciones reductoras tales como la síntesis de ácidos grasos, síntesis de triglicéridos y puede inhibir la degradación de los ácidos grasos. Se ha podido demostrar la presencia de ADH citoplasmático de alta actividad, en la glándula parotídea de ratas alcoholizadas (123).

ASPECTO HISTOPATOLOGICO.

Se han reportado variados cuadros citoarquitectónicos en las glándulas salivales parótidas de humanos alcohólicos así como en animales de experimentación, siendo uno de los hallazgos mas constantes la acumulación de grasa. Esta acumulación es intersticial, así como también gotas de grasa de varios tamaños han sido descritas en la mayoría de los acinos. Estas gotas tienen la tendencia de coalescer formando grandes quistes grasos, que ocupan amplias áreas del citoplasma algunas veces desplazando al núcleo. Ocasionalmente el depósito graso fue también encontrado en las células del conducto estriado (122-124; 126; 129; 133; 136). Otra alteración constantemente reportada es la presencia de fibrosis moderada en las areas interestromales (122; 124). Un hallazgo de suma importancia es el reportado por Scott y colaboradores en biopsias de parótidas provenientes de cirróticos alcohólicos. En el grupo cirrótico, el volumen proporcional de acinos y ductos fue significativamente menor al grupo control. La reducción combinada de estos dos componentes señala una pérdida de un cuarto en la proporción de epitelio glandular parotídeo normalmente presente (126), hallazgo que también encontró en roedores Maier (136).

Otras alteraciones histológicas de los acinos glandulares salivales que se han asociado a la ingesta crónica de etanol son: desarreglo acinar, vacuolización, proliferación de los ductos intercalares (133), reducción del número de los gránulos citoplasmáticos (123; 129; 133), para el tejido nervioso fueron encontrados axones dilatados, mostrando desarreglo de las neurofibrillas así como también incremento de las figuras de mielina sugiriendo autolisosomas.

Los hallazgos mencionados en los dos parrafos anteriores no son constantes sino que ocurren en una variedad de combinaciones. Sin embargo la hipertrofia de los acinos es vista como la característica de los casos tempranos, mientras que la infiltración grasa y la fibrosis pueden estar presentes en casos de larga duración (122), estos cambios fueron interpretados como metaplasia submandibular de la parótida (133). Por otra parte, Scott y colaboradores llaman la atención hacia que las glándulas salivales estan ligeramente afectadas en la mayoría de los casos de abuso crónico de alcohol y que únicamente cuando la enfermedad ha progresado hacia cirrosis hepática los cambios salivales son histológicamente cuantitativos y claramente detectables. Existe una tendencia normal de la parótida humana y submandibular para ser mas adiposas con el incremento de la edad, y por lo tanto el efecto de la ingesta crónica de alcohol pudiera acelerar este respuesta de envejecimiento (126).

I.6.- CAMBIOS EN LA AGUDEZA GUSTATIVA ASOCIADOS AL ALCOHOLISMO CRONICO.

La importancia de conocer el estado del aparato gustativo del alcohólico se basa primordialmente en que estos pacientes cursan con diversos grados de desnutrición concomitante. Es bien conocido que el etanol en bebedores consuetudinarios puede representar entre el 30 hasta el 50% de la ingesta diaria de calorías (101; 137). Sin embargo cuando la ingesta de etanol es alta y provee por arriba del 25-30% del total de calorías, su utilización como fuente de calorías es incompleta (137). Además, ya que las bebidas alcohólicas carecen de nutrientes esenciales, es común observar deficiencias nutricionales entre la población alcohólica. Así se han mencionado deficiencias de hierro, zinc, vitamina A, riboflavina, vitamina E, entre otras (101).

Este pobre estado nutricional puede estar íntimamente relacionado y ser agravado por la disminución de apetito y avidéz gastronómica consecuente de aberraciones gustativas. Disminución de la agudeza gustativa (hipogeusia) así como la aparición de aberraciones gustativas (disgeusias), son alteraciones que se han relacionado con varios trastornos sistémicos: hepatitis viral, cirrosis hepática, hepatitis alcohólica, síndrome de Wernicke-Korsakoff, alcoholismo crónico (138-144).

El estudio para conocer las causas de las aberraciones gustativas y del aumento del umbral gustativo, ha sido abordado desde varios puntos de vista, en el caso específico del alcohólico crónico, ha sido bien establecido por los trabajos de Smith y de Swinson, utilizando tanto umbrales de detección a soluciones de quina, como detección gustativa de feniltiocarbamida, que este tipo de pacientes (alcohólicos) presentan un importante aumento en el umbral gustativo (143; 144). Este tipo de cambios en los umbrales gustativos de alcohólicos crónicos fueron confirmados posteriormente por Lelievre y colaboradores (145).

La hipogeusia alcohólica puede ser justificada por el hecho bien conocido de que la ingesta de alcohol provoca hiperzincuria, con la consiguiente disminución de la proteína salival rica en zinc (gustina) necesaria para la transducción gustativa correcta (146), otro factor que ha sido propuesto como mecanismo por medio del cual una deficiencia de zinc produce hipogeusia, es que la deficiencia de zinc disminuye la habilidad de las células de las yemas gustativas para transformar los precursores de monoaminas en monoaminas, y que esto origine la hipogeusia (147). A nivel sistémico, por presentarse también en padecimientos con daño hepático (hepatitis alcohólica, hepatitis viral, cirrosis hepática), la hipogeusia ha sido asociada a deficiente metabolismo hepático. De tal manera, en el caso de pacientes con hepatitis alcohólica o con cirrosis hepática alcohólica se puede teorizar que los mecanismos mencionados

anteriormente, deficiente metabolismo por daño hepático e hiperzincuria, están involucrados en la etiopatogenia de la hipodisgeusia.

También se han asociado estas variaciones de la agudeza gustativa del alcohólico con cambios del Sistema Nervioso Central. Por ejemplo, en pacientes con síndrome de Wernicke-Korsakoff la percepción gustativa deficiente se ha relacionado con el daño del núcleo ventral medial talámico que presentan el 60% de estos pacientes (141). Se ha visto que este núcleo, en diferentes especies, es el centro de la percepción gustativa en el tálamo (148).

Clínicamente la lengua de los pacientes alcohólicos crónicos presenta atrofia del dorso, color rojo y fisura (40). Este hecho plantea la interrogante de si existen factores periféricos involucrados en la génesis de la alteración gustativa. Esta sugerencia parece atractiva al fundamentarse en que:

- 1).- La lengua es, indudablemente, una de las primeras estructuras en ponerse en contacto con el etanol cuando este es ingerido,
- 2).- El etanol es capaz de penetrar el epitelio lingual (149);
- 3).- La ingesta de etanol constituye un agresor directo hacia el epitelio lingual como lo demuestra el estudio post mortem de bebedores crónicos realizado por Valentine y colaboradores, donde se evidencia una reducción de grosor epitelial a expensas de una disminución de la capa de maduración del epitelio y una hipertrofia de la capa basal epitelial (150);
- 4).- Existen cambios bioquímicos (disminución de las glicoproteínas) en el epitelio lingual de ratas alcoholizadas crónicamente (151),
- 5).- Una de las manifestaciones patológicas predominantes en el alcoholismo crónico es una degeneración axonal en las porciones distales axonales, preferentemente de los axones sensoriales, siendo afectados mas tempranamente y mas severamente los axones de diámetros grandes y largos. Entonces la degeneración se disemina proximalmente. Se ha reportado que además de los anteriormente mencionado el alcoholismo produce una significativa disminución (hasta de 44-47%) en el flujo axónico (152). Aspecto que adquiere relevancia ya que el flujo axoplásmico es indispensable para el sostenimiento del neurotrofismo hacia las yemas gustativas (153), así cualquier alteración en este flujo traerá como consecuencia alteración en las respuestas de las fibras gustativas (154).

II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El alcoholismo crónico produce alteraciones en la salud física y mental de los sujetos que lo ingieren. Algunos cambios clínicos de sujetos alcohólicos crónicos han sido asociadas a cambios morfológicos, bioquímicos y/o fisiológicos de diferentes estructuras orgánicas. La ingesta de bebidas alcohólicas también produce cambios clínicos en algunas estructuras orofaciales de los sujetos que lo ingieren crónicamente, algunas de las cuales no han sido soportadas experimentalmente. Por lo anterior: ¿el alcoholismo crónico es capaz de producir cambios morfológicos en estructuras orofaciales, preseleccionadas, en animales de experimentación?

III.- JUSTIFICACION

Como ha sido expresado en los párrafos de la introducción, el alcoholismo crónico, dada su alta frecuencia, que abarca todas las clases sociales, etnias, áreas geográficas, y por producir graves repercusiones físicas y mentales (enfermedad mortal) es considerado un problema grave de salud pública mundial. Por lo anterior, se vuelve imprescindible su estudio desde varios puntos de vista. En el caso específico de los aspectos orofaciales, también ha sido expresado en la introducción los problemas que causa la ingesta crónica de etanol. La literatura mundial muestra un aumento en la cantidad de artículos científicos que describen las características clínicas orofaciales de los pacientes alcohólicos crónicos en la décadas de los '60s y '70s. Sin embargo la mayoría de los artículos describen características clínicas y/o, en menor cantidad, cambios bioquímicos y fisiológicos atribuibles al alcoholismo crónico. Sin embargo pocos artículos abordan el problema de soportar experimentalmente, con modelos animales, los hallazgos clínicos. Así, muchos de los hallazgos clínicos de las alteraciones orofaciales producto del alcoholismo crónico, quedaron sin soporte experimental. Por otra parte el hecho de considerar al alcoholismo como una enfermedad sistémica de tipo carencial, o considerarlo solo como una adicción; produjo que en la gran mayoría de los libros de texto de patología bucal o de medicina estomatológica, el alcoholismo crónico no sea colocado dentro de la descripción de enfermedades que producen cambios graves en la cavidad oral.

A fines de la década de los '70s y en la década de los '80s, se produce un enorme interés por conocer los aspectos de comportamiento del alcohol como teratógeno, dada la descripción del Síndrome del Feto Alcoholizado como entidad independiente. Este hecho hizo que se replantearan y retomaran aspectos del estudio del metabolismo del etanol y la repercusión de sus metabolitos en el organismo. Sin embargo, a pesar de la extraordinaria abundancia de artículos científicos acerca del SFA, pocos son enfocados a conocer y describir cambios en la ontogenia de las estructuras orofaciales.

Por lo anteriormente expresado se decidió establecer una línea de investigación que abordara la posibilidad de justificar experimentalmente algunos de los cambios producidos por la ingesta crónica de etanol, esperando contribuir al conocimiento de dicha enfermedad, y de manera indirecta difundir entre la población odontológica las alteraciones orofaciales atribuibles al alcoholismo crónico, esperando llamar su atención hacia dicha enfermedad para su mejor diagnóstico y tratamiento.

IV. - HIPOTESIS

La ingesta crónica de etanol produce cambios morfológicos en la citoarquitectura de algunas estructuras orofaciales.

La ingesta crónica de etanol produce cambios en la citoarquitectura de las yemas gustativas linguales de la rata wistar.

La ingesta crónica de etanol produce cambios en la citoarquitectura de las glándulas parótidas de la ratas wistar.

La ingesta crónica de etanol durante el embarazo produce cambios morfológicos en la citoarquitectura de los gérmenes dentarios del primer molar de la descendencia de la rata wistar.

V. -OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.- Determinar si existen cambios morfológicos de algunas estructuras orales asociados a la ingesta crónica de etanol en animales de experimentación (ratas Wistar), comparados con ratas no-etanolizadas.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.- A) comparar la citoarquitectura, al microscopio de luz, de las yemas gustativas de las papilas fungiformes linguales de la rata wistar etanolizada crónicamente, con la de ratas de la misma cepa no-etanolizadas.

B) Comparar la citoarquitectura de las glándulas parótidas de la rata wistar etanolizada crónicamente, en relación a la imagen de ratas no sometidas a alcoholización crónica.

C) Comparar la citoarquitectura del germen del primer molar de crías de ratas wistar, a término, provenientes de madres que fueron etanolizadas crónicamente durante el embarazo, con gérmenes de crías cuyas madres no ingirieron alcohol durante su preñez.

VI. -MATERIAL Y METODOS.

Para el presente estudio se utilizaron 17 ratas hembras de la cepa Wistar. Dichos animales fueron obtenidos a los 64 días de nacidos a través del bioterio de la facultad de medicina U.N.A.M. Todos los animales fueron aislados desde su arribo y permanecieron en un período de aclimatación de 3 días antes de comenzar el experimento. Durante este período los animales fueron mantenidos bajo idénticas condiciones de alimentación, a base de una dieta standard de purina chow para laboratorio y agua, ambos ad libitum, con un ciclo luz-obscuridad 12:12 (la luz de la habitación fue de 6:00 am a 6:00 pm).

Después del período de habituación los animales se dividieron aleatoriamente en dos grupos:

Grupo A: Grupo experimental. Compuesto por 11 ratas. Estos animales fueron sometidos a un período de alcoholización gradual, con una duración de 30 días. En este período la ingesta de etanol se incrementó de la siguiente manera:

Día 1 al día 8: Período de ambientación del bioterio.

Día 9 al día 15: Alcoholización al 2.5%.

Día 16 al día 22: Alcoholización al 5%.

Día 23 al día 30: Alcoholización al 7.5%

Posterior a este período de alcoholización se les ofreció como única fuente de ingesta de líquidos etanol al 10% durante un período de 11 a 13 meses, la ingesta de líquidos fue sin restricciones. Tales animales estuvieron sometidos a las condiciones standard de bioterio; temperatura ambiente, con un ciclo luz-obscuridad 12-12 hrs., y alimentados con purina "chow" para roedores ad libitum.

Grupo B: Grupo control. Formado por seis ratas. A este grupo se les dió de beber agua corriente sin restricciones, alimentados con purina "chow" para roedores ad libitum y sometidos a las mismas condiciones de bioterio que el grupo experimental.

La cantidad de liquido ingerido se determinó diariamente en ambos grupos de animales. El promedio de ingesta de líquidos del grupo control fue de 31.6 ml \pm 3.9 ds; mientras que para el grupo experimental fue de 29.3 ml. \pm 5.5 ds. Todos los animales fueron pesados cada tercer día. El peso inicial de los animales en el grupo control fue 268.3 grms \pm 18.6 ds y 286 grms \pm 18.7 ds al final del experimento. Para el grupo experimental, el peso inicial fue 228.0 grms \pm 16.4 ds y 288.7 grms \pm 33.7 ds al final del experimento. Los datos desglosados, así como las curvas ponderales de cada grupo y de cada animal se muestran en el anexo I.

Al alcanzar 12 meses de etanolización al 10%, ambos grupos se

aparearon con ratas machos no alcoholizados. Se tomó la presencia de tapón vaginal, como día cero de embarazo. En este momento las hembras fueron separadas de los machos, y se les siguió administrando la misma dieta y el mismo tipo de líquidos que antes del apareamiento, durante todo el embarazo. Al término de éste, las crias (un día de nacidas) fueron sacrificadas por decapitación. Inmediatamente después se disecó el maxilar y la mandíbula, los cuales fueron colocados en formol buffer al 10% para su fijación por un tiempo mínimo de una semana.

Posteriormente, los animales de ambos grupos, al haber alcanzado el tiempo previsto (13 meses) fueron sacrificados. Para tal fin todos los animales, previa administración por vía intraperitoneal de pentobarbital sódico en dosis de 35 mg/kg de peso, fueron sometidos a perfusión intraventricular con solución salina al 0.9% y posteriormente con formol amortiguado al 10%.

Inmediatamente posterior al sacrificio se realizó la disección del animal correspondiente, disecándose la lengua y las glándulas parótidas, todo lo cual se sumergió en formol amortiguado al 10% para su posterior postfijación por un espacio mínimo de 7 días.

MANEJO DE LAS MUESTRAS.

A) Las muestras de mandíbula y maxilar de crias a término fueron incluídas en parafina para hacer cortes seriados de 6 micras, orientándose paralelamente al eje longitudinal de los gérmenes de los primeros molares. Las muestras después de ser cortadas fueron teñidas con las técnicas de: Hematoxilina-Eosina; tricrómica de Gallego, Mallory, Bielschowsky (155).

Se observaron los cortes bajo el microscopio de luz seleccionándose los gérmenes de los primeros molares superiores e inferiores para su observación. Se estudiaron los siguientes aspectos: morfología de los gérmenes dentarios y citoarquitectura de sus componentes (ameloblastos, odontoblastos, papila dental, epitelio dental externo, epitelio dental interno, estrato intermedio).

B) La lengua después de haber pasado su período de postfijación, se tomó una muestra de aproximadamente un centímetro de longitud de la punta de la misma, que abarcó todo el espesor y anchura. Tal muestra se dividió en dos partes: una se incluyó en parafina para ser cortada en un microtomo de deslizamiento y teñida cumpliendo las técnicas histológicas tricrómica de Gallego, y Bielschowsky (155). La otra mitad fue cortada en un microtomo de congelación para ser teñida con la técnica de Nauta-Gygax (156).

Se orientaron los cortes, de los dos tipos de muestras, en forma paralela al eje longitudinal de las papilas fungiformes. Los cortes fueron seriados con un espesor de 6 micras.

Las yemas gustativas para ser examinadas bajo el microscopio de luz, debían observarse íntegramente desde la región basal hasta la región del poro gustativo. Los parámetros estudiados fueron: forma e integridad de la yema gustativa, morfología de las células constituyentes; forma del núcleo de la misma, características morfológicas y presencia o ausencia de las prolongaciones citoplasmáticas en la región del poro gustativo, integridad y aspecto de las fibras nerviosas perigemulares e intragemulares y aspecto del epitelio circundante al complejo neurosensorial.

C) Las glándulas parótidas fueron bisectadas longitudinalmente a través de la Línea media y embebidas en parafina. Cortes seriados (6 micras de grosor) fueron obtenidas de cada uno de los especímenes, y tenidas con hematoxilina y eosina (155). Los parámetros de observación fueron la presencia o ausencia de las anomalías siguientes: hipercromatismo nuclear; incremento de la relación núcleo-citoplasma; células binucleadas; incremento del tamaño y número de nucleolos; poliploidismo; anisocitosis; oncocitosis ductal; oncocitosis estromal.

D) Para el análisis estadístico de todas las observaciones realizadas, se cuantificó el número de apariciones de cualquier cambio en los parámetros morfológicos mencionados, sometiéndolos a la prueba de χ^2 (157).

VARIABLES.

Variable independiente: Etanol al 10%.

VARIABLES dependientes: -Gérmenes dentarios: morfología del germen, cambios en la citoarquitectura de ameloblastos, odontoblastos, papila dental, epitelio dental externo, epitelio dental interno, estrato intermedio.

-Yemas gustativas: forma e integridad de la yema gustativa, morfología de las células constituyentes, forma del núcleo de las mismas, características morfológicas y presencia o ausencia de las prolongaciones citoplasmáticas en la región del poro gustativo, integridad y aspecto de las fibras nerviosas perigemulares e intragemulares y aspecto del epitelio circundante al complejo neurosensorial.

-Glándula parótida: hipercromatismo nuclear de las células acinares, incremento de la relación núcleo-citoplasma de las células acinares, presencia de células binucleadas, incremento del tamaño y número de nucleolos, poliploidismo, anisocitosis, oncocitosis ductal, oncocitosis estromal.

VII. - RESULTADOS**VII.1. - ALTERACIONES EN LA ODONTOGENESIS.**

Fueron analizados 38 molares inferiores provenientes de 19 especímenes del grupo experimental y 22 molares inferiores provenientes de 11 productos del grupo control.

Grupo control: el 100% de los gérmenes conservaron la morfología reportada con anterioridad por la literatura, observando los parámetros de normalidad tanto en la forma general del germen dentario así como en la citoarquitectura específica de cada uno de sus componentes.

Grupo experimental: Con respecto a la forma se pudo observar que los gérmenes de molares inferiores provenientes de productos de madres alcoholizadas (100%) conservaron su forma.

Al período de sacrificio de las crías (a término) el período de odontogénesis se caracteriza por el inicio de la fase de calcificación y depósito de las matrices correspondientes. En el caso del grupo experimental se pudo observar que la presencia y ubicación de los gérmenes se conservaba, sin embargo, el 44% (17/38) de los gérmenes presentaron alteraciones en su silueta, principalmente en la cúspide central del molar (fig. 1-A) la cual no conservó su forma presentando alteraciones en el perfil.

Otra alteración constante (92% de los especímenes del grupo alcoholizado) es la pérdida de definición de la unión amelodentinaria. Es decir, esta unión que en el grupo control se delimita perfectamente y sigue un trayecto ininterrumpido y bien definido, en el grupo de alcoholización experimental presenta sinuosidades, con áreas de disrupción y desorganización de la misma, que se presentaron en diferentes formas: separación entre el ameloblasto y la capa odontoblástica; pérdida de esta unión amelodentinaria entremezclándose la porción ameloblástica con la porción odontoblástica; pérdida aparente de la membrana basal que separe a estos dos elementos (figuras 1-B; 1-C, 1-D). Estas formas de alteración de la unión amelo-dentinaria se localizan indistintamente en el germen dentario, y de igual manera se presentan únicas o las tres en el mismo germen.

En 12 especímenes provenientes del grupo de alcoholización (31%) se observó una invaginación de la capa ameloblástica hacia la capa odontoblástica (en dirección de la papila dental), siendo, esta alteración una de las características más conspicuas de este grupo etanolizado (figuras 2-A, 2-B).

Con respecto a la citoarquitectura se pudo identificar los elementos celulares reportados dentro de los gérmenes dentarios.

Organo del esmalte constituido por un epitelio interno del esmalte (ameloblastos), un estrato intermedio y un retículo estrellado, cabe hacer mención que se observó tanto en el grupo control como en el grupo experimental gran cantidad de vasos dentro del retículo estrellado. En el grupo experimental se observan y se identifican capilares con abundantes eritrocitos en su interior, independientemente del hallazgo en si de la vasculatura del órgano del esmalte, especialmente del retículo estrellado, vale la pena comentar que se observó una vasocongestión de estos capilares en el grupo experimental.

Con respecto a los ameloblastos estos se identificaron como células columnares, con núcleo polarizado hacia el estrato intermedio. Los odontoblastos en algunas ocasiones se observó que perdían su forma (columnar con núcleo polarizado hacia la papila dental) que los condujo hacia una célula cuboidal con un núcleo no polarizado. Este cambio morfológico, que se muestra en la figura 2-B, coincidió con la presencia de dentina aberrante, la cual fue identificada en el 21% de las muestras (8/38). En algunas muestras se observó que la pérdida de la forma del odontoblasto condujo a entremezclarse con los ameloblastos de tal manera que núcleos tanto de odontoblastos como de ameloblastos quedaron atrapados dentro de esta unión amelodentinaria, como se ejemplifica en la figura 2-C.

Las células de la papila dental presentaron, en el área subodontoblastica, algunas mitosis aberrantes ya sea en forma de oruga o en forma de estrella (figura 2-D). Por otra parte las técnicas de impregnación argéntica nos permitieron identificar alteraciones en las fibras nerviosas en donde se identificó constricciones y dilataciones alternas en los axones que rodean al germen dental, esto es, en la periferia principalmente en la región del órgano del esmalte más no así en la zona de la papila dental (figura 4-C).

Los hallazgos descritos en párrafos anteriores fueron siempre vistos en el grupo experimental y nunca se observaron en el grupo control, excepto las alteraciones en la unión amelo-dentinaria, que se observaron en 3 de los gérmenes controles (13%). por lo demás, el grupo control, conservó siempre sus características de normalidad tanto en su forma como en su citoarquitectura, siendo el porcentaje de aparición estadísticamente significativo en comparación con el grupo control (158).

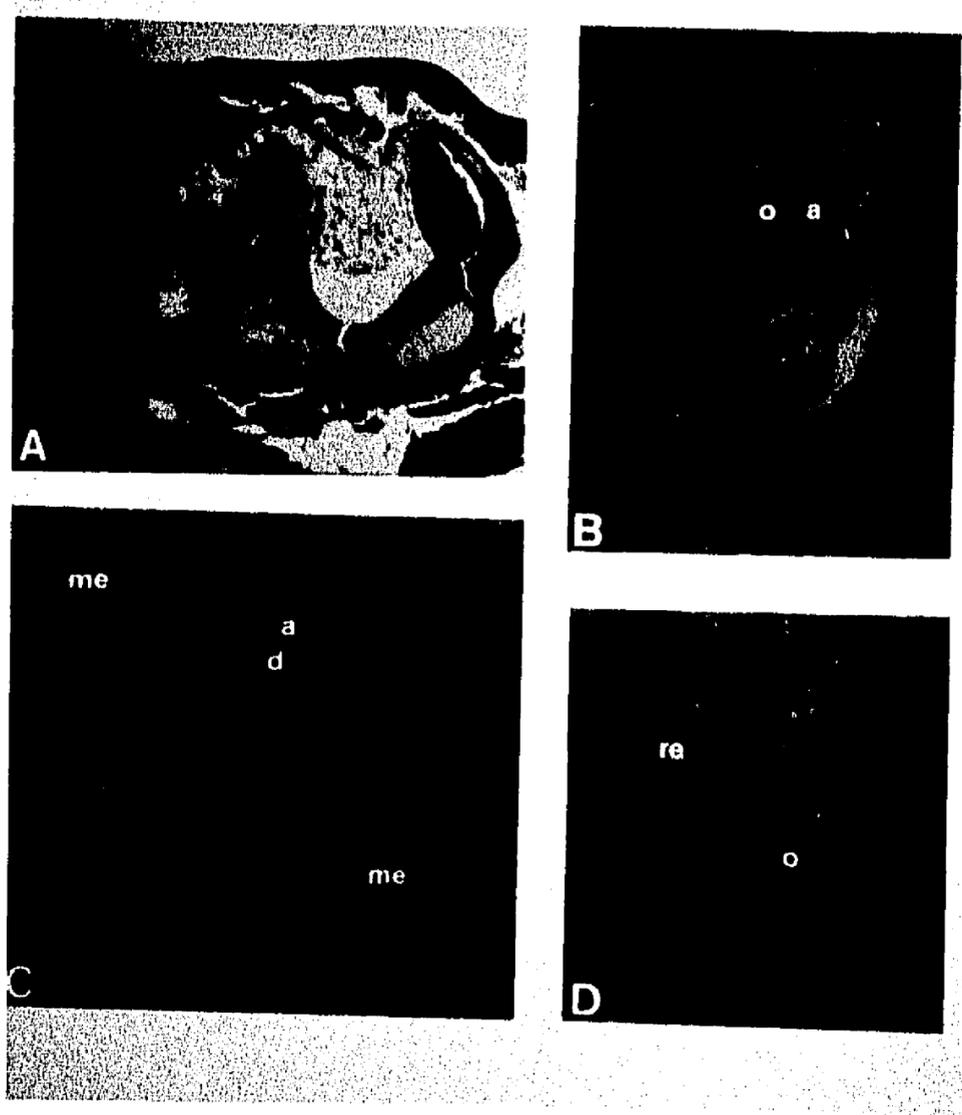


FIGURA 1.- ALTERACIONES EN LA FORMA TOTAL, ASI COMO EN LA UNION AMELO-DENTINARIA DE GERMENES DENTARIOS DE RATAS SOMETIDAS A ETANOLIZACION IN UTERO.

FIGURA 1.- ALTERACIONES EN LA FORMA TOTAL, ASI COMO EN LA UNION AMELO-DENTINARIA DE GERMENES DENTARIOS DE RATAS SOMETIDAS A ETANOLIZACION IN UTERO.

A) Panorámica de un germen dentario del grupo alcoholizado en donde se observa que en general se conserva su forma, pero hay alteraciones graves en la morfología de la cúspide central. Grupo experimental, Mallory x2.

B) Esta microfotografía del grupo experimental muestra como la unión amelodentinaria en este grupo etanolizado presenta disrupciones (estrella), observándose como se mezclan las capas de odontoblastos y ameloblastos. (a)-ameloblastos, (o)-odontoblastos. Grupo experimental, tricrómica de Gallego x25.

C) Observe en esta microfotografía como la capa de ameloblastos (a) ha desaparecido, así como no existe matriz del esmalte en la misma zona (me). (d)-dentina. Grupo experimental, tricrómica de gallego x40.

D) La imagen sirve para demostrar que el grupo etanolizado muestra alteraciones (sinuosidades) en la unión amelo-dentinaria. (re)-retículo estrellado, (o)-odontoblastos. Grupo experimental, H-E x40.

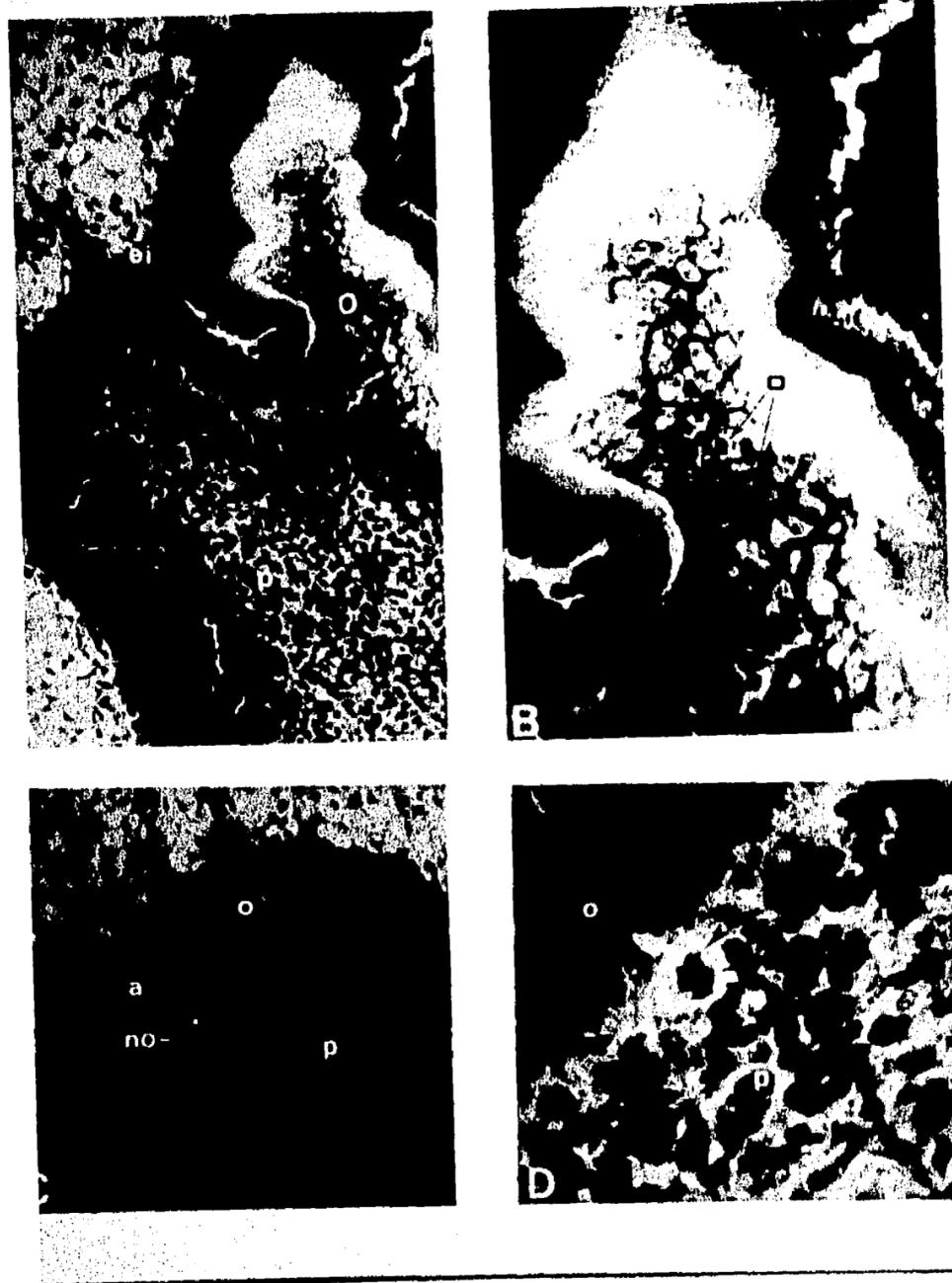


FIGURA 2.- CAMBIOS MORFOLOGICOS EN LA CITOARQUITECTURA DE GERMENES DENTARIOS DEL GRUPO EXPERIMENTAL.

FIGURA 2.- CAMBIOS MORFOLOGICOS EN LA CITOARQUITECTURA DE GERMENES DENTARIOS DEL GRUPO EXPERIMENTAL.

A) Invaginación de la capa ameloblástica hacia la papila dentaria, observe como el epitelio interno (ei) acompaña a los ameloblastos en esta invaginación. También se observa una grave alteración en la disposición de la capa odontoblástica (o) de la cúspide central. (re)-retículo estrellado, (p)-papila dental. Grupo experimental, H-E x40.

B) Acercamiento de la microfotografía anterior para mostrar el dramático cambio morfológico de los odontoblastos producto de la exposición a etanol in útero. Observe como los núcleos de los odontoblastos (o) se conservan. Grupo experimental, H-E x65.

C) Note en esta imagen como la unión amelodontinaria de gérmenes dentales del grupo alcoholizado se pierde en algunas zonas (asterisco) e inclusive se observa un núcleo probablemente odontoblástico (no), atrapado en esta disrupción. (o)-odontoblastos, (p)-papila dental. Grupo experimental, tricrómica de Gallego, x40.

D) Acercamiento de la papila dental de un germen dentario del grupo alcoholizado para mostrar mitosis aberrante (cabezas de flechas) en la capa subodontoblástica. (o)-odontoblastos, (p)-papila dental. Grupo experimental, H-E x100.

VII.2.- YEMAS GUSTATIVAS.

Se observaron 79 yemas gustativas provenientes del grupo control y 154 del grupo experimental.

Grupo control.- En el grupo control las yemas gustativas en general conservaron las características morfológicas de normalidad que han sido ampliamente descritas en la literatura.

Grupo experimental.- La ubicación de las yemas gustativas del grupo experimental dentro de la papila fungiforme fue similar a la del grupo control (porción cupular de la misma). La silueta de la yema gustativa (en forma de barril) en la mayoría de los casos estuvo conservada (90%); sin embargo, se pudieron identificar alteraciones de este perfil, apreciándose yemas gustativas con constricciones a nivel del tercio medio y en otras ocasiones en forma piramidal.

La celularidad gemular mostró cambios en este grupo. En las figuras 3-B y 3-C, se pueden identificar desorden citoarquitectónico intragemular en el 71% de ellas, en donde se presentan núcleos de las células tipo I y II en cualquier nivel intracelular.

Las células tipo I mostraron un núcleo hipercromático con inclusiones picnóticas y contorno no uniforme (figura 3.B, 3-C). Su prolongación citoplasmática muestra distorsiones en su trayecto hacia la región apical no protruyendo en el poro gustativo (62%).

Los núcleos de las células tipo II muestran aumento de volumen y pierden algunas veces, su posición basal intracelular. Su prolongación citoplasmática presenta sinuosidades, no alcanzando en numerosas ocasiones el poro gustativo. En general la célula tipo II perdió su disposición central en la yema (figura 3-B, 3-C).

El aspecto morfológico, de las fibras nerviosas del grupo experimental presentaron cambios. El paquete neurovascular que ingresa en el corion de la base de la papila muestra una disposición compacta en comparación con el grupo control, como se puede observar en la figura 4-A. El promedio del diámetro transversal de este grupo fue 20.48 micras, menor al grupo control (24.52), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. A pesar de que la tendencia general en este grupo fue de disminución en el diámetro, se pudieron identificar estructuras con diámetro mayor. En general se observó gran disparidad en las mediciones (rango 5-40 micras).

En algunas muestras (35%) fue posible identificar signos de degeneración axónica, tanto en las fibras nerviosas de la papila primaria como en las fibras nerviosas de las fibras perigemulares (figuras 4-A, 4-B). Estas fibras presentaron dilataciones y constricciones de tamaño y localización variable. De igual manera, las fibras nerviosas intragemulares presentan alteraciones morfológi-

cas, con constricciones y dilataciones en su trayecto.

Con respecto al epitelio circundante perigemular, se observaron diferentes grados de atrofia en nueve de los 12 animales alcoholizados. La imagen mas común fue la disminución del espesor total del epitelio.

Se compararon las diferencias existentes entre los porcentajes de aparición del grupo control y del grupo experimental para cada uno de los parámetros morfológicos establecidos por medio de la prueba x cuadrada siendo la diferencia, en todos los casos, estadísticamente significativa (159).

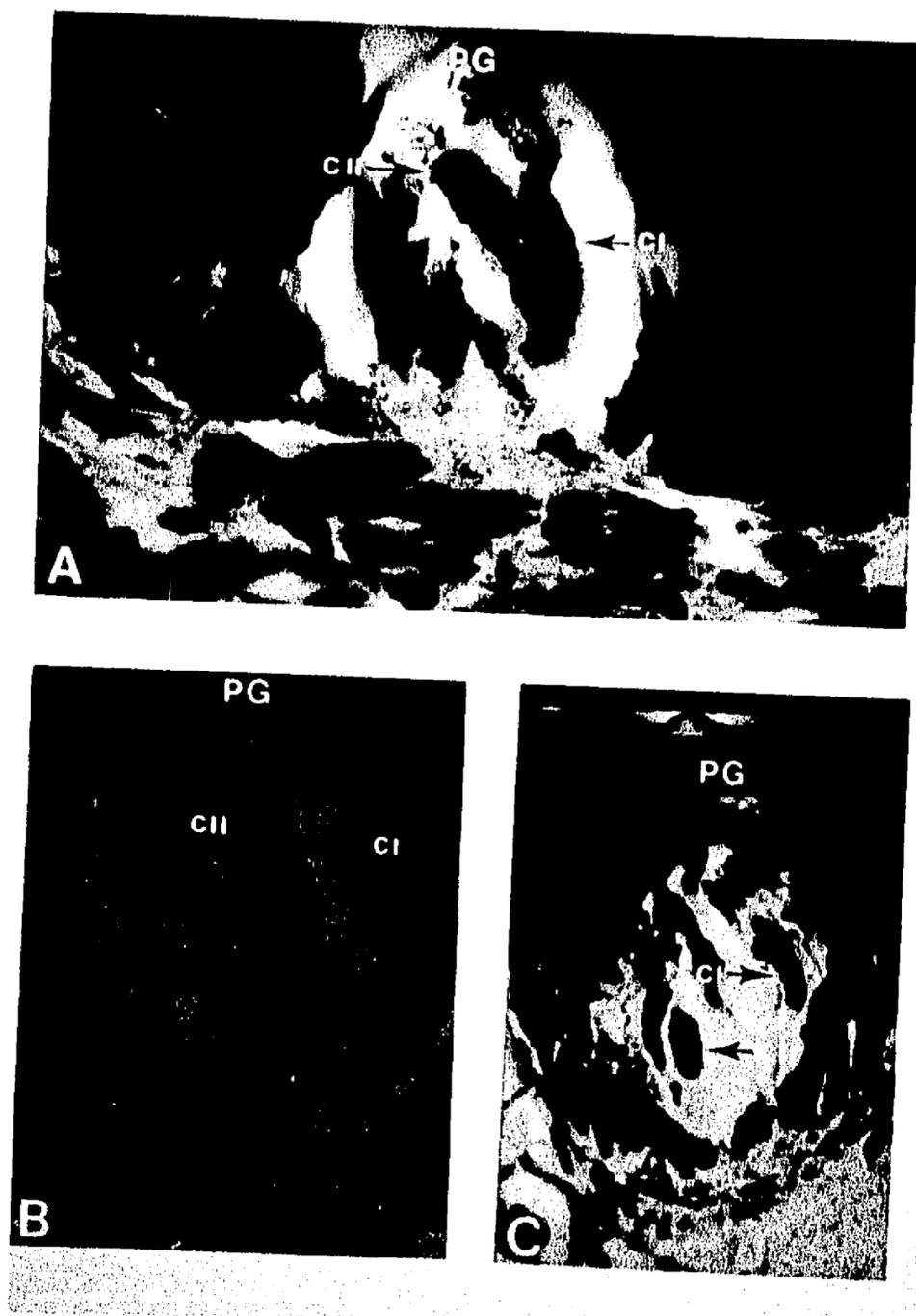


FIGURA 3.- COMPARACION ENTRE LA MORFOLOGIA DE LAS YEMAS GUSTATIVAS SENILES Y LAS YEMAS GUSTATIVAS DE RATAS ALCOHOLIZADAS CRONICAMENTE.

FIGURA 3.- COMPARACION ENTRE LA MORFOLOGIA DE LAS YEMAS GUSTATIVAS SENILES Y LAS YEMAS GUSTATIVAS DE RATAS ALCOHOLIZADAS CRONICAMENTE.

A) Yema gustativa proveniente de un sujeto de 74 años de edad, donde se observa desorganización celular intragemular, cambios en los núcleos de las células tipo I (cI), y tipo II (cII). Observe como los núcleos de las células tipo II (cII) han abandonado su posición basal dentro de la yema, y ocupan una posición más apical. También se muestra que el poro gustativo (pg) es profundo. Nauta-Gygax x100.

B) Yema gustativa proveniente de un rata etanolizada durante un año. Observe en general una desorganización celular intragemular, que recuerda a la mostrada en la microfotografía A). Los núcleos de las células tipo I (cI) muestran cambios en su silueta y son picnóticos. Los núcleos de las células tipo II (cII) se observan en una posición alta dentro de la yema. La región del poro gustativo (pg) es profunda. Estos cambios celulares recuerdan a los observados en yemas gustativas de sujetos viejos. Bielschowsky x80.

C) Yema gustativa de rata alcoholizada crónicamente. (cI) señala un núcleo de célula tipo I, picnótico con alteraciones en su silueta. cII- señala un núcleo de célula tipo II que muestra alteraciones en su contorno. La región del poro gustativo (pg) es profunda. Estos cambios gemulares recuerdan a los observados en la microfotografía A). Bielschowsky x64.

VIII.- DISCUSION

El hecho de haber podido observar alteraciones en las yemas gustativas linguales y en las glándulas salivales parótidas (vide infra) de ratas etanolizadas crónicamente, así como en los gérmenes dentarios de ratas sometidas in útero a la exposición de etanol, hace que podamos sugerir que la ingesta crónica de etanol conduce a cambios importantes en las estructuras orofaciales. Dado, por una parte, la gran incidencia de esta enfermedad entre la población mundial, y por otra, la gravedad de las alteraciones orofaciales asociadas a ella, se hace imprescindible el apoyar que el alcoholismo se incorpore como entidad a la curricula del Odontólogo, y que el conocimiento, diagnóstico y complicaciones de esta enfermedad sean abordadas por la cátedra referente a la patología bucal o medicina estomatológica. Los cambios en las estructuras orofaciales producidos por la ingesta crónica de etanol han sido descritos generalmente por hallazgos clínicos teniendo, en nuestro conocimiento, poco soporte experimental. Sin embargo es importante aclarar que dadas las características y trascendencia del Síndrome del Feto Alcoholizado, el estudio de este fenómeno forzosamente requiere de animales de experimentación. De tal manera este rubro ha sido ampliamente abordado y por lo tanto gran cantidad de modelos experimentales han sido propuestos. Sin embargo, a los aspectos dentales del SFA se les ha prestados poca atención, a pesar de que la literatura coincide ampliamente en que los niños con SFA presentan alteraciones dentales.

Con respecto a los elementos de la cavidad oral afectados por el alcoholismo crónico, uno de los pocos diseños experimentales expresamente diseñados para resolver algunas incógnitas de como el etanol causa daño a estructuras del macizo facial, es el reporte de Nomura, en donde utilizando perros como animal de experimentación, describe los efectos del alcohol sobre el flujo sanguíneo de la pulpa dental, reportando un efecto dual de incremento o decremento del flujo sanguíneo (160). Las estructuras orofaciales que han sido más ampliamente relacionadas con el alcoholismo crónico son las glándulas parótidas. Independientemente de la generación del conocimiento en sí mismo, de las complicaciones del alcoholismo sobre las glándulas parótidas y de las repercusiones de la disfunción parotídea; se han utilizado a estos órganos de animales etanolizados como modelo para el estudio y extrapolación de pancreatitis alcohólica (132; 135).

Dado lo escaso de reportes específicamente diseñados para abordar problemas estomatológicos asociados a alcoholismo crónico, es difícil comparar nuestros hallazgos. Es importante recalcar este hecho ya que el alcoholismo como enfermedad ha sido ampliamente estudiada tanto clínica, como psicológica o experimentalmente. Llama la atención que si bien las alteraciones del aparato odontostomatognático asociadas o producidas por alcoholismo crónico

son bien conocidas y detalladas clínicamente, hallan sido escasamente justificadas experimentalmente. El modelo que nosotros utilizamos (alcoholización al 10% como única fuente de líquidos, por períodos crónicos), así como el animal experimental (ratas wistar), ofrecen una buena alternativa para su utilización en el estudio del alcoholismo crónico, ya que permite una alcoholización muy larga (un año) con una mortandad muy baja (1/11 animales). Por otra parte el control de la ingesta de líquidos es fácilmente realizable, de igual manera que el control de peso. Las curvas ponderales así como el tratamiento estadístico de estos datos muestra que los animales de ambos grupos ganaron peso de manera similar y que la ingesta de líquidos (etanol 10% vs agua), son también muy similares por lo que se puede descartar desnutrición y deshidratación en nuestros animales.

VIII.1.- SINDROME DEL FETO ALCOHOLIZADO.

Nuestros resultados muestran que la administración de etanol durante el embarazo produce efectos deletéreos sobre la odontogénesis. Nosotros fuimos capaces de observar pérdida del contorno del germen dentario, alteraciones en la unión amelo-dentinaria, pérdida de la unión amelo-dentinaria que produjo que la capa ameloblástica y odontoblástica se entremezclase, evaginación de la capa ameloblástica hacia la capa odontoblástica, presencia de dentina aberrante. Estas observaciones pudieran sustentar experimentalmente los reportes clínicos de niños con SFA que muestran hipoplasia del esmalte.

La manera en que el etanol pudo haber ejercido un efecto sobre la celularidad de los gérmenes dentarios es, posiblemente, por contacto directo. Ya que, como se mencionó en la introducción, el etanol es capaz de atravesar la barrera hematoplacentaria. Por otra parte nosotros fuimos capaces de identificar una gran cantidad de vasos capilares en el retículo estrellado, lo que indica la posibilidad anatómica, de que concentraciones elevadas de etanol en sangre se pudieran poner en relación con los ameloblastos. Esta gran vascularidad del retículo estrellado concuerda con la descripción de Bonnaud (161). Como este mismo autor propone (161) la vasculatura pudiera jugar un rol en el transporte de precursores para los ameloblastos secretores. De igual manera no solamente precursores pudieran haber sido transportado sino también etanol o alguno de sus metabolitos, principalmente acetaldehído, el cual es altamente tóxico celularmente. Dado que el hígado fetal no produce suficiente cantidad de deshidrogenasa de acetaldehído (61; 57), este metabolito del etanol pudiera presentarse en cantidades lo suficientemente altas para producir alteraciones celulares graves. Este hecho pudiera prolongarse, dado que la remoción del etanol así como del acetaldehído se realiza por difusión pasiva entre el embrión y la madre (57). El ameloblasto es una célula sumamente lábil, que ante cualquier alteración de su medio ambiente sufre

transtornos. Matthiessen y Romer estudiaron el efecto del etanol in útero sobre la ultraestructura de los ameloblastos secretores de cerdos. Reportaron cambios en las mitocondrias, signo de agresión mitocondrial, así como un patrón anormal de secreción, influyendo directamente sobre la formación del esmalte (162). Nosotros observamos una evaginación de la capa ameloblástica hacia la papila dental; atrapamiento de ameloblastos en la unión amelo-dentinaria, aunque no pudimos identificar alteraciones en la citoarquitectura de los ameloblastos, bajo el microscopio de luz.

Cualquier modificación del entorno del ameloblastos traerá consecuencias que clínicamente se traducen como áreas de hipoplasia del esmalte (163). Se ha podido producir hipoplasias del esmalte por medio de trauma (164), por altas dosis de fluoruro (165), hipertermia, infecciones locales (163), y parasitismo (166), entre otros. Por lo anterior, se ha propuesto que los defectos del desarrollo dental son, generalmente, no-específicos en naturaleza y que pueden ser relacionados con un amplio rango de disturbios sistémicos, y que cualquiera de ellos puede producir un defecto en el esmalte y dentina, pareciendo que las alteraciones sistémicas preferentemente afectan las células en su fase secretoria (166). Con respecto al parasitismo, se ha relacionado una hipocalcemia temporal producida por la diarrea parasitaria, y con desnutrición consecuente de los parásitos, como causas de la hipoplasia del esmalte (166). En nuestro modelo, durante el transcurso de la fase experimental (alcoholización), se tomaron los pesos de cada animal, así como se midió la ingesta de líquidos. Las curvas ponderales muestran que los pesos y la ingesta de líquidos de ambos grupos es muy parecida, no habiendo una diferencia estadísticamente significativa. El promedio de peso para el grupo experimental al inicio del experimento fue 228.0 grms. y de 268.3 para el grupo control. Al finalizar el experimento el promedio de peso del grupo experimental fue de 288.7 y de 286.0 para el grupo control, este comportamiento en relación al peso de los animales hace que se pueda descartar casi totalmente alguna involucreción en favor de desnutrición como factor importante en la génesis de las alteraciones en la odontogénesis. Por otra parte, se pudiera sugerir que los animales etanolizados pudieran haber bebido menor cantidad de líquidos, producto del etanol mismo, que el grupo control, y que esta deshidratación pudiera influir en la producción de las alteraciones de la odontogénesis. El promedio de ingesta de líquidos del grupo control fue de 31.6 ml. diarios, mientras que para el grupo experimental fue de 29.3 ml. diarios, no habiéndose encontrado una diferencia estadísticamente significativa, por lo que se puede sugerir que la cantidad de líquidos ingerido no influyó en la odontogénesis.

Estas características sugieren que una alternativa de agresión inicial por parte del etanol o sus metabolitos haya sido realizada sobre los ameloblastos, sin embargo no podemos descartar una agre-

si3n inicial del etanol hacia los odontoblastos, via capilares de la papila dental, los cuales son establecidos de manera muy temprana en la odontog3nesis y acompa1an a las diferenciaciones hacia odontoblastos secretores (167).

El odontoblasto es una c3lula proveniente de la cresta neural que migra hacia la zona de los maxilares (primer arco branquial). Se sabe que una de las caracter3sticas delet3reas mas constantes del etanol hacia las c3lulas del sistema nervioso, es la inhibici3n de la migraci3n neuronal. Se pudiera inferir que tal situaci3n se pudo haber establecido con los odontoblastos, sin embargo tal inferencia no parece ser agradable ya que en ninguna muestra del grupo experimental se encontraron g3rmenes dentales carentes de odontoblastos. Aunque en este caso, nuestro modelo experimental no contempl3 un an3lisis cuantitativo de la poblaci3n odontobl3stica, es nuestra impresi3n que no existieron diferencias marcadas en la poblaci3n celular odontobl3stica entre ambos grupos de animales.

Por otra parte, se conoce que existen alteraciones en el Sistema Nervioso Perif3rico de animales (ratas) expuestos a etanol in 3tero. Se describen axones del nervio ci3tico cortados, densamente te1idos, en cerca del 30-40% de las fibras mielinizadas (168). Ese hallazgo reviste importancia ya que se conoce que la inervaci3n sensorial de la pulpa dental cumple funciones tr3ficas muy importantes para la manutenci3n de la vitalidad y productividad del odontoblasto (167). Entonces se pudiera sugerir que las alteraciones en la odontog3nesis observados en nuestros animales pudieran ser causados por una interrupci3n del neurotrofismo odontobl3stico. Aunque fuimos capaces de observar fibras nerviosas en la periferia del germen dentario, con signos de degeneraci3n ax3nica (sinuosidades y constricciones-dilataciones), no creemos que esta posibilidad haya existido en nuestro modelo, ya que tal influencia tr3fica se establece tarde en la odontog3nesis, cuando ha finalizado la etapa de calcificaci3n de las matrices (esmalte y dentina), nuestras observaciones fueron realizadas en el per3odo previo al mencionado anteriormente. Hern3ndez report3 un retraso de la calcificaci3n de la matriz dentinaria de g3rmenes dentarios provenientes de ratones expuestos a etanol in 3tero. Este autor sugiere que el retraso en la calcificaci3n dentinaria sea causada por una reducci3n de c3lulas (90). Nosotros fuimos capaces de observar una malformaci3n dentinaria, y aunque dentro de nuestro dise1o no se contempl3 realizar conteos celulares, es nuestra impresi3n que no existieron diferencias importantes en el n3mero de c3lulas (odontoblastos) entre los dos grupos de animales.

Es muy dif3cil conocer en este trabajo cual de las dos capas (odontoblastos o ameloblastos) fue afectada con m3s severidad o m3s tempranamente, independientemente de esto, dada la complejidad de las interacciones ecto-mesenquimatosas de la odontog3nesis, cualquiera de los dos capas que sea afectada forzosamente se traducir3

en una alteración total de la odontogénesis. Es conocido que para la correcta formación de dentina es necesaria la inducción de los ameloblastos y para la correcta producción y calcificación de la matriz del esmalte es necesaria la presencia de predentina (167). Nuestros resultados son sugerentes de una mala interacción ecto-mesenquimatoso (ameloblasto-odontoblasto), que se traduce, probablemente, en una malformación de esmalte y dentina. En los gérmenes de roedores expuestos a etanol in útero se observaron áreas de pérdida de la unión amelodentinaria, dando la apariencia de entremezclarse la predentina y la matriz del esmalte lo que sugiere una mala inducción, que pudiera traer como consecuencia una mala formación de estos dos tejidos calcificados. El hecho de observar casos dramáticos de malformación dentinaria apoya la sugerencia anterior. Es posible inferir que las alteraciones aquí mostradas son capaces de producir amelogénesis imperfecta (hipoplasia del esmalte) o una mala dentinogénesis, alteraciones observadas clínicamente en sujetos con SFA, sin embargo la literatura llama la atención hacia un aumento de caries e hipoplasia del esmalte, en nuestro conocimiento no existe un reporte de dentinogénesis imperfecta. Sin embargo en nuestro hallazgos pudimos observar alteraciones importantes de la dentina.

El haber podido observar mitosis aberrantes en la capa subodontoblástica de la papila dentaria apoya el hecho de que el etanol es capaz de producir daño cromosómico. Es necesario comentar aquí que estas figuras mitóticas aberrantes son características de neoplasias malignas, no teniendo alguna explicación al respecto de un posible relación entre estos dos hechos.

Todo lo anterior hace que podamos sugerir: 1) la agresión del etanol pudo haber sido por contacto directo via capilaridad del retículo estrellado y/o papila dental; 2) el efecto del etanol produjo una mala interacción epitelio-mesenchima; 3) esta mala interacción se traduce, probablemente, en una mala formación de la unión amelo-dentinaria, fallas en la dentinogénesis y probablemente fallas en la amelogénesis; 4) estas alteraciones en la odontogénesis pudieran justificar las lesiones dentales reportadas en niños con SFA.

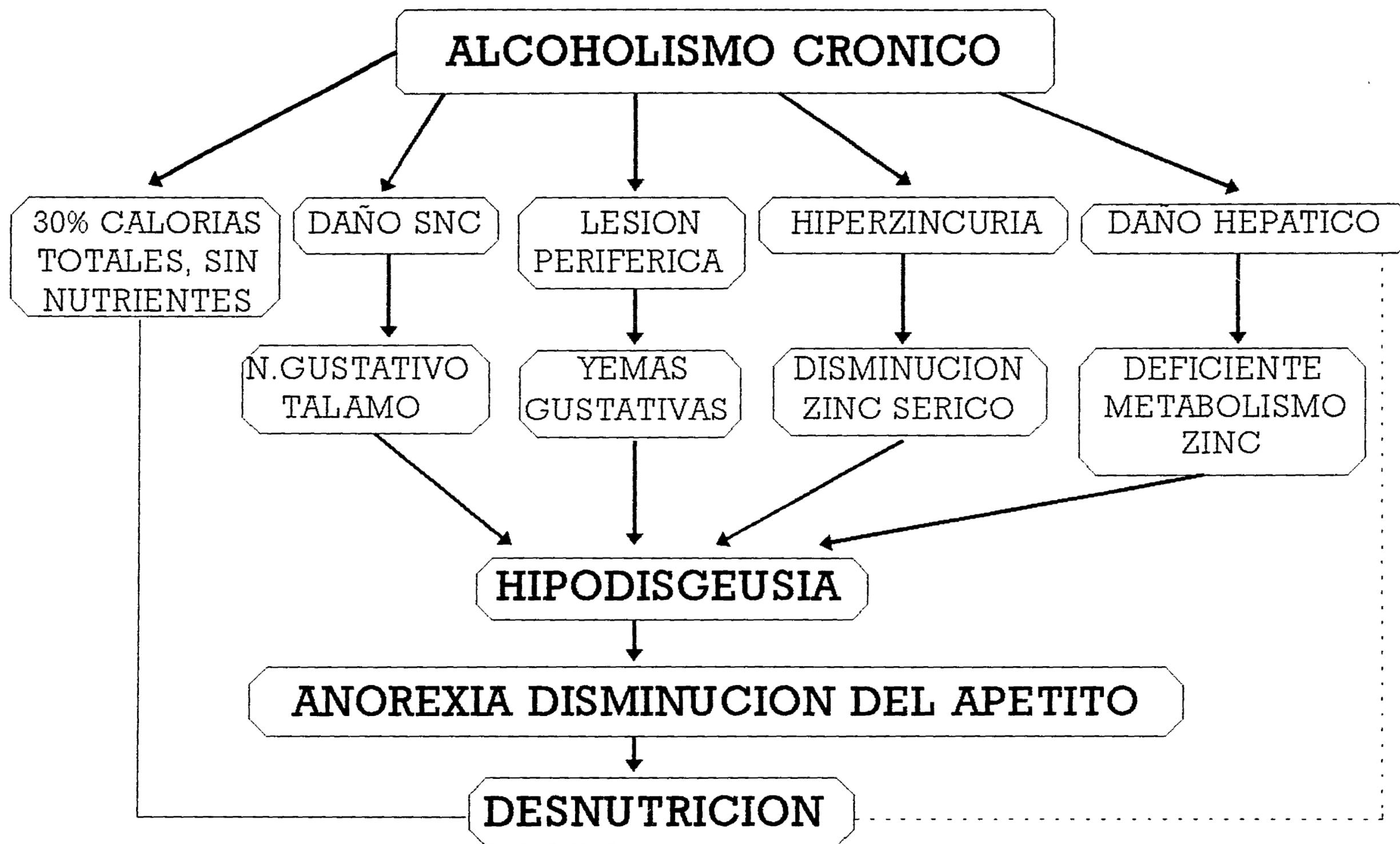
VIII.2.- YEMAS GUSTATIVAS Y ALCOHOLISMO CRONICO

Como se mencionó en la introducción, la importancia de conocer el estado del aparato gustativo del alcohólico es que estos pacientes cursan con diversos grados de desnutrición concomitante. El estado nutricional puede ser agravado por la disminución del apetito y avidez gastronómica consecuente de aberraciones gustativas. El sentido del gusto se define como el análisis químico por medio del cual, en conjunción con poderosas influencias hedónicas, se protege al organismo de toxinas, y motiva a consumir nutrientes de

acuerdo a idiosincrasias individuales o necesidades nutricionales transitorias. De ahí que el gusto es más que un sistema sensorial; él forma parte de un proceso de homeostasis por medio del cual la ingesta es controlada. Su localización en el umbral del canal alimentario permite que sus análisis químicos determinen que es ingerido y que es rechazado. De ahí que el sistema gustativo sea fundamental en la alimentación de un individuo (para una revisión ver 169). Nuestros resultados demostraron que las yemas gustativas de papilas fungiformes de ratas etanolizadas crónicamente sufren cambios morfológicos importantes: pérdida del ordenamiento celular intragemular, cambios nucleares, alteraciones en la forma de los núcleos de las células tipo I, prolongaciones citoplasmáticas sinuosas no alcanzando el poro gustativo, signos de degeneración axónica perigemular e intragemular, disminución del diámetro transversal de los elementos neurovasculares de la papila y atrofia epitelial (159). Estos hallazgos son indicativos de que la primera interacción entre receptor-sustancia sávida no es efectiva, ya que las prolongaciones citoplasmáticas sinuosas no alcanzaron el poro gustativo, con el consiguiente mal acoplamiento y evocación del impulso, tal y como lo sugiere Scalera y colaboradores (170).

Además de que es sugerente de que existen cambios morfológicos tanto en el receptor como en la fibra nerviosa, con la probable mal conducción del impulso nervioso. De tal manera es posible postular que la ingesta crónica de etanol también provoca alteraciones sobre estructuras periféricas que probablemente redunden en una percepción gustativa deficiente.

Actualmente podemos proponer que las alteraciones gustativas alcohólicas probablemente sean el resultado de lesiones y/o fallas en mecanismos sistémicos y centrales (daño hepático, daño en el sistema nervioso central, hiperzincuria), así como periféricos (cambios en la citoarquitectura de la yema gustativa y/o fibra nerviosa aferente) (cuadro 1).



CUADRO III.

MECANISMOS INVOLUCRADOS EN LA HIPODISGEUSIA ALCOHOLICA

TOMADO DE: GAITAN Y PORTILLA, 1988

VIII.3.- ALCOHOLISMO CRONICO Y GLANDULAS PAROTIDAS

La observación y análisis de los resultados de las glándulas parótidas estuvo bajo la responsabilidad del Dr. José Antonio Banderas Tarabay, quien fungió como investigador principal de este proyecto en particular, constituyendo su tesis de Maestría en Odontología, y fungiendo el sustentante (Luis Alberto Gaitán Cepeda) como su tutor. Los resultados fueron publicados en su oportunidad siendo el Dr. Banderas el primer autor de dicha publicación y el sustentante el segundo autor. Nuestros resultados muestran que dentro del grupo control el parénquima glandular consistió de células serosas organizadas dentro de lóbulos rodeados por septos delgados de tejido conjuntivo fibroso denso. La arquitectura de las células acinares fue uniforme, con citoplasma basófilo granular, conteniendo un núcleo redondo basófilo en el tercio basal. Estas células tuvieron forma piramidal. Ocasionalmente células acinares binucleadas fueron encontradas en el 40% de las secciones. Ninguna otra alteración citológica fue identificada. Conductos intercalados, estriados y excretores normales fueron observados. Por su parte, el grupo experimental mostró fibrosis moderada del estroma intersticial, y ligera infiltración grasa. Espacios de varios tamaños, quizás representando grasa intracelular fueron también vistos en numerosas células acinares, algunos de ellos incluso desplazando el núcleo.

En algunos especímenes se identificó un infiltrado inflamatorio agudo, difuso, disperso en el tejido conjuntivo fibroso intersticial. Desarreglo conspicuo del parénquima glandular con marcada onocitosis y pleomorfismo celular fue evidente.

Metaplasia onocítica fue vista en todos los especímenes; estos onocitos tuvieron un citoplasma granular eosinófilo con un núcleo picnótico. Dos diferentes formas de onocitos fueron encontradas. El más común fue el que se encuentra delimitando el conducto intralobulillar y menos frecuente fue la presencia de vainas de onocitos reemplazando los acinos.

Otro hallazgo prominente fue un pleomorfismo celular evidente en el parénquima glandular de las glándulas parótidas de las ratas alcoholizadas. Cambios tales como anisocitosis, relación núcleo-citoplasma incrementada, hipercromatismo nuclear, poliploidismo y nucleolos incrementados, fueron observados. La proporción de ocurrencias de estas anomalías en el grupo experimental fue estadísticamente significativa en una prueba de χ^2 (171).

Dada la importancia medular que constituyen los resultados referentes a la glándula parótida de ratas etanolizadas, para la discusión y aporte de nuevo conocimiento generado por la línea de investigación del sustentante (Luis Alberto Gaitán Cepeda), y para la presente discusión, se discutirán algunos aspectos relacionados

en este espacio.

La importancia de conocer las consecuencias de beber alcohol crónicamente sobre la sialoquímica, fisiología salival, morfología salival, etc. radica en el hecho de que la saliva es un fluido de vital importancia para la manutención de la salud oral. Es bien conocido que cualquier alteración en los aspectos relacionados con la saliva, traerá como consecuencia desbalances importantes de la cavidad oral. Disminución en la cantidad de flujo salival ha sido relacionado ampliamente con aumento de caries dental. Aunque la literatura es contradictoria, parece ser que la tendencia en alcohólicos crónicos es hacia la disminución del flujo salival, aspecto que podría relacionarse con que estos sujetos presentan un aumento de caries dental en relación a los no-alcohólicos (172). Aunado a este hecho esta que hay un aumento en el ph salival de los alcohólicos crónicos (173) que también pudiera correlacionarse con lo anterior. Las posibles implicaciones de los cambios salivales en alcohólicos crónicos y cáncer oral han sido comentados en la introducción. Por otra parte pudiera ser que los cambios morfológicos en las yemas gustativas estén relacionados con alteraciones en la fisiología salival. Ha sido reportado por Nanda y Catalanotto que la presencia de la saliva es fundamental para la manutención de la integridad de las yemas gustativas. Estos autores reportaron disminución del número de yemas gustativas, disminución en su celularidad, así como aumento de substancia eosinofílica fibrilar intracelular gemular, en ratas desalivadas quirúrgicamente (174). Aunque nuestro modelo no contempló la cuantificación del flujo salival de los animales etanolizados, los evidentes cambios morfológicos que mostraron las glándulas parótidas de nuestros animales alcoholizados, sugieren que pudo haber existido cambios en el flujo salival, que a su vez pudo haber repercutido en la morfología de los receptores gustativos. Es necesario un modelo experimental diseñado exprofeso para dilucidar estas interrogantes. Como se mencionó anteriormente las yemas gustativas con cambios en su morfología son sintomáticas de una mala conducción del impulso gustativos hacia centros neurales, que pudiera no establecer una correcta sinapsis (estimulación-reflejo de salivación), y de esta manera producir una disminución en la estimulación salival y establecerse un círculo vicioso.

VIII.4.- YEMAS GUSTATIVAS; GLANDULAS SALIVALES. ALCOHOLISMO CRONICO Y ENVEJECIMIENTO PREMATURO.

En años recientes se han incrementado los esfuerzos para caracterizar los cambios neuropsicológicos asociados entre envejecimiento normal y alcoholismo crónico, dando como resultado la postulación de la hipótesis "ENVEJECIMIENTO PREMATURO DEL ALCOHOLISMO". Se han reportado posibles alteraciones en asimetrías

funcionales hemisféricas en envejecimiento y sujetos alcohólicos. Los patrones característicos de declinación cognoscitiva observado en este tipo de sujetos, pueden ser explicados en términos de un deterioro selectivo de ejecuciones mediadas por el hemisferio derecho. La también llamada "hipótesis del hemisferio derecho" busca justificar una pérdida, relativamente grande, de ejecuciones no-verbales, visoespacial, comparadas con habilidades verbales. Un punto de vista alternativo mantiene que los dos hemisferios cerebrales son igualmente afectados por el envejecimiento y alcoholismo (175; 176).

Alcoholismo y asimetrías hemisféricas.- Instrumentos psicométricos tradicionales, frecuentemente demuestran una pérdida relativamente profunda, de las funciones intelectuales noverbales en sujetos alcohólicos, mientras que las capacidades verbales son relativamente conservadas. Estos hallazgos muestran la posibilidad que el substrato neurológico este similarmente alterado en alcoholismo crónico y en enfermedades del hemisferio derecho. De hecho una variedad de estudios han demostrado otras similitudes entre el aspecto cognoscitivo y ejecución neuropsicológica de alcohólicos y pacientes con enfermedad de hemisferio derecho (176).

Envejecimiento y asimetrías hemisféricas.- Como en el caso del alcoholismo crónico, también se ha propuesto que el proceso de envejecimiento va acompañado por una selectiva declinación en el funcionamiento del hemisferio derecho comparado con el izquierdo. Esto otra vez recuerda el patrón manifestado por pacientes con daño demostrable del hemisferio derecho. Los resultados de investigaciones muestran que los ancianos tienen mas signos de disfunción del hemisferio derecho que de disfunción del hemisferio izquierdo (176).

La hipótesis del hemisferio derecho sugiere que el declive visto en las ejecuciones noverbales cognoscitivas en el viejo y alcohólicos es atribuible a un compromiso asimétrico de las funciones hemisféricas. 2 distintas formas de esta hipótesis han sido señaladas. En la forma "fuerte", la hipótesis del hemisferio derecho sugiere que cambios neuropatológicos justifican las cambios funcionales. En otras palabras, es posible demostrar degeneración estructural o cambios neuropsicológicos mas prominentes en el hemisferio derecho que en el izquierdo. La versión alternativa "débil" de la hipótesis del hemisferio derecho no argulle ninguna asimetría en el nivel estructural o neuropsicológico. Mas que eso, se propone que las asimetrías de las funciones se origina en ausencia de neuropatología distribuida asimétricamente, simplemente porque los dos hemisferios están organizados diferentemente. De tal manera, sugiere que los mecanismos de procesamiento de la información en el hemisferio derecho son mas frágiles en el nivel funcional (176).

La hipótesis del envejecimiento prematuro.- La hipótesis del envejecimiento prematuro sugiere que el consumo crónico de alcohol conlleva cambios que recuerdan aquellos vistos en el envejecimiento cronológico normal, sugiriéndose que el alcohol acelera el proceso de envejecimiento. Dos formas de la hipótesis del envejecimiento prematuro han sido propuestas. La forma **"edad-sensible"** de la hipótesis del envejecimiento prematuro postula una interacción entre envejecimiento y alcoholismo, se sugiere que este proceso se inicia después que las manifestaciones normales del envejecimiento han comenzado a aparecer (sexta década de la vida). De manera tal que los alcohólicos viejos se espera que muestren deficits que exceden el simple efecto aditivo de su edad e historia de alcoholismo. Esta interacción puede ser concebida como un sinergismo negativo (175; 176).

En contraste, la forma de **"envejecimiento acelerado"** de la hipótesis de envejecimiento prematuro, señala que cambios neuropsicológicos en ambos, jóvenes y viejos alcohólicos simplemente reflejan la superimposición de efectos independientes de envejecimiento y alcoholismo, postulándose que se inicia este proceso al comienzo del ataque de beber fuerte (generalmente en la segunda o tercera década de la vida) (175; 176).

Por lo anterior, los jóvenes alcohólicos pueden transformarse en viejos antes de tiempo, y/o la gente vieja que abusaron del alcohol pueden sufrir proporcionalmente más cambios relacionados con el envejecimiento que las personas no alcohólicas, probablemente relacionado con el incremento de vulnerabilidad de un cerebro envejecido (175).

Sin embargo la literatura muestra evidencia contradictoria, en el soporte de la hipótesis del envejecimiento prematuro. Por ejemplo, desde el punto de vista neuropsicológico, se ha reportado que alcohólicos no-Korsakoff y grupos no-alcohólicos, presentan consistentes deficits, relacionados con el envejecimiento, en la percepción emocional y memoria. En este reporte, los sujetos viejos con y sin historia de alcoholismo presentaron menos expresiones emocionales que los sujetos jóvenes. Por lo que los resultados de este estudio, en lo general no soportan la hipótesis del envejecimiento prematuro del alcoholismo (175). En este mismo sentido, se encuentra el reporte de Kramer y colaboradores, en donde sugieren que el alcoholismo y el envejecimiento producen decrementos en el aprendizaje verbal totalmente independientes (177). En otro reporte, utilizando potenciales evocados, se sugiere que los cambios observados en alcohólicos crónicos van más en favor de una edad crítica o abuso crítico del alcohol, en lugar de la hipótesis de envejecimiento prematuro (178). Sin embargo, en otro reporte se mostró que alcohólicos viejos, el grupo en quienes los efectos del envejecimiento y alcoholismo convergen, manifestaron la mas deficiente ejecución de habilidades noverbales, en comparación con los

controles jóvenes no-alcohólicos. Ya que no se encontró interacción entre edad y abuso de alcohol, estos resultados soportan la forma de envejecimiento acelerado de la hipótesis del envejecimiento prematuro. El diseño de este estudio precluye el esquemar cualquier conclusión acerca de los mecanismos neurobiológicos o neuropsicológicos que conlleven a la similaridad en el perfil cognoscitivo entre envejecimiento y alcoholismo (176). Sin embargo estos autores apoyan el modelo difuso-generalizado de declinación cerebral para ambos envejecimiento y alcoholismo, ya que una típica característica de asimetría perceptual para materiales verbales fue demostrada en sujetos controles. Así soportan la hipótesis que ambos hemisferios cerebrales son igualmente afectados por la declinación que ocurre con el envejecimiento y con el abuso crónico de alcohol (176).

Por su lado, hay evidencia clínica que muestra atrofiás cerebrales significativas en sujetos alcohólicos y que estos cambios fueron más prominentes en sujetos de 60 años o más. Por lo que se concluye que el alcohol es un importante promotor de envejecimiento cerebral (179). De la misma manera imágenes de resonancia magnética de los tejidos cerebrales, permite identificar un incremento de pérdida de tejido cerebral en alcohólicos crónicos, dicha pérdida se incrementa con el envejecimiento, por lo que es interpretado como evidencia para un incremento relacionado con la edad en la vulnerabilidad cerebral al abuso crónico de alcohol (180). Grebb buscando la presencia de formas variantes de proteína III, encontró que fue significativamente asociada con alcoholismo. Esta variante de proteína fue frecuentemente observada en tejido cerebral post-mortem de viejos dementados y no dementados. Los datos sugieren, por lo tanto, que las variantes de proteína III pueden ocurrir seguido del ataque de una variedad de condiciones neurodegenerativas, incluyendo alcoholismo, varios tipos de demencia y posiblemente envejecimiento normal (181).

En el caso de modelos experimentales, Pietzrak y colaboradores, abordaron si la acción del etanol sobre los receptores muscarínicos cerebrales pueden ser sinérgistas con el envejecimiento y conduzcan a una declinación mental acelerada. La existencia de sinérgismo entre los efectos del alcoholismo crónico y envejecimiento pudiera implicar que los cambios observados en el envejecimiento de los animales controles, deberían ser mas pronunciados en animales viejos etanolizados. Sus resultados muestran que mientras que el envejecimiento se caracterizó en disminución en la densidad y afinidad de sitios de unión muscarínicos, el efecto del tratamiento con etanol fue el opuesto, esto es, incrementó la densidad, enmascarando parcialmente la disminución relacionada con la edad. Con la excepción de sitios corticales M_2 , el etanol no cambió la afinidad de los sitios muscarínicos. La disminución en afinidad de los sitios corticales M_2 observados en animales control viejos fue más marcada en animales viejos etanolizados. Aparte de este efecto

sinérgico el resto de los efectos relacionados con el etanol y efectos relacionados con la edad sobre la unión de ligaduras muscarínicas fue incongruente. De aquí que puede ser concluido que la aceleración del proceso de envejecimiento observado en el abuso de alcohol no puede ser explicado en base de alteraciones en la densidad de receptores muscarínicos o afinidad de ellos (182). Por su parte, De Witte y colaboradores, utilizando ratas produjeron hipervascularización cortical inducida por alcohol que recuerda muy fuertemente al aumento de red vascular cortical observada en ratas seniles (183).

Así es que dado lo contradictorio de los reportes de la literatura en pro o en contra de la posibilidad de que el alcoholismo crónico produzca un envejecimiento prematuro, a la fecha es poco posible dar una conclusión con respecto a este hecho. Sin embargo los datos neuropsicológicos apoyan la posibilidad de que pudiera existir este fenómeno. Es importante hacer notar que en nuestro conocimiento, no ha habido ningún intento por abordar esta posibilidad de envejecimiento prematuro asociado con la ingesta crónica de etanol, en relación con órganos periféricos, tanto neurales como no-neurales.

En el caso de los elementos de la cavidad oral, los resultados obtenidos en los diferentes proyectos constituyentes de la línea de investigación presentada en esta tesis, son orientados hacia la posibilidad de un envejecimiento prematuro en algunos órganos efectores del sistema nervioso central: glándulas salivales parótidas y yemas gustativas.

En las glándulas salivales parótidas de las ratas etanolizadas, en todos los especímenes se observó metaplasia oncocítica. Estos oncocitos presentaron un citoplasma granular y eosinófilo, con núcleo picnótico (171). Desde hace varias décadas se han descrito la presencia de estas células peculiares en las glándulas submandibular y sublingual humana (184). Su presencia fue característicamente asociada con envejecimiento. Posteriormente Harmperl, describió oncocitos en varios tejidos: páncreas, hipófisis, tiroides, oviductos y paratiroides (184). Se ha postulado que el 80% de todas las glándulas salivales de sujetos de 70 años o más presentan metaplasia oncocítica, por lo que se consideran como marcadores de envejecimiento (185). Los oncocitos son definidos como células epiteliales que pueden ser identificadas por su marcada granulaciones y acidofilia en el microscopio de luz, ultraestructuralmente se muestra que los gránulos representan una densa permeación del citoplasma por mitocondrias. La histoquímica muestra que los oncocitos se caracterizan por una alta actividad de enzimas oxidativas y enzimas hidrolíticas (citocromooxidasa, succinodihidrogenasa, difosfopiridinucleótido), por lo que se piensa que la metaplasia oncocítica representa un cambio en el metabolismo celular el cual es acompañado por una mitocondropatía (185). De tal

manera los oncocitos representan cambios relacionados con la edad, aunque su significancia clínica no ha sido establecida. Ultraestructuralmente su característica es una acumulación de mitocondrias alteradas. Los oncocitos son identificados en acinos en conductos estriados e intercalares de las glándulas salivales y pueden originar neoplasias (167). Los roedores seniles (700-1100 días de edad) presentan abundantes oncocitos típicos. La transformación oncocítica en nuestras ratas alcoholizadas de un año de edad recuerdan la profileración oncocítica descrita por Andrew en sus animales seniles de 2-3 años de edad (186). Por otra parte, vale la pena insistir en que en nuestras muestras, ningún oncocito fue observado en el grupo control.

Cambios histológicos asociados con el envejecimiento han sido reportados que ocurren dentro de las glándulas salivales. Cambios degenerativos grasos, fibrosis, y la progresiva acumulación de linfocitos en la glándula salival, son asociados con el envejecimiento (167). Todos estos cambios fueron identificados en los animales etanolizados de edad cronológica media (13-15 meses) (171).

En el caso de las yemas gustativas linguales provenientes de ratas etanolizadas crónicamente, nuestros resultados muestran pérdida del ordenamiento intragemular, cambios nucleares de las células constituyentes, dilataciones y constricciones de los axones perigemulares e intragemulares, disminución del diámetro transversal de los elementos neurovasculares de la papila y atrofia del epitelio circundante del complejo neurosensorial (159). Estos resultados son muy semejantes a los hallazgos previos de nuestro laboratorio en relación a yemas gustativas provenientes de sujetos humanos seniles. La imagen morfológica de las yemas gustativas humanas envejecidas muestra desorden celular, cambios nucleares, prolongaciones citoplasmáticas cortas, desarreglo de la región del poro gustativo y profundización del mismo (187). Aunque la diferencia en especies es evidente, no existen reportes que marquen diferencias importantes en la citoarquitectura de las yemas gustativas humanas y de roedores, por lo que es posible realizar comparaciones a nivel morfológico. De esta manera se puede observar que las imágenes de las yemas gustativas humanas envejecidas y las yemas gustativas de ratas etanolizadas crónicamente guardan grandes semejanzas (ver figura 3). En este momento no es posible hacer alguna deducción de este hecho mas que la similitud misma, ya que las edades biológicas de las dos especies son muy diferentes. Sin embargo el promedio de edad de nuestros animales al momento del sacrificio fue de 14 meses de edad, lo que corresponde de manera general a una edad media de los animales, considerando que este tipo de animales tiene una vida promedio de 3 años. Por lo anterior nuestros animales tenían una edad media al momento del sacrificio y en ningún momento se pueden considerar animales seniles. Sin embargo la carencia de reportes que muestren la imagen morfológica de

las yemas gustativas envejecidas de roedores hace que sea muy difícil hacer alguna conclusión con respecto de si esta imagen de ratas alcoholizadas corresponde a una imagen de yemas gustativas de ratas seniles. El único punto de comparación se realiza con el reporte de nuestro laboratorio realizado en humanos (187). A pesar de las aclaraciones mencionadas anteriormente, es muy atractiva la sugerencia en el sentido que el etanol, de alguna manera, pudiera haber producido un envejecimiento prematuro de estas estructuras.

Se ha reportado un estudio diseñado especialmente para revelar la apariencia de las mucosas orales provenientes de sujetos seniles sanos (188). Esta última característica de este estudio adquiere gran importancia ya que se ha cuestionado que algunos de los cambios orales relacionados con el envejecimiento son producto más de padecimientos crónicos o enfermedades degenerativas, de tratamiento de polifarmacia (usualmente utilizado en la población geriátrica); que del proceso de envejecimiento normal (189). Los resultados muestran que de las estructuras estudiadas (labios, mucosa labial y vestibular; paladar blando y duro; lengua; piso de la boca, orificios de las glándulas salivales, bordes alveolares edéntulos; encía insertada y orofarínge), la presencia de cambios significativos de la mucosa oral (presencia de al menos una lesión roja o blanca, presencia de una o mas ulceraciones o erosiones mucosas), en los varones estudiados fue 9%, no habiéndose identificado diferencias entre hombres de diferentes grupos de edad o para hombres viejos con o sin dentaduras totales o prótesis bucal. En cambio las mujeres viejas que usaron prótesis removible mostraron el más alto porcentaje de alteraciones mucosas. Los pocos cambios observados en la mucosa oral no fueron relacionados con tabaquismo o alcoholismo. Por lo que los autores concluyen que los resultados de este estudio sugieren que el envejecimiento per se no conlleva a cambios en la apariencia clínica de la mucosa oral. A diferencia de la piel donde el envejecimiento es acompañado de evidentes cambios, la mucosa oral en personas sanas parece permanecer relativamente sin cambios con la edad. Ciertas lesiones orales, tales como leucoplasia u cáncer oral han sido asociados con fumadores o abuso del alcohol. El número de sujetos en este estudio que fueron fumadores activos o quienes consumían alcohol en forma regular fue relativamente pequeño. Sin embargo cuando estuvieron presentes, estos hábitos no fueron asociados con ninguna alteración significativa en la integridad de la mucosa oral (188).

El hecho de que la mucosa oral de sujetos viejos sanos no presente cambios morfológicos importantes, hace que surjan importantes cuestionamientos en la presente tesis. Ya que como los mismo autores lo sugieren (188), el hecho de que la mucosa oral no presente cambios, no precluye que no existan cambios subyacentes. Este estudio fue realizado a nivel clínico, no realizándose análisis histopatológico de las diferentes áreas de la mucosa oral. Por otra parte el hecho de no presentar cambios la mucosa oral envejecida

sana, puede orientar a que solamente los órganos blancos del Sistema Nervios Central puedan verse influidos en el proceso de envejecimiento del SNC.

El neurotrofismo es parte fundamental para el desarrollo y manutención y funcionalidad de los órganos blanco involucrados, donde el flujo axoplásmico juega un papel fundamental para el establecimiento de estas característica de neurotrofismo (para un revisión ver 190). Dentro de las estructuras de la cavidad oral que mas se conoce que están involucradas en un proceso de neurotrofismo son las glándulas salivales (135; 132; 134;); y las yemas gustativas (153; 154), donde se ha demostrado que para mantener la respuesta gustativa se requiere neurotrofismo y flujo axoplásmico (191). Es conocido que el sistema nervioso central declina en sus funciones de una manera normal durante el envejecimiento (192; 193). Por otra parte, la hipótesis del envejecimiento prematuro producido por el alcohol, ha sido establecido en el SNC (175; 176). Aunque la información en este momento no es concluyente hacia si es que se produce un proceso acelerado de envejecimiento por el alcohol, si existiera esta posibilidad se podría establecer que un SNC alterado por el alcohol y conducido hacia un envejecimiento prematuro, pudiera influir en sus órganos blanco através de un mal proceso de neurotrofismo. En el caso de las yemas gustativas linguales se pudo observar que las fibras nerviosas del corión de la papila fungiforme, así como los axones perigemulares e intragemulares (figura 4-A; 4-B), mostraban alteraciones tales como dilataciones y constricciones seriadas, lo cual es sugerente de una mala transportación de un flujo axónico (159). Además de conocer que el alcohol produce una disminución del flujo axoplásmico (152).

En el caso de las glándulas salivales se ha cuestionado que uno de los procesos para justificar las alteraciones y cambios en la sialoquímica observados en los sujetos alcohólicos crónicos, se basa en una mala interacción o mal procesamiento de información de los núcleos salivatorios y de los nervios que conducen esa información (132; 135; 134). Aunque en nuestro estudio no fue incluida la observación y análisis morfológico de la integridad de los axones (fibras nerviosas) de los acinos glandulares; pudiera se atractivo el inferir que un proceso de esta naturaleza -SNC envejecido prematuramente por el alcohol-, pudiera establecer una mala interacción neurotrófica con las glándulas salivales y de alguna manera promover la aparición de cambios semejantes al envejecimiento, observado en nuestros animales.

Aunque el objetivo inicial de este estudio no incluyó el abordar la hipótesis de envejecimiento prematuro, o analizar o justificar una u otra variante de estas hipótesis, los resultados morfológicos y la concordancia de estos con las imágenes observadas en envejecimiento de estas estructuras, hace que se pueda proponer, si existiera alguna posibilidad de envejecimiento prematuro de estas estructuras producto del consumo de etanol, podría ser media-

do por un efecto através del SNC, o, dependiente de la acción directa del etanol sobre las estructuras estudiadas. Si esto pudiera ser cierto, en el momento actual de nuestro proyecto, en base a los resultados obtenidos y en base a la literatura consultada, proponemos la posibilidad de que se trate de la forma de un envejecimiento acelerado, más que la forma de sinergia entre alcohol y envejecimiento. Una vez más es necesario aclarar, que el modelo experimental no fue diseñado para contestar esta pregunta, por lo que las limitaciones experimentales de diseño son evidentes, ya que no se contó con controles viejos. Sin embargo, el hecho de que los cambios semejantes a los observados en el envejecimiento, aparecieran en los animales de edad media, hacen que se apoye esta forma. De otra manera debería haberse observado menos alteraciones morfológicas, o en menor cantidad tal y como es el caso de los oncocitos. Es evidente que la respuesta a esta pregunta deberá ser abordada con un modelo experimental animal o humano que sea diseñado ex profeso y que evidentemente deberá involucrar un grupo de animales/sujetos sanos viejos, para poder establecer las comparaciones pertinentes.

Otra hecho a considerar dentro de esta posible relacion entre alcoholismo crónico-envejecimiento-cambios en las estructuras orales, pudiera esta relacionada con en el status del zinc. Existen reportes en el sentido que la deficiencia de zinc en el viejo puede complicar enfermedades crónicas y contribuir a status nutricional global. El zinc esta involucrado en mas de 70 actividades enzimáticas. Por ejemplo, además del papel del zinc en las metaloenzimas; la anhidrasa carbónica y la alcohol deshidrogenasa son dependientes del zinc para activarse. En humanos son características de la deficiencia del zinc, incluyendo anemia por deficiencia severa de hierro: disgeusia, hipogeusia, hepatoesplenomegalia, ceguera nocturna en el viejo, y estatura baja e hipogonadismo en niños en desarrollo y adolescentes. Algunos de los efectos de la deficiencia de zinc sobre la función inmunológica son: involución tímica; depleción de timocitos en el timo; depleción de la hipersensibilidad retardada, depleción de linfocitos periféricos y/o células t; represión de la respuesta mitógena de las células t; depresión de la función de las células t-ayudadoras; y disminución de las funciones supresoras de las células t. Muchos de estos hallazgos son particularmente interesantes considerando el papel de los linfocitos t en lesiones orales agudas o crónicas y en patosis. Absoluta linfopenia ha sido demostrada en pacientes con cirrosis hepática, lo cual condiciona un estado de deficiencia de zinc (para una revisión ver 194). En el alcohólico crónico existe una importante hiperzincuria por lo que pudiera contribuir a un disminución del zinc circulante con la posibilidad de producir alteraciones o promover alteraciones como las anteriormente mencionadas, si a esto se involucra una población geriátrica el problema se vuelve mas acendrado.

En un estudio de seguimiento de una población realizado en el condado de Alameda, California, Estados Unidos, para conocer algunas variables predictoras de alta calidad de vida y altos niveles de ejecución en el envejecimiento, se muestra que los sujetos con moderada ingesta de alcohol tuvieron 2.4 veces más, para tener alto funcionamiento en el envejecimiento, que los abstemios y 1.7 veces más para tener alto funcionamiento que los bebedores fuertes. Otras variables que fueron predictivas de alto funcionamiento en el seguimiento de 19 años fueron: raza (aquellos no negros), alto nivel familiar de ingresos, ausencia de hipertensión, ausencia de artritis, ausencia de dolor de espalda, ser un no fumador, teniendo un peso normal. De las enfermedades crónicas, la ausencia de hipertensión arterial y artritis son claros predictores de función alta. El nunca haber fumado o teniendo un pasado de fumador (el no ser fumador activo) y teniendo un peso corporal moderado están asociados con alta función. El objetivo de este estudio fue encaminado hacia la posibilidad de identificar y fomentar la participación activa en áreas las cuales promueven envejecimiento sano, que pudieran llevar a la población vieja a retener altos niveles de función en una gran proporción de sus vidas y ser por lo tanto, menos dependientes de sus familias y del sistema de cuidado de la salud (195). El hecho que beber alcohol en poca cantidad ayuda a un envejecimiento sano o previene el envejecimiento fue también corroborado y propuesto por Tateishi y colaboradores (196). El resultado de que un historial de alcoholismo moderado pudiera ser predictor de un envejecimiento sano, cuestiona directamente la hipótesis de envejecimiento prematuro. Aunque vale la pena comentar que los bebedores fuertes tuvieron una disminución en el funcionamiento que los bebedores moderados. Sin embargo no existen en nuestro conocimiento, grupos de investigación que hayan abordado la problemática que surge al cuestionarse si es que existe alguna dosis que no produzca efectos deletéreos sobre la salud del sujeto o sobre su envejecimiento. En nuestra opinión hasta que no se pueda conocer si existe una dosis de seguridad y que en alguna medida coadyuve a un envejecimiento sano, se debe considerar al alcoholismo como una posibilidad real de producir cambios físicos o mentales severos sobre la población que abusa de esta droga.

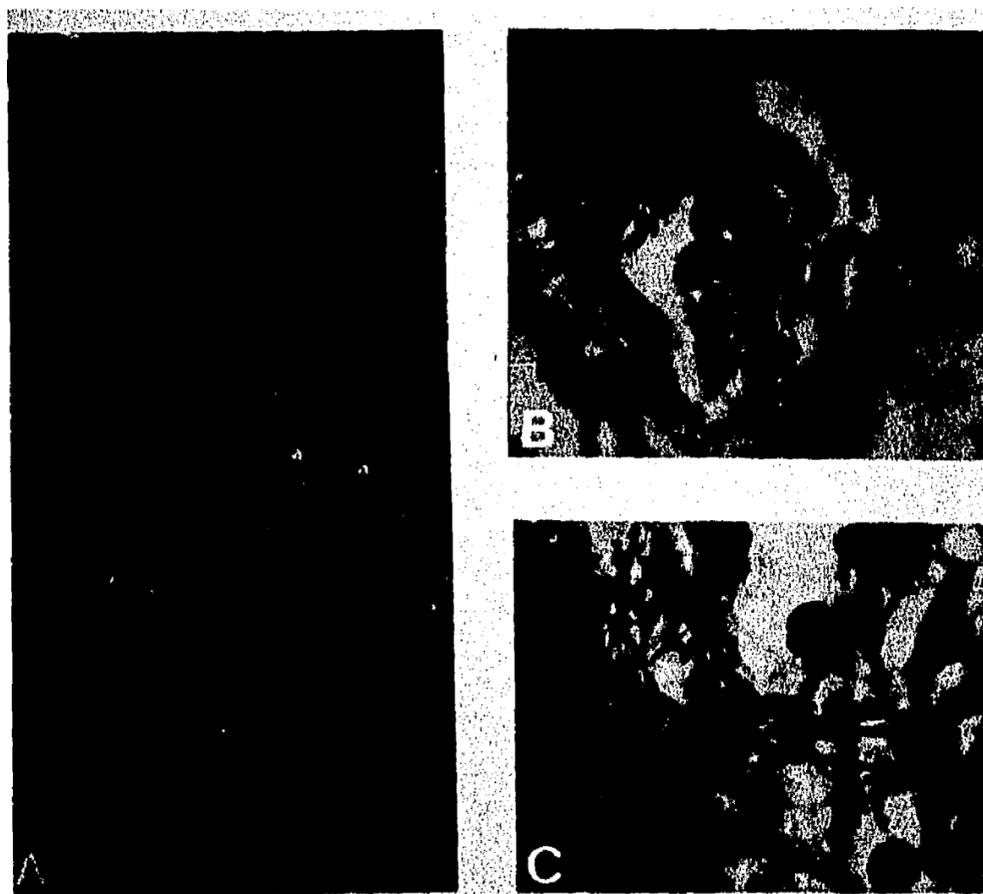


FIGURA 4.- CAMBIOS MORFOLOGICOS AXONICOS, EN LAS YEMAS GUSTATIVAS Y EN LOS GERMENES DENTARIOS, ASOCIADOS A LA INGESTA CRONICA DE ETANOL.

FIGURA 4.- CAMBIOS MORFOLOGICOS AXONICOS, EN LAS YEMAS GUSTATIVAS Y EN LOS GERMENES DENTARIOS, ASOCIADOS A LA INGESTA CRONICA DE ETANOL.

A) Observe en esta microfotografía como los elementos neurales del corion de la papila fungiforme, limitados por las cabezas de flechas, que se aproximan a la yema gustativa se observan compactados. En el interior de este paquete se distingue alteraciones axónica. Yema gustativa proveniente de ratas etanolizada crónicamente, Bielschowsky x40.

B) En las yemas gustativas de las ratas etanolizadas crónicamente fue posible identificar signos de degeneración axónica, tanto en las fibras perigemulares (flechas delgadas), así como en las fibras intragemulares (flechas gruesas). Yema gustativa de rata etanolizada, Bielschowsky x64.

C) Las técnicas de impregnación argéntica nos permitió observar dilataciones (flechas) y constricciones, signos de degeneración axónica, de las fibras nerviosas asociadas a gérmenes dentarios de ratas sometidas a la exposición in útero de etanol. Germen dentario del grupo experimental, Nauta-Gygax, x64.

IX.- CONCLUSIONES.

1.- La ingesta crónica de etanol produce cambios morfológicos en algunas estructuras orofaciales.

2.- La ingesta crónica de etanol durante el embarazo produce alteraciones en la odontogénesis que pueden estar asociados con hipoplasias del esmalte observados en niños con síndrome de feto-alcoholizado.

3.- Las alteraciones observadas en los gérmenes dentarios no parecen estar asociadas a desnutrición o deshidratación.

4.- La ingesta crónica de etanol produce cambios morfológicos en las yemas gustativas de ratas wistar.

5.- Estas alteraciones en las yemas gustativas parecen estar relacionadas con la hipodisgeusia alcohólica.

6.- La ingesta crónica de etanol produce cambios morfológicos en las glándulas parótidas de ratas wistar.

7.- Estas alteraciones en las glándulas parótidas parecen estar relacionadas con la parotiditis alcohólica.

8.- Aparentemente, tanto en las yemas gustativas como en las glándulas parótidas, el neurotrofismo juega un papel importantísimo para su funcionalidad.

9.- La ingesta de etanol produce cambios en el neurotrofismo.

10.- Es probable que con la ingesta de etanol, pudiera existir una alteración del flujo axoplásmico que alterare el neurotrofismo y producir cambios morfológicos en los órganos blanco (yemas gustativas, glándulas parótidas).

11.- Las imágenes de alteración producidas por la etanolización crónica, en las yemas gustativas y glándulas parótidas, se asemeja en mucho a las imágenes seniles de éstos órganos.

X.-RECOMENDACIONES Y COMENTARIOS

Aunque en ningún momento el objetivo de esta línea de investigación contempló el abordar el problema del alcoholismo entre los odontólogos, el sustentante cree oportuno hacer algunos comentarios a este respecto, en este espacio. El alcoholismo ha sido llamado la enfermedad que iguala en oportunidades por que afecta todas las razas y nacionalidades independientemente de los estratos socioeconómicos. Su existencia debe ser reconocida entre la comunidad medica y dental al igual que en cualquier otro segmento de la sociedad. La incidencia de alcoholismo es de 1.5 veces más entre profesionista que entre no-profesionistas (en los EEUU). En los Estados Unidos entre el 12-14% de los médicos y dentistas de una comunidad y/o sociedad profesional, han tenido, tienen o tendrán problemas con el alcohol y/o drogas. El por que entre la misma comunidad médico-dental no se reconoce este problema, tal vez este asociado con el mito de inmunidad relacionado a la profesión. Es generalmente creído que la inteligencia de los profesionales de la salud así como su educación acerca de la naturaleza de problemas psicosociales pudieran prevenirlos a padecer este tipo de enfermedad, sin embargo tal situación no se presenta. Expectaciones sociales y profesionales contribuyen a este fenómeno. Un aura de perfeccionismo rodea al médico y al dentista. Este tipo de profesional es colocado sobre un pedestal soportado por presiones externas e internas (197). Estas características psicosociales se evidencian en que el promedio de edad entre los dentistas suele ser 10 años mas viejos que el promedio de la población abierta cuando inician su tratamiento de alcoholismo (198). En una encuesta realizada en los Estados Unidos entre odontólogos respecto a la presencia de alcohólicos entre su gremio los resultados señalan que el 80% tenían conocimiento acerca de que la presencia del alcoholismo entre el gremio iba de moderado a muy alto. El 48% de ellos tenían conocimiento de un colega con este problema, y el 39% también sabían del empeoramiento de un colega (198).

Se ha propuesto que la profesión dental es propensa a desarrollar esta enfermedad. Se calculó que aproximadamente en 1983 existían 12 000 dentistas en los Estados Unidos con este problema (199). Factores de stress profesional pueden ser identificados en la profesión dental, el stress profesional en combinación con el fácil acceso a drogas que alteren el estado de ánimo, pueden contribuir a la génesis del alcoholismo. La mayoría de los dentistas piensa que la odontología es una profesión de alto stress (198). Esto quizá refleje la personalidad de los individuos que eligen estudiar esta profesión y a las presiones de la práctica dental. Los dentistas han sido descritos como "un perfeccionista frustrado melancólico" porque son generalmente incapaces de manejar las metas ambiciosas dentro de un horario demasiado estricto establecido por ellos o por otros. La mecánica minuciosa y el constante detalle con un público nervioso, inevitablemente causan sentimien-

tos de frustración, resentimiento o inferioridad. Desgraciadamente es también muy fácil un escape para usar ya sea alcohol u otras drogas que alteren el estado de ánimo (38). Una meta principal del conocimiento de esta enfermedad, es la protección del/los paciente(s), y del dentista de él mismo. Al identificar cualquiera de los mas consistentes síntomas de abuso del alcohol por parte del odontólogo, debe obligar a señalar que existe un problema. La intervención involucra confrontamiento del dentista con el problema y el desarrollo de posibles soluciones, después de asegurarse de que la información obtenida es definitiva y que el problema verdaderamente existe (200).

Con respecto al Síndrome del feto Alcoholizado es importante para el sustentante comentar lo siguiente: los diferentes países del mundo, independientemente de sus factores culturales, religiosos, y/o económicos, han sido capaces de desarrollar programas publicitarios maduros en escuelas para promover medidas de sexo seguro y el uso del condón (alguna vez tabúes), para controlar la diseminación del SIDA. ¿Por que no programas parecidos relacionados al consumo de alcohol y daño fetal pueden ser producidos y promovidos con igualdad de éxito?. No es suficiente el que los ginecoobstetras, pediatras y odontopediatras identifiquen grupos de riesgo asociados a SFA, una parte fundamental de cualquier programa que se diseñe forzosamente deberá ir dirigido hacia la población abierta, si se logra impactar a la población, se espera que aminore el problema. Ojalá las mujeres embarazadas aprendan que la vida no es una cerveza, y que el Síndrome del Feto Alcoholizado es un tragedia 100% prevenible (55).

Los datos mostrados en esta tesis, con respecto al Síndrome del Feto Alcoholizado, hace que se concluya que este síndrome ofrece una oportunidad única en la medicina dado que es absolutamente prevenible. Así es posible eliminar totalmente la probabilidad de padecer SFA o EFA, sencillamente no bebiendo alcohol durante el embarazo, situación no repetible en otros síndromes. Este hecho hace que sean necesarias campañas de alerta hacia la población tendientes a evidenciar los graves problemas que conlleva el beber bebidas embriagantes durante el embarazo, si estas campañas tuvieran éxito se disminuiría, el 20% de los débiles mentales en el mundo. Los programas de prevención siempre deberán ir encaminados hacia la abstinencia total de beber alcohol durante el embarazo, y hacer mucho énfasis en que no existen a la fecha, ni dosis de seguridad, ni épocas seguras durante el embarazo.

XI.-PROPUESTAS DE INVESTIGACION EN EL FUTURO.

Se propone diseñar proyectos de investigación que aborden las interrogantes surgidas de la presente tesis. Diseñar un proyecto que contemple la posibilidad que la etanolización crónica produzca una aceleración del proceso de envejecimiento, probablemente utilizando un modelo animal, o efectuarlo através de un estudio postmortem.

Se propone también diseñar proyectos de investigación que analicen las características orofaciales de niños mexicanos con síndrome del feto alcoholizado.

Se propone diseñar un proyecto para conocer las características orofaciales de los sujetos alcohólicos.

Se propone diseñar un proyecto que trate de dilucidar si es que una dieta rica en maíz en bebedores consuetudinarios incrementa el riesgo de padecer cáncer oral.

XII.-BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Guerra AJ: El alcoholismo en México. Archivo del Fondo de Cultura económica. México, 1977.
- 2.- Márquez A, Navarro B: "Aspectos de la Economía Política del Alcoholismo en México" En: eds. Molina, Roman, Berruecos, Sanchez. El alcoholismo en México III, memoria del seminario de analisis. Capt. Aspectos Economicos. México, D.F. Fundacion de Investigaciones Sociales, A.C. 1983: 86-90.
- 3.- López A: Aspectos relacionados con la producción de bebidas alcohólicas. En: eds. Molina, Román, Berruecos, Sánchez. El alcoholismo en México III, memoria del seminario de análisis. Capt. Aspectos agrícolas, industriales y comerciales. México, D.F. Fundación de Investigaciones Sociales, A.C. México, 1983:104-110.
- 4.- Borges G: Prevalencia de bebedores consuetudinarios en México: Un análisis ecológico. Salud Pública Méx. 1984; 31(4):503-518.
- 5.- Binns CW, Carruthers SJ, Howat PA: Thiamin in beer: a health promotion perspective. Community Health Stud. 1989; XIII(3):301-305.
- 6.- Hore BD: Prevalence of Alcoholism. In: eds. Billing Sons. Alcohol dependence. Chap. 7. London, Guildford, London. 1976; 41-53.
- 7.- Blume S: National Patterns of Alcohol Use and Abuse. In: Research Developments in Drug and Alcohol Use. Part I. Epidemiology and characteristics of drug and alcohol abuse. Ann NY Acad Sc. 1981; 362:4-15.
- 8.- Duggan AK, Adger H, McDonald EM, Stokes EJ, Moore R: Detection of alcoholism in hospitalized children and their families. Am J Dis Child. 1991; 145:613-617.
- 9.- Christen JA, Christen AG: Combined tobacco and alcohol addictions: a prototypic form of polydrug abuse. Indianapolis, Ind. Indiana University, School of Dentistry. 1992. Profesional Teaching Monograph.
- 10.- Avila IC: Aspectos de salud pública en los problemas del consumo del alcohol. En: eds: Molina, Román, Berruecos, Sánchez. El alcoholismo en México III. Memorias del seminario de análisis. Capt. Aspectos de salud pública. México, D.F. Fundación de Investigaciones Sociales A.C. 1983; 247-253.

- 11.- Fernández Varela M.H.: El alcoholismo en México, Aspectos de salud pública. En: eds. Molina, Román, Berruecos, Sánchez. El alcoholismo en México, III. Memorias del Seminario de análisis. Capt. Aspectos de salud pública. México, D.F. Fundación de Investigaciones Sociales, A.C. 1983; 229-235.
- 12.- Ortiz A: Desarrollo del sistema de registro de información sobre droga en México. Bol of Sanit Panam. 1989; 107(6):523-530.
- 13.- Medina-Mora ME, Tapia CR, Roscón ML, et al.: Situación epidemiológica del abuso de drogas en México. Bol of Sanit Panam. 1989; 107(6):475-484.
- 14.- Breed W, Eallack L, Grube JW: Alcohol advertising in college news papers: a 7-years follow-up. J Am Coll Health. 1990; 38:255-262.
- 15.- London WP: Alcoholism: Theoretical consideration of season of birth and geographic latitude. Alcohol. 1987; 4:127-129.
- 16.- Samson HH, Maxwell CO, Doyle TF: The relation of initial alcohol experiences to current alcohol consumption in a college population. J Stud Alcohol. 1989; 50(3):254-260.
- 17.- Wilsnack RW; Wilsnack SC: Women, work, and alcohol: failures of simple theories. Alcoho Clin Exp Res. 1992; 16(2):172-179.
- 18.- Lara-Cantú MA, Medina-Mora ME, Gutiérrez CE: Relationship between masculinity and feminity in drinking in alcohol-related behavior in a general population sample. Drug Alcohol Depend. 1990 26:45-54.
- 19.- Stabenau JR: Implications of family history of alcoholism, antisocial personality, and differences in alcohol dependence. Am J Psychiatry. 1984; 141(10):1178-1182.
- 20.- Chipperfield B, Vogel-Sprott M: Family history of problem drinking among young male social drinkers: modeling effects on alcohol consumption. J Abnorm Psychol. 1988; 97(4):423-428.
- 21.- Goodwin DW: Is alcoholism hereditary?. New York, N.Y. Oxford University Press, 1976.
- 22.- Mckenna T, Pickens R: Alcoholic childrens of alcoholics. J Stud Alcohol. 1981; 42:1021-1029.
- 23.- Cloninger C.R.: Clinical Heterogeneity in Families of Alcoholics. In: Kiianmaa, Tabakof, Saito, eds.: Genetic Aspects of Alcoholism. Helsinki. The Finnish Foundation for Alcohol Studies. 1989; 55-65.

- 24.- Kampov-Polevoy AB; Kasheffskaya OP, Sinclair JD: Initial acceptance of ethanol: gustatory factors and patterns of alcohol drinking. *Alcohol*. 1990; 7:83-85.
- 25.- Murphy JM, Waller MB, Gatto GJ, McBride WJ, Lumeng L, Li TK: Effects of fluoxetine on the intragastric self-administration of ethanol in the alcohol preferring P line of rats. *Alcohol*. 1988; 5:283-286.
- 26.- Blum K, Briggs AH, Trachtenberg MC, Delallo L, Wallace JE: Enkephalinase inhibition: regulation of ethanol intake in genetically predisposed mice. *Alcohol*. 1987; 4:449-456.
- 27.- Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, et al: Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *JAMA*. 1990; 263:2055-60.
- 28.- Marshal EJ, Murray RM: The familial transmission of alcoholism. *Br Med J (Clin Res)*. 1991; 303,72-73.
- 29.- London WP, Kibbee P, Holt L.: Handedness and alcoholism. *J Nerv Ment Dis*. 1985; 173:570-572.
- 30.- London WP: Treatment outcome of lefthanded versus right-handed alcoholic men. *Alcoholism (NY)*. 1985; 9:503-504.
- 31.- Yamashita I, Ohmori T, Koyama T, et al: Biological study of alcohol dependence syndrome with reference to ethnic difference: report of a WHO collaborative study. *Jpn J Psychiatry Neurol*. 1990; 44(1):79-84.
- 32.- Toth P, Linseman MA, Perlanski E, Grupp, L.A: The role of the gastric and hepatic vagus in voluntary alcohol intake. *Pharmacol Biochem Behav*. 1990; 36:69-76.
- 33.- Larson EW: Alcoholism: the disease and the diagnosis (editorial). *Am J Med*. 1991; 91:107-109.
- 34.- De Soto CB, O'Donnell WE, Allred LJ, Lopes CE: Symptomatology in alcoholics at various stages of abstinence. *Alcohol Clinical Exp Res*. 1985; 9(6):505-512.
- 35.- Bullock, ML, Umen AJ, Culliton PD, Olander RT: Acupuncture treatment of alcoholic recidivism: a pilot study. *Alcohol Clinical and Exp Res*. 1987; 11(3):292-296.
- 36.- Lawrin MO, Naranjo CA, Seller EM: Identification and testing of new drugs for modulating alcohol consumption. *Psychopharmacology Bull*. 1986; 22(3):1020-1025.

- 37.- Gorelick DA: Serotonin uptake blockers and the treatment of alcoholism. *Clinical Pharmacology*. 1991; IV:267-281.
- 38.- Robb ND: Alcoholism and the dentist (editorial). *Br J Addict*. 1990; 437-439.
- 39.- Schuckit MA: Overview of alcoholism. *J Am Dent Assoc*. 1979; 99:489-493.
- 40.- Larato DC: Oral tissue changes in the chronic alcoholic. *J Periodontol*. 1972; 43(12):772-773.
- 41.- Vittek J, Gordon G, Vigdor R, Rappaport SC, Southern AL, Gordon GG: Bony hyperostoses; a significant physical sign in alcoholics. *Med Sci Res*. 1987; 15:505-506.
- 42.- Soubiran JM, Guilbert F: Rhinophyma. *Actual Odontostomatol (París)*. 1976; 115:462-463.
- 43.- Vaillant JM, Couly G: Le traitement chirurgical de l'adenolipomatose de launois et bensaude. *Actual Odontostomatol (París)*. 1976; 115:464-465.
- 44.- Fischman SL: Dental management of the medically disabled adult. *J Cand Dent Assoc*. 1981; 10:643-648.
- 45.- Wautier JL, Caen JP: Les troubles de L'ethylique. *Actual Odontostomatol (París)*. 1976; 115:455-461.
- 46.- Lemoine P, Harrouseu H, Borteyru JP, Menuet JC: Les enfants de parents alcooliques: anomalies observees. *Quest Med*. 1968; 25:476-482.
- 47.- Jones KL, Smith DW, Ulleland CN, Streissguth AP: Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet*. 1973; 1:1267-1271.
- 48.- Clarren SK: Recognition of fetal alcohol syndrome. *JAMA*. 1981; 245(23):2436-2439.
- 49.- Graham JM, Hanson JW, Darby BL, Barr HM, Streissguth AP: Independent dysmorphology evaluations at birth and 4 years of age for children exposed to varying amounts of alcohol in utero. *Pediatrics*. 1988; 81:772-778.
- 50.- Borges G: Consumo moderado de bebidas alcohólicas por mujeres embarazadas. Una controversia epidemiológica. *Salud Pública Méx*. 1988; 30(1):14-24.

- 51.- DeHaene P, Samaille-Villette C, Boulanger-Fasquelle P, Subtil D, Delahousse G, Crespin G: Diagnostic et prévalence du syndrome d'alcoolisme foetal en maternité (lettres). *Presse Méd.* 1991; 20(21):1002.
- 52.- Smith IE, Lancaster JS, Moss-Wells S, Coles CD, Falek A: Identifying high-risk pregnant drinkers: biological and behavioral correlates of continuous heavy drinking during pregnancy. *J Stud Alcohol.* 1987; 48(4):304-309.
- 53.- Abel EL, Sokol RJ: A revised conservative estimate of the incidence of FAS and its economic impact. *Alcohol Clin Exp Res.* 1991; 15(3):514-524.
- 54.- Stromland K: Ocular involvement in the fetal alcohol syndrome. *Surv Ophthalmol.* 1987; 31(4):277-284.
- 55.- Waldman HB: Fetal alcohol syndrome and the realities of our time. *ASDC J Dent Child.* 1989; Nov-Dec: 435-437.
- 56.- Hoyseth KS, Jones PJH: Minireview: Ethanol induced teratogenesis: characterization, mechanisms and diagnostic approaches. *Life Sci.* 1989; 44:643-649.
- 57.- Smith GN, Patrick J, Sinervo KR, Brien JF: Effects of ethanol exposure on the embryo-fetus: experimental considerations, mechanisms, and the role of prostaglandins. *Can J Physiol Pharmacol.* 1991; 69: 550-569.
- 58.- Ginsburg KA, Blacker CM, Abel EL, Sokol, RJ.: Fetal alcohol exposure and adverse pregnancy outcomes. *Contrib Gynecol Obstet.* 1991; 18:115-129.
- 59.- Pennington S, Allen Z, Runion J, Farmer P, Rowland L, Kalmus G: Prostaglandin synthesis inhibitors block alcohol-induced fetal hypoplasia. *Alcohol Clin Exp Res.* 1985; 9(5):433-437.
- 60.- Keppen LD, Pysher T, Rennert OM: Zinc deficiency acts as a co-teratogen with alcohol in fetal alcohol syndrome. *Pediatr Res.* 1985; 19(9): 944-947.
- 61.- Anónimo: Zinc and fetal alcohol syndrome: another dimension. *Nutr Rev.* 1986; 44(11):359-360.
- 62.- Fisher SE, Alcock, NW, Amirian J, Altshuler HL: Neonatal and maternal hair zinc levels in a nonhuman primate model of the fetal alcohol syndrome. *Alcohol Clin Exp Res.* 1988; 12(3):417-421.
- 63.- Ali F, Persaud TVN: Mechanisms of fetal alcohol effects role of acetaldehyde. *Exp Pathol.* 1988; 33:17-21.

- 64.- Bearer CF, Gould S, Emerson R, Kinnunen P, Cook CS: Fetal alcohol syndrome and fatty acid ethyl esters. *Pediatr Res.* 1992; 31(5):492-495.
- 65.- Steinhausen HC, Spohr HL.: Fetal alcohol syndrome. In: Lahey, BB, Kazdin, AE (eds). *Advances in clinical child psychology.* New York, NY. Plenum Press; 1986:217-243.
- 66.- West JR, Ward GR.: Effects of alcohol on the developing brain. In: Miller G, Ramer JC (eds). *Static encephalopathies of infancy and childhood.* New York, NY. Raven Press, Ltd.; 1992:311-318.
- 67.- Abel EL, Greizerstein HB.: Ethanol-induced prenatal growth deficiency: changes in fetal body composition. *J Pharmacol Exp Ther.* 1979; 211:668-671.
- 68.- Lancaster F, Spiegel K, Swineford L, et al.: Maternal ethanol exposure with adequate protein in the diet: influence on offspring development. *Nutr Res.* 1987; 7:375-383.
- 69.- Wiener, SG, Shoemaker, WJ, Koda LY, Bloom FE.: Interaction of ethanol and nutrition during gestation: influence on maternal and offspring development in the rat. *J Pharmacol Exp Ther.* 1981; 216:572-579.
- 70.- Kuzma JW, Sokol RJ.: Maternal drinking behavior and decreased intrauterine growth. *Alcohol Clin Exp Res.* 1982; 6:396-402.
- 71.- Streissguth AN, Clarren SK, Jones KL.: Natural history of the fetal alcohol syndrome: a 10-year follow-up of eleven patients. *Lancet.* 1985; 13:85-91.
- 72.- Autti-Rämö I., Granström ML.: The psychomotor development during the first year of life of infants exposed to intrauterine alcohol of various duration. *Neuropediatrics.* 1991; 22:59-64.
- 73.- Lewis, PD: Neuropathological effects of alcohol on the developing nervous system. *Alcohol Alcohol.* 1985; 20(2):195-200.
- 74.- Scott HC, Paull WK, Rudeen PK: Effects of in utero ethanol exposure on the development of LHRH neurons in the mouse. *Brain Res.* 1992; 66:119-125.
- 75.- Siebert JR, Astley SJ, Clarren SK.: Holoprosencephaly in a fetal macaque (*macaca nemestrina*) following weekly exposure to ethanol. *Teratology.* 1991; 44:29-36.
- 76.- Kotkoskie LA, Norton S.: Prenatal brain malformations following acute ethanol exposure in the rat. *Alcohol Clin Exp Res.* 1988; 12(6):831-836.

- 77.- Nathaniel EJH, Nathaniel DR, Mohamed S, Nathaniel L, Kowalzik C, Nahnybida J: Prenatal ethanol exposure and cerebellar development in rats. *Exp Neurol*. 1986; 93:601-609.
- 78.- Kelly SJ, Pierce DR, West JR: Microencephaly and hyperactivity in adult rats can be induced by neonatal exposure to high blood alcohol concentrations. *Exp Neurol*. 1987; 96:580-593.
- 79.- Druse MJ, Paul, LH: Effects of in utero ethanol exposure on serotonin uptake in cortical regions. *Alcohol*. 1989; 5:455-459.
- 80.- Church MW, Gerkin MA: Hearing disorders in children with fetal alcohol syndrome: findings from case reports. *Pediatrics*. 1988; 82(2):147-154.
- 81.- Brown RT, Coles CD, Smith IE, et al.: Effects of prenatal alcohol exposure at school age. II. Attention and behavior. *Neurotoxicol Teratol*. 1991; 13:369-376.
- 82.- Coles CD, Brown RT, Smith IE, Platzman KA, Erickson S, Falek A: Effects of prenatal alcohol exposure at school age. I. Physical and cognitive development. *Neurotoxicol Teratol*. 1991; 13-357-367.
- 83.- Olegard R: Effects on the child of alcohol abuse during pregnancy: retrospective and prospective studies. *Acta Paediatr Scand (Suppl)*. 1979; 275:112-121.
- 84.- Zuckerman B, Bresnahan K: Developmental and behavioral consequences of prenatal drug and alcohol exposure. *Pediatr Clin North Am*. 1991; 38(6):1387-1405.
- 85.- Webb S, Hochberg MS, Sher MR: Fetal alcohol syndrome: report of case. *J Am Dent Assoc*. 1988; 116:196-198.
- 86.- Sulik KK, Cook CS, Webster WS: Teratogens and craniofacial malformations: relationships to cell death. *Development*. 1988; 103(supl):213-232.
- 87.- Edwards HG, Dow-Edwards DL: Craniofacial alterations in adult rats prenatally exposed to ethanol. *Teratology*. 1991; 44:373-378.
- 88.- Johnson S, Knight R, Marmier DJ, Steele RW: Immune deficiency in fetal alcohol syndrome. *Pediatr Res*. 1981; 15:908-911.
- 89.- Weinberg J, Jerrells TR: Suppression of immune responsiveness: sex differences in prenatal ethanol effects. *Alcohol Clin Exp Res*. 1991; 15(3):525-531.

- 90.- Hernández JC: Morphologic effects of maternal alcohol intake on skull, mandible and tooth of the offspring in mice. *Jpn J Oral Biol.* 1990; 32:460-469.
- 91.- Gir AV, Aksharanugraha K, Harris EF.: A cephalometric assessment of children with fetal alcohol syndrome. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1989; 95:319-326.
- 92.- Jackson IT, Hussain K: Craniofacial and oral manifestations of fetal alcohol syndrome. *Plast Reconstr Surg.* 1990; 85(4):505-512.
- 93.- Barnett R, Shusterman S.: Fetal alcohol syndrome: review of literature and report of cases. *J Am Dent Assoc.* 1985; 111:591-593.
- 94.- Chasnoff IJ: Drugs, alcohol, pregnancy, and the neonate. Pay now or pay later. *JAMA.* 1991; 266(11):1567-60.
- 95.- Ris HW: Fetal Alcohol Syndrome: Legislation Urgently Needed. *J Public Health Policy.* 1988; Winter:556-558.
- 96.- Villa-Elizaga I, da Cunha Ferreira RM: Zinc, pregnancy and parturition. *Acta Paediatr Scand (Suppl).* 1985; 319(6):150-157.
- 97.- Halmesmaki E, Autti I, Granstrom ML, Heikinheimo M, Raivio KO, Ylikorkala O: Prediction of fetal alcohol syndrome by maternal alpha fetoprotein, human placental lactogen and pregnancy specific beta 1-glycoprotein. *Alcohol Alcohol.* 1987; Suppl 1(3): 473-476.
- 98.- Boyle P, Macfarlane GJ, Maisonneuve P, Zheng T, Scully C, Tedesco B: Epidemiology of mouth cancer in 1989: a review. *J R Soc Med.* 1990; 83(1-7).
- 99.- Sankaranarayana R: Oral cancer in India: An epidemiologic and clinical review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990; 69:325-330.
- 100.- Franceschi S, Talamini R, Barra S, et al.: Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx, and esophagus in Northern Italy. *Cancer Res.* 1990; 50(6502-6507).
- 101.- Lieber CS, Garro A, Leo MA, Mak KM, Worner T: Alcohol and Cancer. *Hepatology.* 1986; 6(5):1005-1019.
- 102.- Tuyns AJ: Epidemiology of alcohol and cancer. *Cancer Res.* 1979; 39:2840-284.
- 103.- Jensen OM: Cancer morbidity and causes of death among Danish brewery workers. *Int J Cancer.* 1979; 23:454-463.
- 104.- Obe G, Ristow H.: Mutagenic, cancerogenic and teratogenic effects of alcohol. *Mutat Research.* 1979; 65(229-259).

- 105.- Oreggia F, De Stefani E, Pelayo Correa, Fierro L: Risk factors for cancer of the tongue in Uruguay. *Cancer*. 1991; 67(180-183).
- 106.- Kabat GC, Wynder EL: Type of alcoholic beverage and oral cancer. *Int J Cancer*. 1989; 43:190-194.
- 107.- Restrepo HE, Pelayo Correa, Haenszel W, Brinton LA, Franco A: A case-control study of tobacco-related cancers in Colombia. *Bull Pan Am Health Organ*. 1989; 23(4):405-413.
- 108.- Franco EL, Kowalski LP, Oliveira BV, et al.: Risk factors for oral cancer in Brazil: a case-control study. *Int J Cancer*. 1989; 43:992-1000.
- 109.- Merletti F, Boffetta P, Ciccone G, Mashberg A, Terracini B: Role of tobacco and alcoholic beverages in the etiology of cancer of the oral cavity/oropharynx in Torino, Italy. *Cancer Res*. 1989; 49:4919-4924.
- 110.- Franceschi S, Bidoli E, Baron AE, La Vecchia, C: Maize and risk of cancers of the oral cavity, pharynx, and esophagus in Northeastern Italy. *J Natl Cancer Inst*. 1990; 82(17):1407-1411.
- 111.- Barra S, Franceschi S, Negri E, Talamini R, La Vecchia C: Type of alcoholic beverage and cancer of the oral cavity, pharynx and esophagus in an Italian area with high wine consumption. *Int J Cancer*. 1990; 46:1017-1020.
- 112.- Lajos O, Imre S: Szájüregi daganatok etiológiai vizsgálata. *Fogorvosi Szemle*. 1989; 82:233-236.
- 113.- Borowski M, Kaminski M, Kladny J, et al.: Rola alkoholizmu w występowaniu raka górnego odcinka przewodu pokarmowego. *Pol Tyg Lek*. 1990; XLV(8-9):171-173.
- 114.- Wynder EL, Muskinki MH, Spivak JC: Tobacco and alcohol consumption in relation to the development of multiple primary cancers. *Cancer*. 1977; 40:1872-1878.
- 115.- Foiles PG, Miglietta LM, Quart AM, Quart E, Kabat GC, Hecht SS: Evaluation of 32 p-postlabeling analysis of DNA from exfoliated oral mucosa cells as a means of monitoring exposure of the oral cavity to genotoxic agents. *Carcinogenesis*. 1989; 10(8):1429-1434.
- 116.- Mufti SI, Darban HR, Watson RR: Alcohol, cancer and immunomodulation. *CRC Crit Rev Oncol Hematol*. 1989; 9(3):243-261.
- 117.- MacGregor, R.R.: Alcohol and Immune Defense. *JAMA*. 1986; 256(11):1474-1479.

- 118.- Squier CA, Cox P, Hall BK: Enhanced penetration of nitrosornicotine across oral mucosa in the presence of ethanol. *J Oral Pathol.* 1986; 15:276-279.
- 119.- Bergler W, Bier H, Ganzer U: The expression of epidermal growth factor receptors in the oral mucosa of patients with oral cancer. *Arch Otorhinolaryngol.* 1989; 246:121-125.
- 120.- Jovanovic A, Schulten EAJM, Kostense PJ, Snow GB, van der Waal I: Tobacco and alcohol related to the anatomical site of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 1993; 22:459-462.
- 121.- Kenaway MR: Endemic enlargement of parotid gland in Egypt. *Tr Roy Soc Trop Med and Hyg.* 1937; 31:339-350.
- 122.- Borsanyi SJ: Chronic asymptomatic enlargement of the parotid glands. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1962; 71(4): 857-867.
- 123.- Maier H, Born IA, Veith S, Adler D, Seitz HK: The effect of chronic ethanol consumption on salivary gland morphology and function in the rat. *Alcohol Clin Exp Res.* 1986; 10(4):425-427.
- 124.- Dutta SK, Dukehart M, Narang A, Latham PS: Functional and structural changes in parotid glands of alcoholic cirrhotic patients. *Gastroenterology.* 1989; 95:510-518.
- 125.- Abelson DC, Mandel ID, Karmioli M: Salivary studies in alcoholic cirrhosis. *Oral Surg.* 1976; 41(2):188-191.
- 126.- Scott J, Burns J, Flower EA,: Histological analysis of parotid and submandibular glands in chronic alcohol abuse: a necropsy study. *J Clin Pathol.* 1988; 41:837-840.
- 127.- Martin S, Pagborn RM: Human parotid secretion in response to ethyl alcohol. *J Dent Res.* 1971; 50(2):485-490.
- 128.- Scott J, Berry MR, Woods K: Effects of acute ethanol administration on stimulated parotid secretion in the rat. *Alcoholism Clin Exp Res.* 1989; 13(4):560-563.
- 129.- Maier H, Born IA, Mall G: Effect of chronic ethanol and nicotine consumption on the function and morphology of the salivary glands. *Klin Wochenschr.* 1988; 66(suppl XI):140-150.
- 130.- Scott J, Berry MR: The effects of chronic ethanol administration on stimulated parotid secretion in the rat. *Alcohol & Alcohol.* 1989; 24(2):145-152.

131.- Scott J, Woods K, Baxter P: Salivary flow rate, protein and electrolyte concentrations in chronic alcoholic patients. *J Biol Buccale*. 1988; 16:215-218.

132.- Perec CJ, Tiscornia OM, Baratti CM, Tumilasci OR, Dreiling DA: Trophic, biochemical and functional changes in submaxillary glands and pancreas induced by chronic alcohol feeding as indirect effect mediated by parasympathetic autonomic centers. *Mt Sinai J Med*. 1984; 51(6):664-674.

133.- Sasahara M, Matsuo M, Kakizaki G, et al: The effect of long term ethanol intake on the parotid gland in rats. *Tohoku J Exp Med*. 1990; 160:251-275.

134.- Baratti CM, Rubio MC, Perec CJ, Tiscornia OM: Effect of chronic alcohol feeding on adrenergic and cholinergic neurotransmission mechanism. *Am J Gastroenterol*. 1980; 73(1):21-27.

135.- Perec CJ, Celener D, Tiscornia OM, Baratti C: Effects of chronic ethanol administration on the autonomic innervation of salivary glands, pancreas and heart. *Am J Gastroenterol*. 1979; 72(1):46-59.

136.- Maier H, Seitz HK, Mayer B, Adler D, Mall G, Born IA: Lipomatous atrophy of the parotid gland in chronic alcohol consumption. *Laryngorhinootologie*. 1990; 69(11):600-604.

137.- Mitchell MC, Herlong HF: Alcohol and Nutrition: Caloric value, bioenergetics and relationship to liver damage. *Ann Rev Nutr*. 1986; 6:457-474.

138.- Burch RE, Sackin DA, Ursick JA, Jetton MM, Sullivan JF: Decreased taste and smell acuity in cirrhosis. *Arch Intern Med*. 1978; 138:743-746.

139.- Hardy SL, Brennand CP, Wyse BW: Taste thresholds of individuals with diabetes mellitus and of control subjects. *J Am Diet Assoc*. 1981; 79(3):8-11.

140.- Henkin RI, Talal N, Larsen AL, Mattern CFT: Abnormalities of taste and smell in Sjögren syndrome. *Ann Intern Med*. 1972; 76:375-383.

141.- Jones BP, Butters N, Moskowitz HR, Montgomery K: Olfactory and gustatory capacities of alcoholic Korsakoff patients. *Neuropsychologia*. 1978; 16:323-337.

142.- Smith FR, Henkin RI, Dell RB: Disordered Gustatory acuity in liver disease. *Gastroenterology*. 1976; 70:568-571.

- 143.- Smith SE: Taste tresholds in drug addicts and alcoholics. Br J Addict. 1972; 67:317-321.
- 144.- Swinson RP: Phenyltiocarbamide taste sensitivity in alcoholism. Br J Addict. 1973; 68:33-36.
- 145.- Lelièvre G, Le Floch JP, Perlemuter L, Peynègre R: Le Goût chez le sujet sain. Influence de la consommation d'alcool et de tabac. Ann Oto-Laryn (Paris). 1989; 106:541-546.
- 146.- Henkin RI, Lippoldt RE, Bilstad J, Edelhoeh H: A zinc protein isolated from human parotid saliva. Proc Natl Acad Sci (USA). 1975; 72(2):488-492.
- 147.- Kondo I, Watanabe, Y, Ito Y, Hisada T: A histochemical study of APUD ability in the taste buds of experimentally induced zinc-deficient mice. J Oral Pathol. 1987; 16:13-17.
- 148.- Norgren R: Gustatory afferents to ventral forebrain. Brain Res. 1974; 81:285-295.
- 149.- Mistretta CM: Permeability of tongue epithelium and its relation to taste. Am J Physiol. 1971; 220(5):1162-1167.
- 150.- Valentine JA, Scott J, West CR, St Hill CA: A histological analysis of the early effects of alcohol and tobacco usage on human lingual epithelium. J Oral Pathol. 1985; 14:654-665.
- 151.- Graham GJ, Rennie JS: Biochemical abnormalities of rat lingual epithelium following chronic alcohol intake. Arch Oral Biol. 1987, 32:1-3.
- 152.- MacLane, JA: Decreased axonal transport in rat nerve following acute and chronic ethanol exposure. Alcohol. 1987; 4:385-389.
- 153.- Cheal M, Oakley B: Regeneration of fungiform taste buds: temporal and spatial characteristics. J Comp Neurol. 1977; 172:609-626.
- 154.- Oakley B, Jones LB, Hosley MA: Decline of IXth nerve taste reposnes following nerve transection. Chem Sens Flavour. 1979; 4:287-299.
- 155.- Luna LG, ed: Manual of histologic staining methods of the armed forces institute of pathology. Third edition. The Blakiston Division McGraw Hill. 1973.

- 156.- Nauta WJH, Gyax PA: Silver impregnation of degenerating axons in the central nervous system: a modified technic. *Stain Tech.* 1954; 29(2):91-93.
- 157.- Downie NM, Heath RW: *Métodos estadísticos aplicados.* México, D.F. Harper & Row. 1973.
- 158.- Gaitán L, Portilla J: Morphological changes in odontogenesis associated to chronic alcoholism. *J Dent Res.* 1991; 70(special issue):513 (abst 1980).
- 159.- Gaitán LA, Machado-Salas JP, Portilla J: Efectos del alcoholismo crónico sobre la morfología de yemas gustativas de rata. *Acta Medica.* 1989; XXIV(93-94):31-40.
- 160.- Nomura R: The effects of dental materials, alcohol and cigarette on the blood flow in dog canine tooth pulp. Observation by the hydrogen gas clearance method. *Jpn J Hyg.* 1987; 41(6):871-879.
- 161.- Bonnaud A: Modifications cellulaires au niveau de l'épithélium adamantin externe au cours de la vascularisation de l'organe de l'émail chez le rat. *J Biol Buccale.* 1984; 12:225-237.
- 162.- Matthiessen ME, Romert P: Changes of secretory ameloblasts in mini-pig fetuses exposed to ethanol in vivo. *J Dental Res.* 1988; 67(11):1402-1404.
- 163.- Shaffer WG, Hine MK, Levy BM: *Tratado de Patología Bucal, Tercera edición.* México, D.F.: Interamericana, 1985.
- 164.- Suckling G: Defects of enamel in sheep resulting from trauma during tooth development. *J Dental Res.* 1980; 59(9):1541-1548.
- 165.- Suckling G, Thurley DC: Histological, macroscopic and microhardness observations of fluoride-induced changes in the enamel organ and enamel of sheep incisor teeth. *Arch Oral Biol.* 1984; 29(3):165-177.
- 166.- Suckling G, Elliot DC, Thurley DC: The macroscopic appearance and associated histological changes in the enamel organ of hypoplastic lesions of sheep incisor teeth resulting from induced parasitism. *Arch Oral Biol.* 1986; 31(7):427-439.
- 167.- Ten Cate AR: *Oral histology. Development, structure and function.* St. Louis, Miss.: The C.V. Mosby Company, 1989.
- 168.- Baruah JK, Kinder D: Pathological changes in peripheral nerves in experimental fetal alcohol syndrome. *Alcohol Clin Exp Res.* 1989; 13(4):547-548.

- 169.- Scott TR, Mark GP: Feeding and taste. *Prog Neurobiol.* 1986; 27:293-317.
- 170.- Scalera G, Rossi MT, Di Bella L: Fattori periferici e centrali atti a modificare la soglia gustativa. *Boll Soc Ital Biol Sper.* 1979; LV:398-403.
- 171.- Banderas JA, Gaitan LA, Portilla J, Aguirre A: Effects of chronic ethanol consumption on the rat parotid gland. *Arch Oral Biol.* 1991; 37(1):69-72.
- 172.- Dunkley RP, Carson RM: Dental requirements of the hospitalized alcoholic patient. *J Am Dent Assoc.* 1978; 76:800-803.
- 173.- Laudenbach P: Les glandes salivaires et le milieu buccal de l'ethylique. *Actual Odontostomatol (Paris).* 1976; 115:443-447.
- 174.- Nanda R, Catalanotto FA: Long-term effects of surgical desalivation upon taste acuity, fluid intake, and taste buds in the rat. *J Dent Res.* 1981, 60(1):69-76.
- 175.- Oscar-Berman M, Hancock M, Mildworf B, Hutner N, Altman Weber D: Emotional perception and memory in alcoholism and aging. *Alcohol Clin Exp Res.* 1990; 14(3):383-393.
- 176.- Ellis RJ: Dichotic asymmetries in aging and alcoholic subjects. *Alcohol Clin Exp Res.* 1990; 14(6):863-871.
- 177.- Kramer JH, Blusewicz MJ, Preston KA: The premature aging hypothesis: old before its time? *J Consult Clin Psychol.* 1989; 57(2):257-262.
- 178.- Cadaveira F, Roso M, Grau C, Sánchez-Turet M: Effects of age on event-related potentials in chronic alcoholics: a multimodal study. *Neuropsychobiology.* 1992; 25(3):166-171.
- 179.- Hayakawa K, Kumagai H, Suzuki Y, et al.: MR imaging of chronic alcoholism. *Acta Radiol.* 1992; 33(3):201-206.
- 180.- Pfefferbaum A, Lim KO, Zipursky RB: Brain gray and white matter volume loss accelerates with aging in chronic alcoholics: a quantitative MRI study. *Alcoholism.* 1992; 16(6):1078-89.
- 181.- Grebb JA, Browning MD, Valverius P, Borg S, Sedvall G, Greengard P: An analysis of postmortem brain samples from 32 alcoholic and nonalcoholic individuals for protein III, a neuronal phosphoprotein. *Alcohol Clin Exp Res.* 1989; 13(5):673-679.

- 182.- Pietrzak ER, Wilce PA, Shanley BC: Interaction of chronic ethanol consumption and aging on brain muscarinic cholinergic receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 1990; 252(2):869-874.
- 183.- De Witte P, Gewiss M, Heidbreder C: Cortical microvascular changes in chronological aging, cortical insults chronic alcohol intoxication in rats. Effects of antihypoxic drug on the phenomena. *Alcohol.* 1989; 6(6):423-430.
- 184.- Hamperl H: Uber das Vorkommen von Onkocyten in verschiedenen organen und ihren Geschwülsten. *Virchows Arch.* 1937; 298:327-375.
- 185.- Seifert G, Miehleke A, Haubrich J, Chilla R: Disease of the salivary glands. Stuttgart, Ger: Georg Thieme Verlag. Thieme Inc. 1986.
- 186.- Andrew W: Age changes in the rat parotid glands of Wistar Institute rats with special reference to the occurrence of oncocytes in senility. *Am J Anat.* 1949; 85:157-197.
- 187.- Gaitan CLA, Machado-Salas JP: Cambios degenerativos en las yemas gustativas de los ancianos. Una aportación para el estudio de la disgeusia senil. *Patología.* 1986; 24:195-208.
- 188.- Wolff A, Ship JA, Tylanda CA, Fox PC, Baum BJ: Oral mucosal appearance is unchanged in healthy, different-aged persons. 1991; *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991; 71:569-572.
- 189.- Baum BJ, Kousvelari EE, Oppenheim FG: Exocrine protein secretion from human parotid glands during aging: stable release of the acidic proline-rich proteins. *J Gerontol.* 1982; 37(4):392-395.
- 190.- Ochs S, Iqbal Z: The role of calcium in axoplasmic transport in nerve. In: *Calcium cell function*, vol. III. Chapter 10. New York: Academic Press. 1982;325-355.
- 191.- Oakley B, Chu JS, Jones LB: Axonal transport maintains responses. *Brain Res.* 1981; 221:289-298.
- 192.- Diamond MC, Johnson RE, Igham CA: Morphological changes in the young, adult and aging rat cerebral cortex, hippocampus and diencephalon. *Behav Biol.* 1975; 14:163-170.
- 193.- Machado-Salas JP, Scheibel AB: Limbic system of the aged mouse. *Exp Neurol.* 1979; 63:347-353.
- 194.- Rhodus NL: Zinc, impaired immunity, and oral disease in the geriatric patient. *Gerodontics.* 1987; 3:141-145.

- 195.- Guralnick JM, Kaplan GA: Predictors of healthy aging: prospective evidence from the Alameda County study. Am J Public Health. 1989; 79:703-708.
- 196.- Tateishi T, Shimokata H, Kuzuya F: Biological age and longitudinal study of aging. Rinsho-Byori. 1990; 38(5):534-538.
- 197.- Peterson RL: The impaired physician and dentist: the role of peer assistance. J Michigan Dental Association. 1988; 70:203-207.
- 198.- Peterson RL, Avery JK: The alcohol-impaired dentist: an educational challenge. J Am Dent Assoc. 1988; 117:743-748.
- 199.- Christen AG: Dentistry and the alcoholic patient. Den Clin North Am. 1983; 27:341-361.
- 200.- Kruse JH, Wasinger J, Honor J: New help for the drugged/drunken dentist. J Colorado dental Assoc. 1987; January/february:10-11.

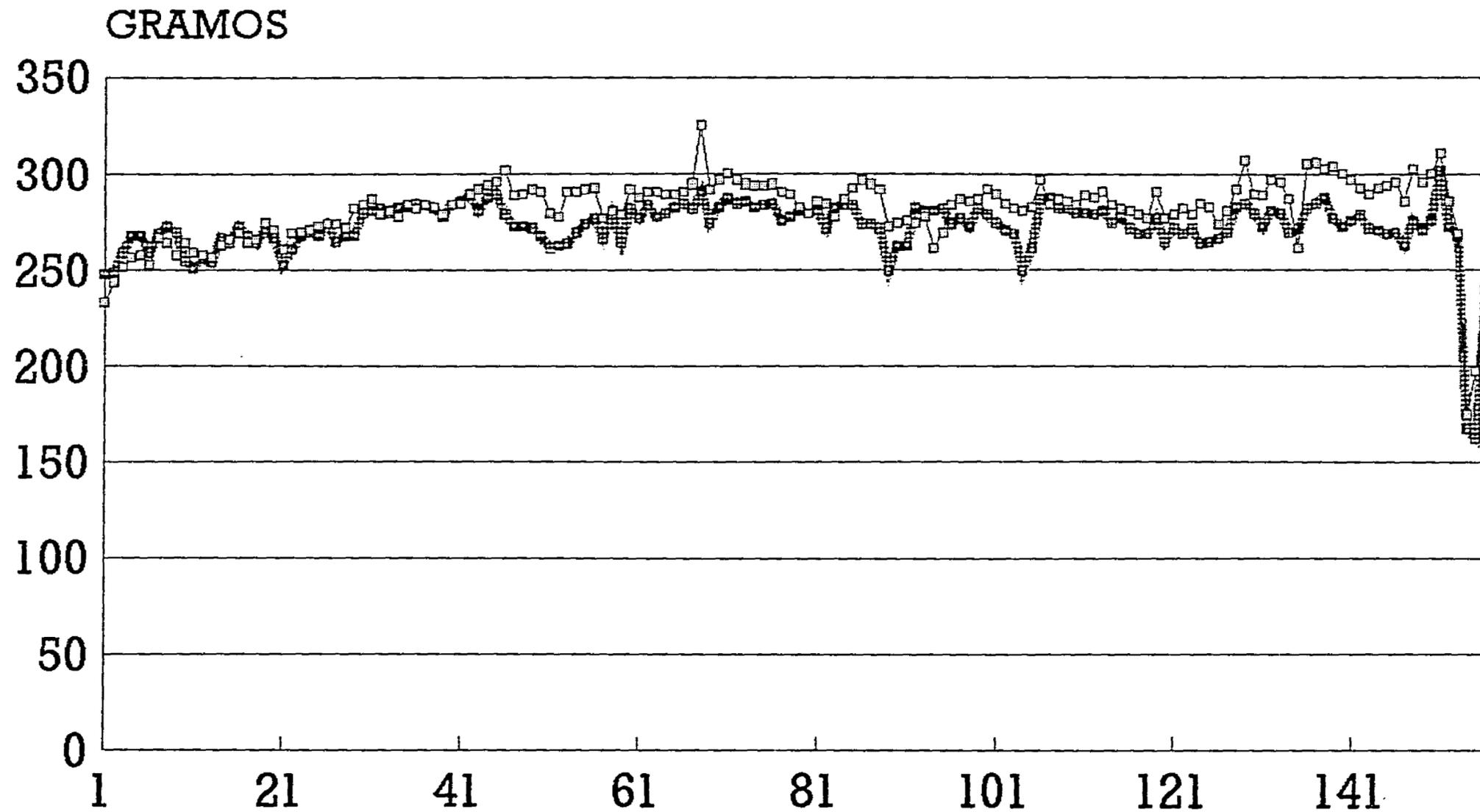
XIII.- APENDICE

Curvas ponderales de peso y e ingesta de líquidos de los grupos experimental y control.

TESIS SIN PAGINACION

COMPLETA LA INFORMACION

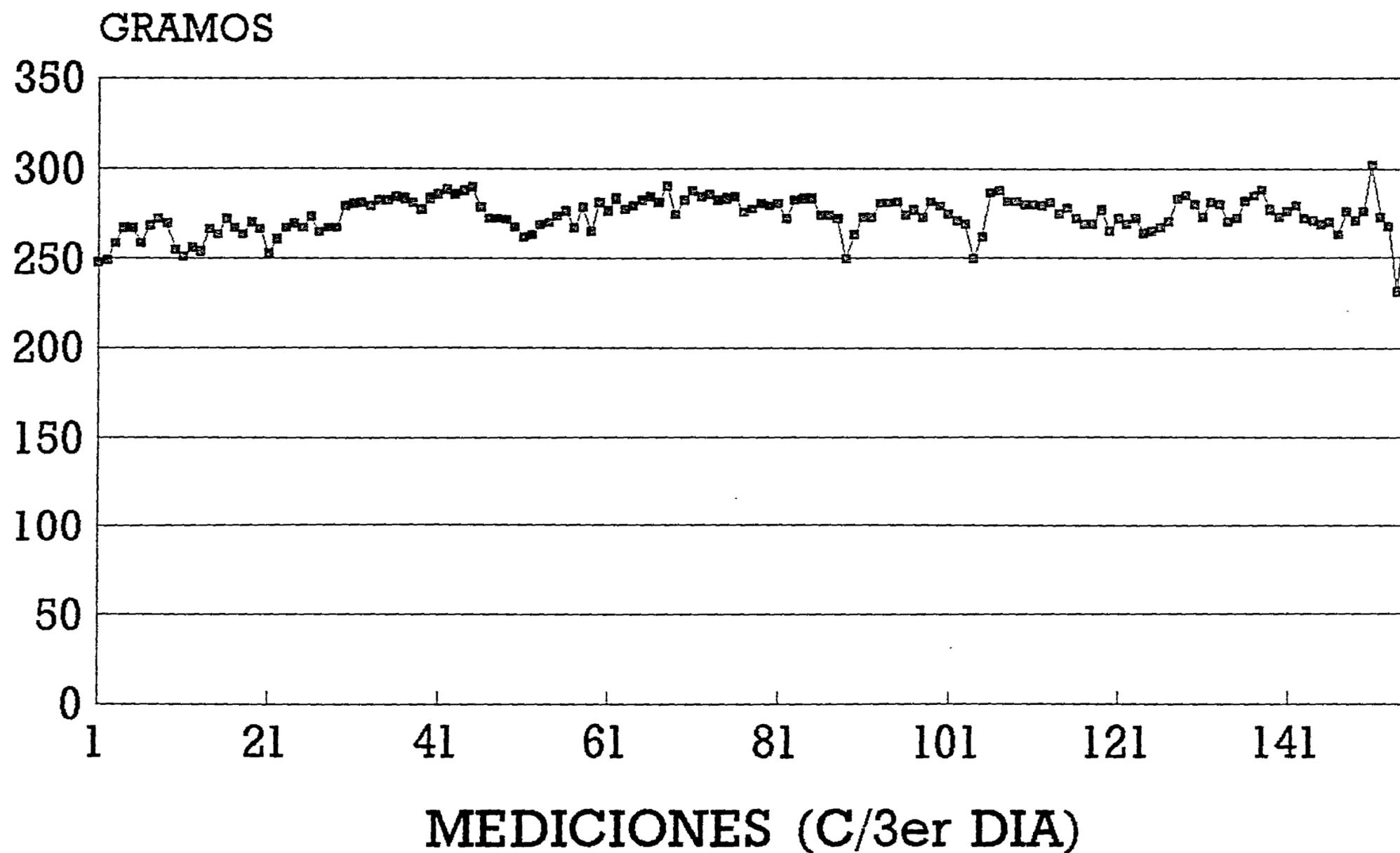
ALCOHOLISMO CRONICO Y CAVIDAD ORAL. PESO. EXPERIMENTAL vs CONTROL.



MEDICIONES PESO. (C/er DIA).

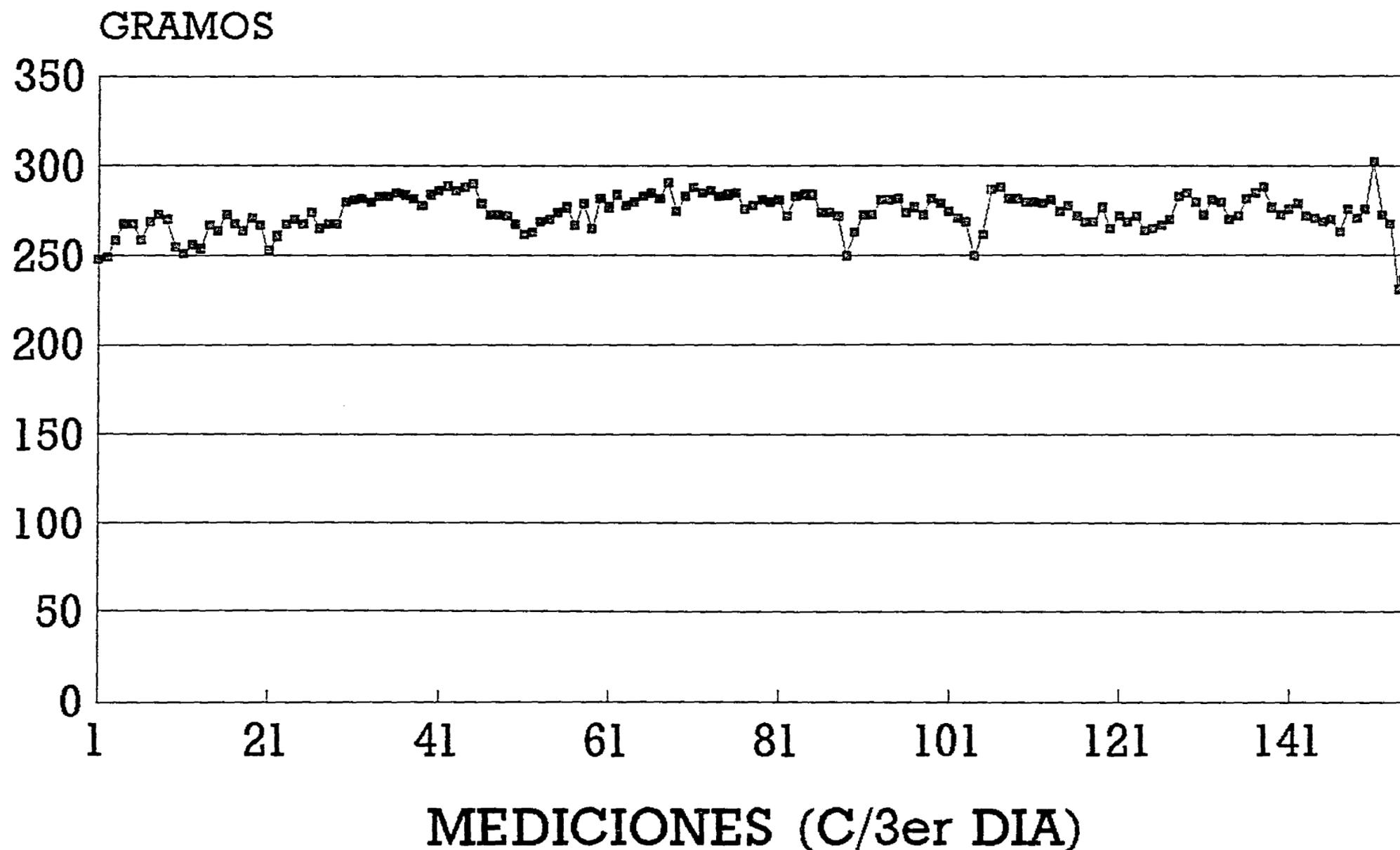
—□— GPO. EXPERIMENTAL —○— GPO. CONTROL

ALCOHOLISMO CRONICO Y CAVIDAD ORAL. PESO. GRUPO CONTROL



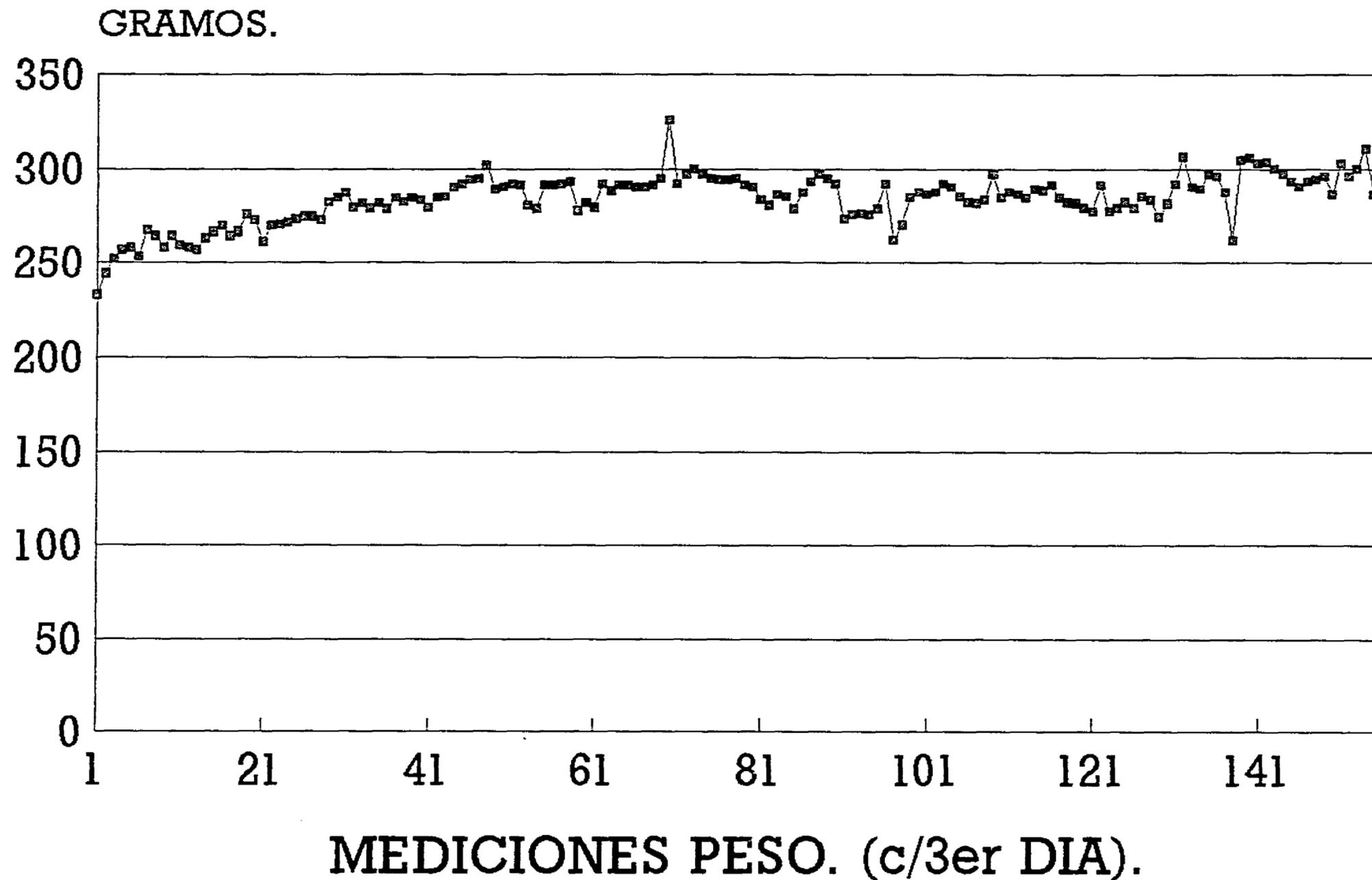
—■— GRUPO CONTROL

ALCOHOLISMO CRONICO Y CAVIDAD ORAL. PESO. GRUPO CONTROL



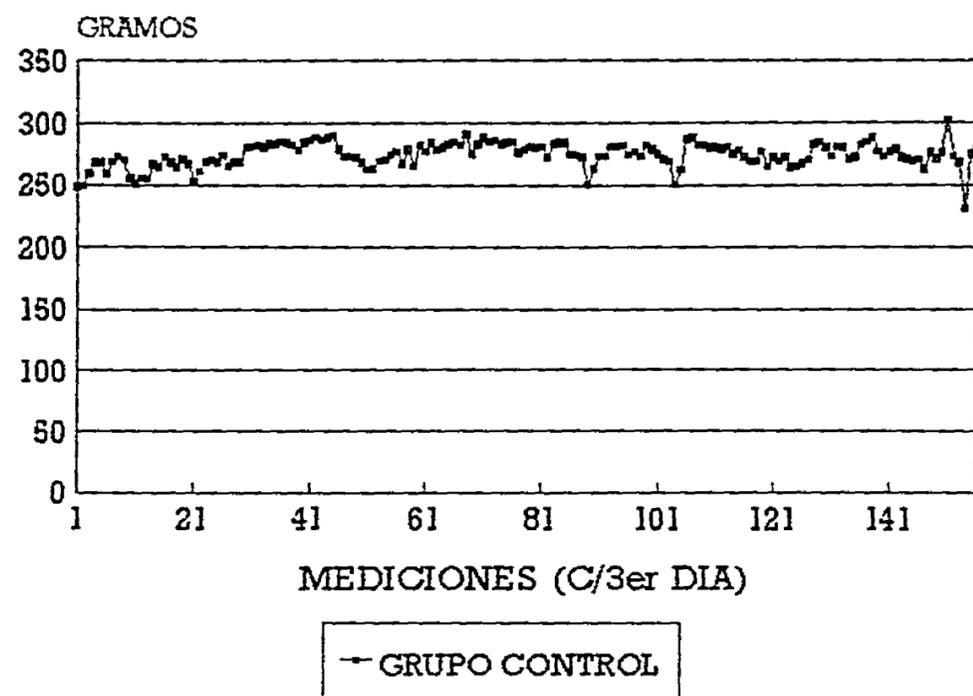
—■ GRUPO CONTROL

ALCOHOLISMO CRONICO Y CAVIDAD ORAL. PESO.GRUPO EXPERIMENTAL.



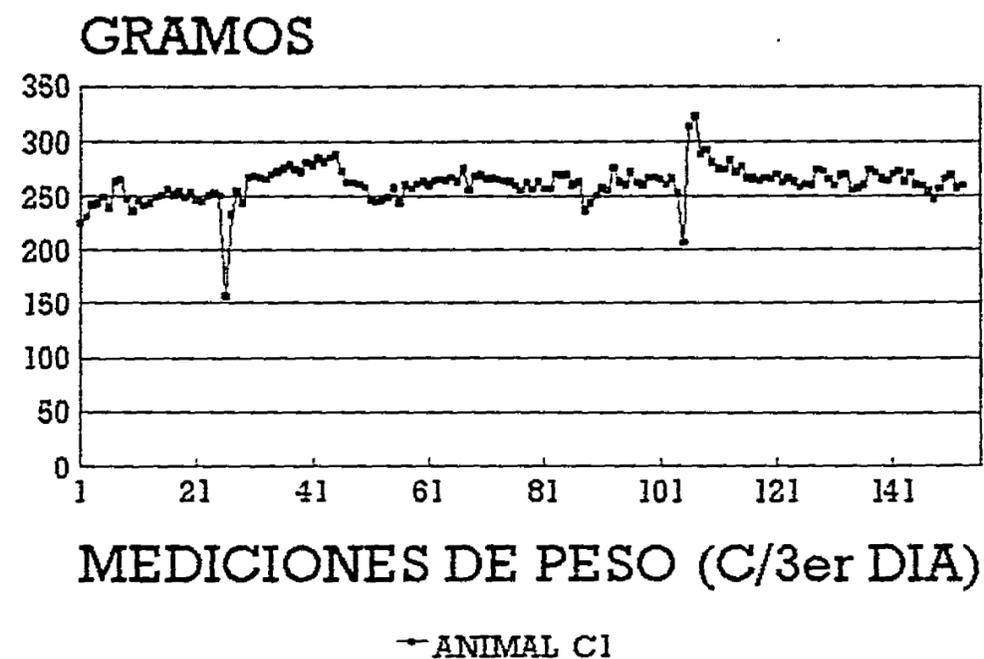
—■ GRUPO EXPERIMENTAL

ALCOHOLISMO CRONICO Y CAVIDAD ORAL.
PESO. GRUPO CONTROL

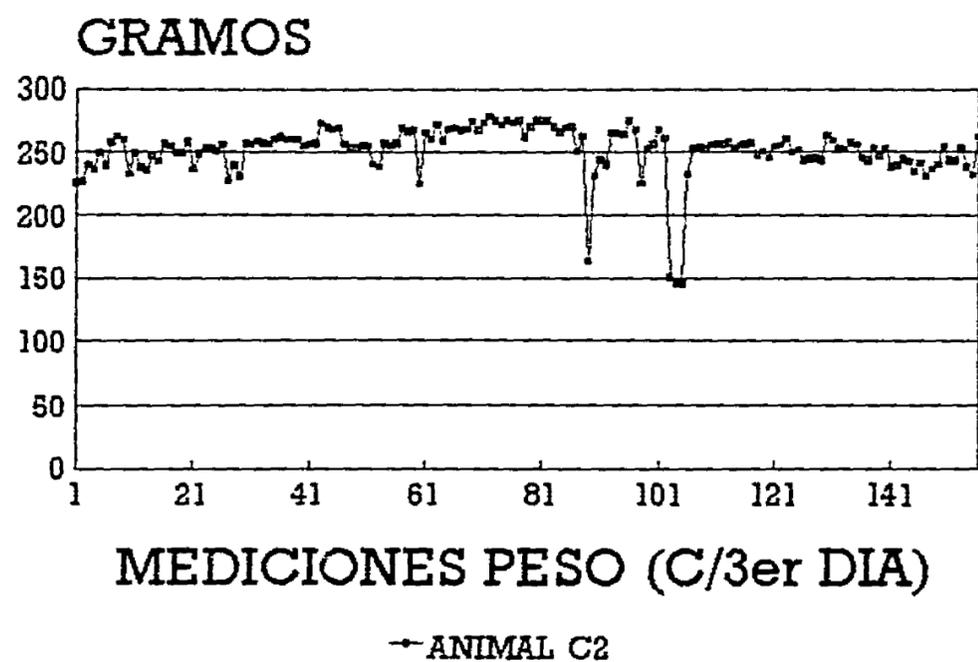


L.A.G.C.

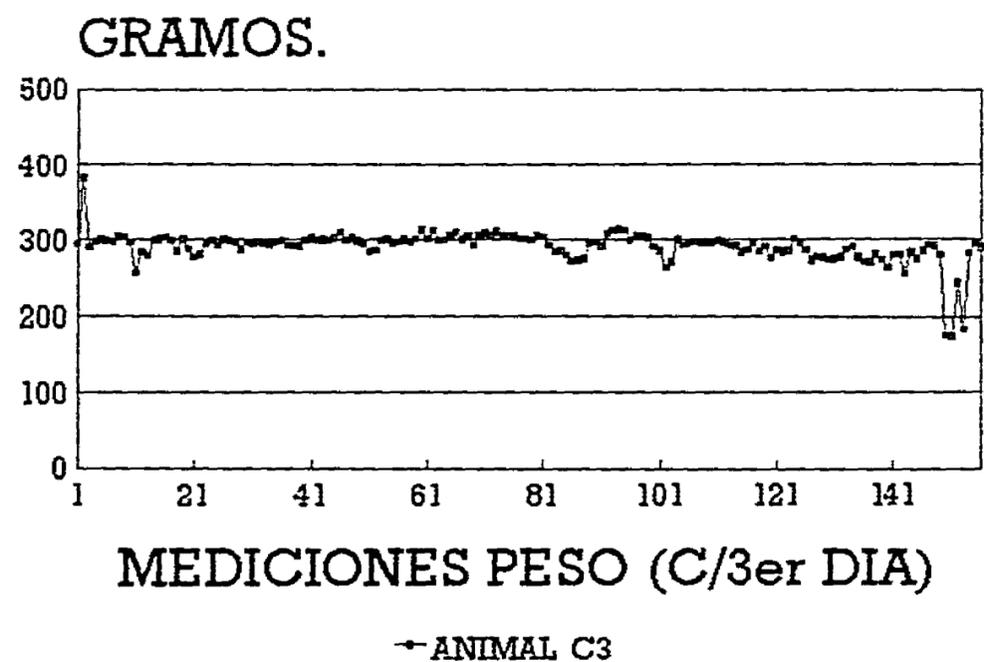
C1



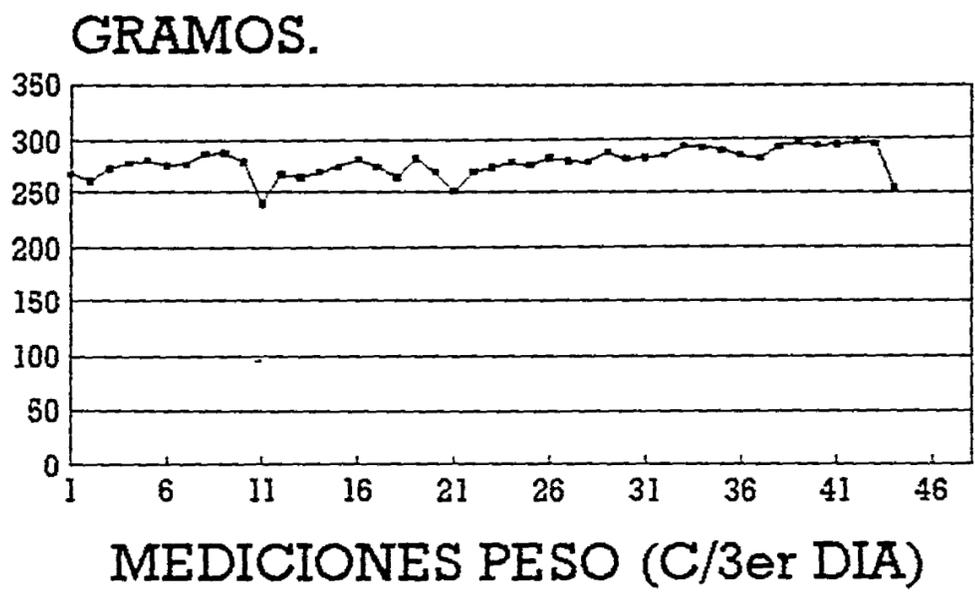
C2



C3

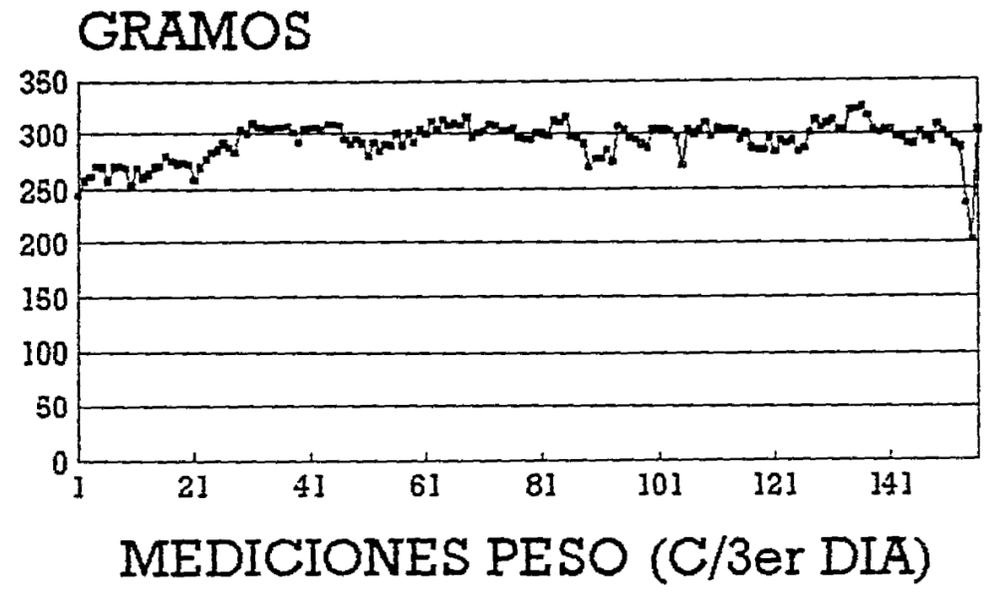


C4



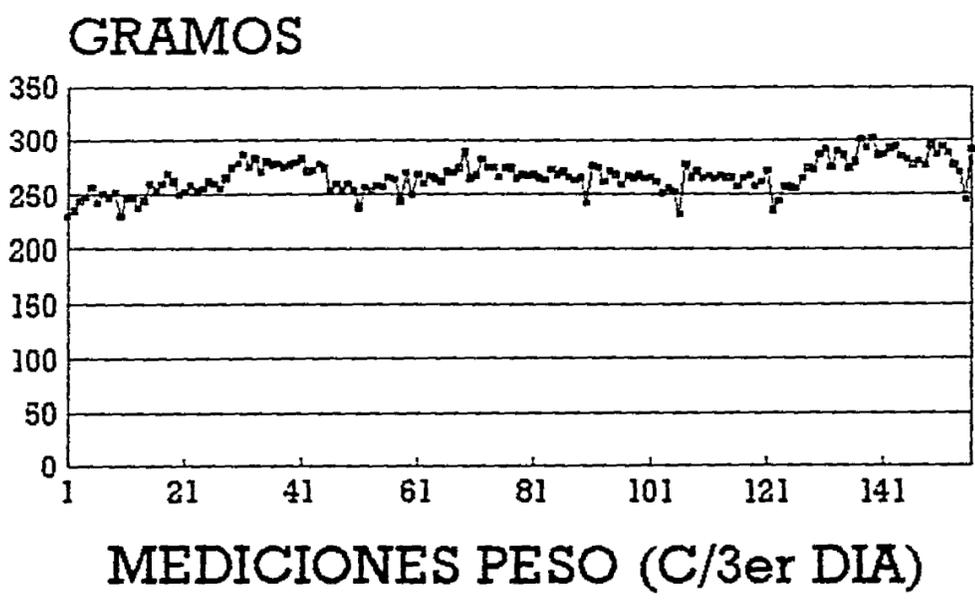
→ ANIMAL C4

C5



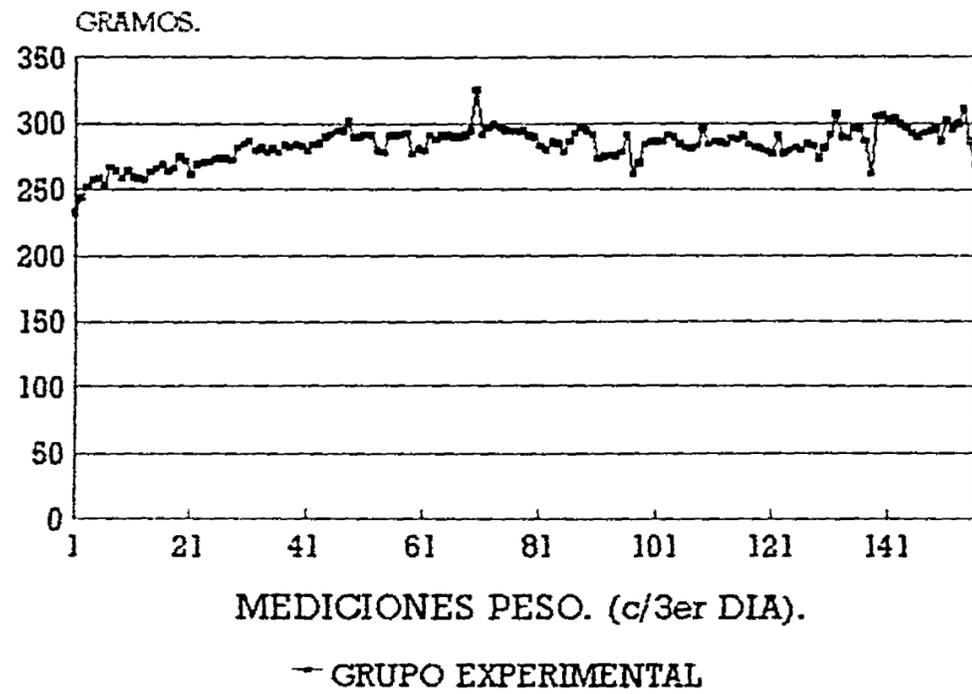
→ ANIMAL C5

C6



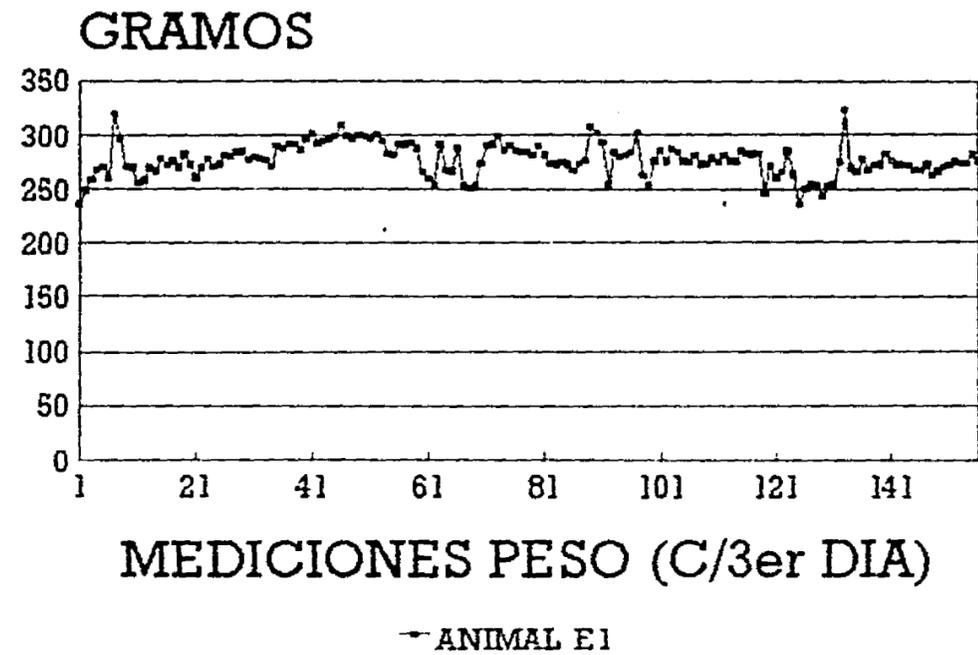
→ ANIMAL C6

ALCOHOLISMO CRONICO Y CAVIDAD ORAL.
PESO.GRUPO EXPERIMENTAL.

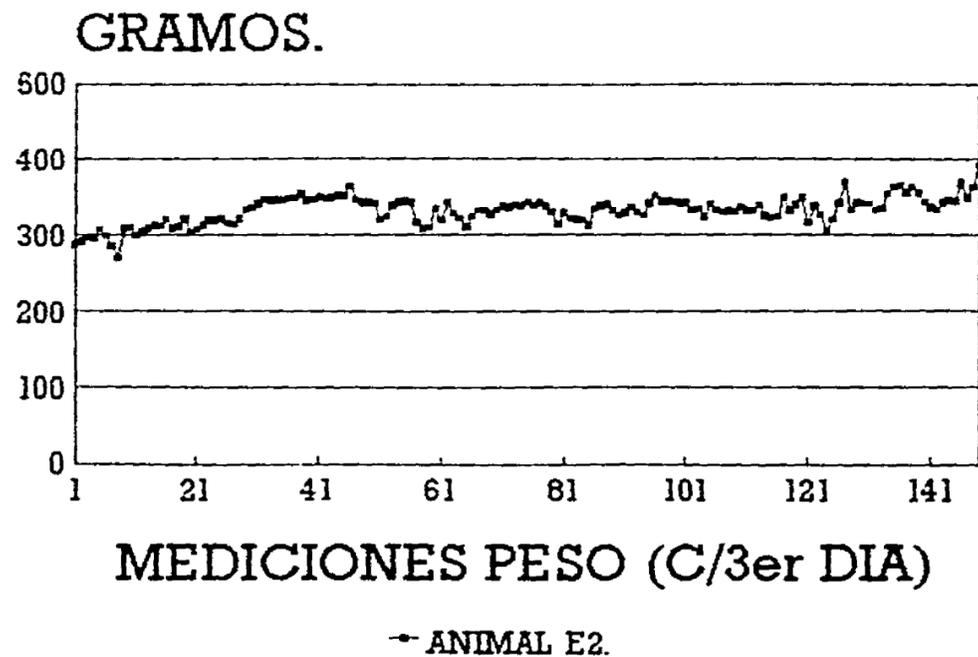


L.A.G.C.

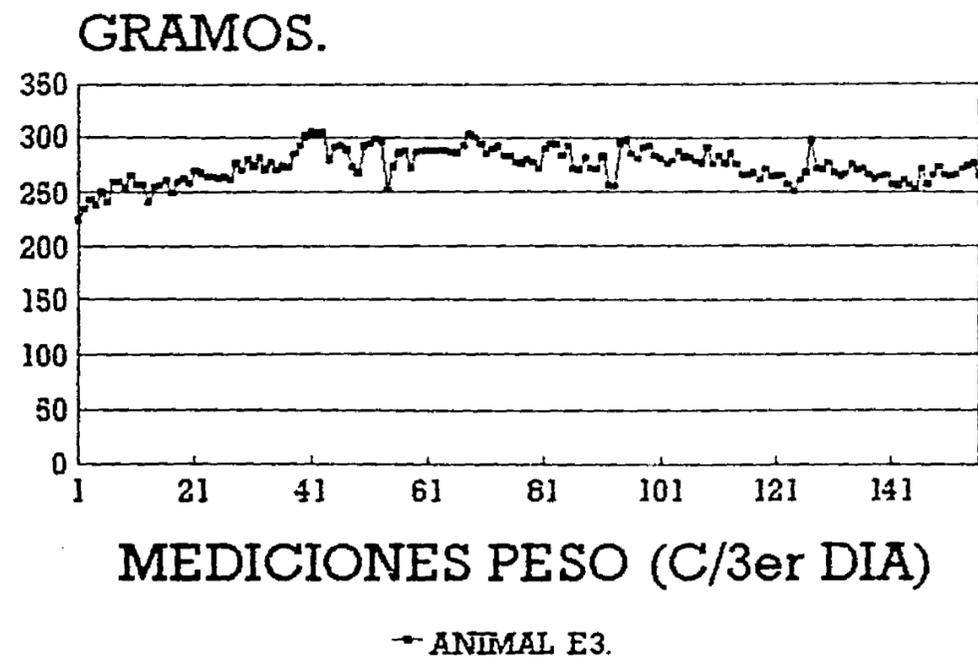
E1



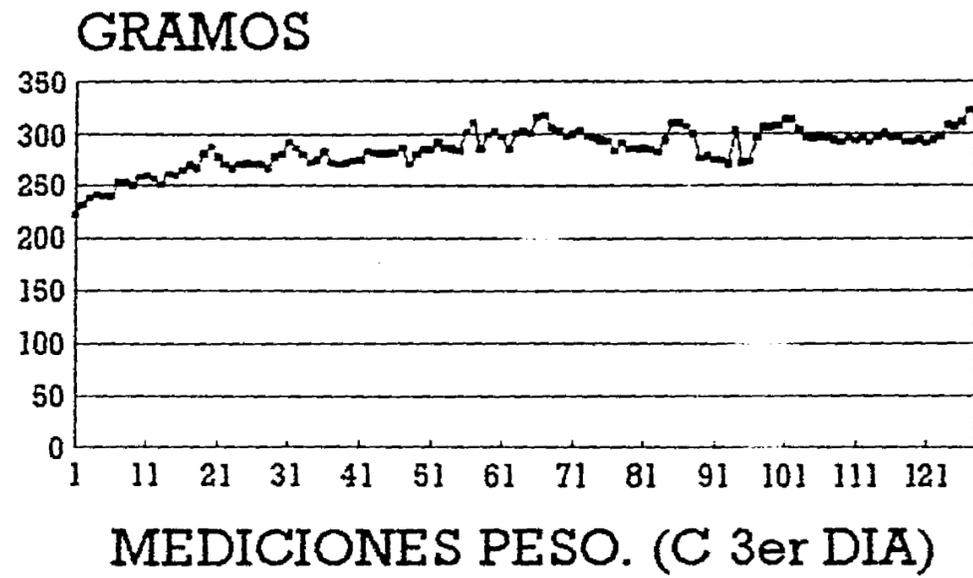
E2



E3

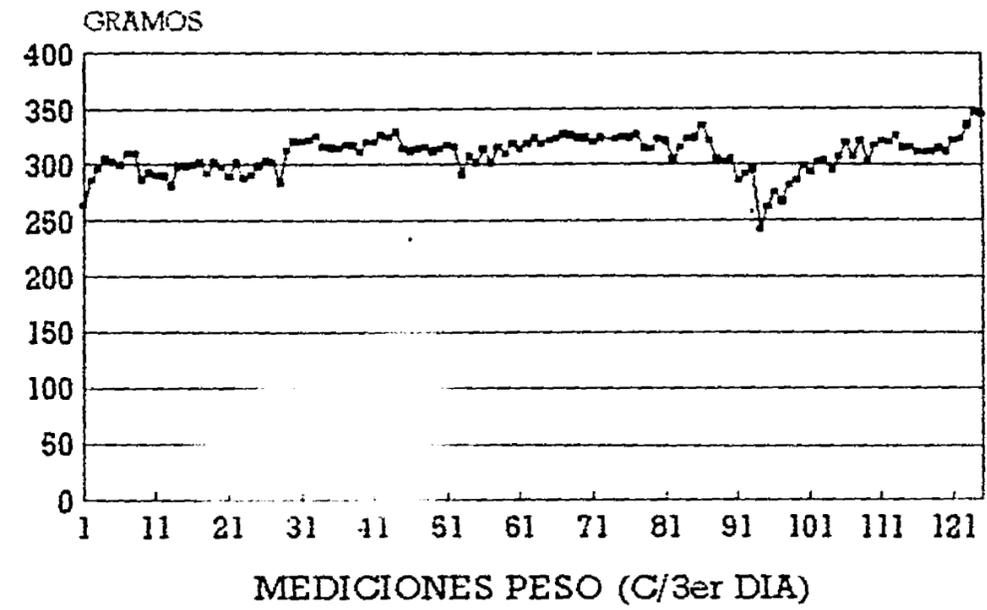


E4



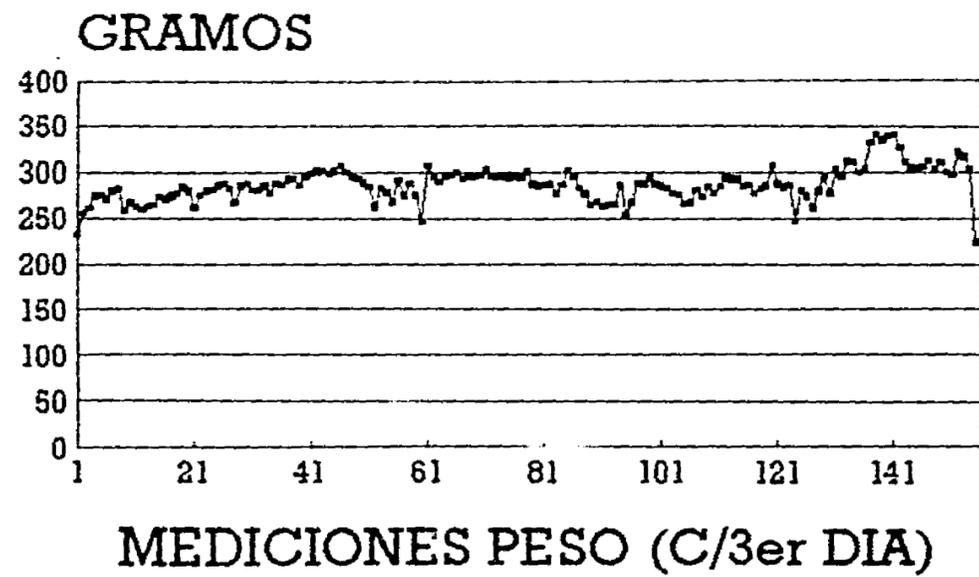
ANIMAL E4

E5



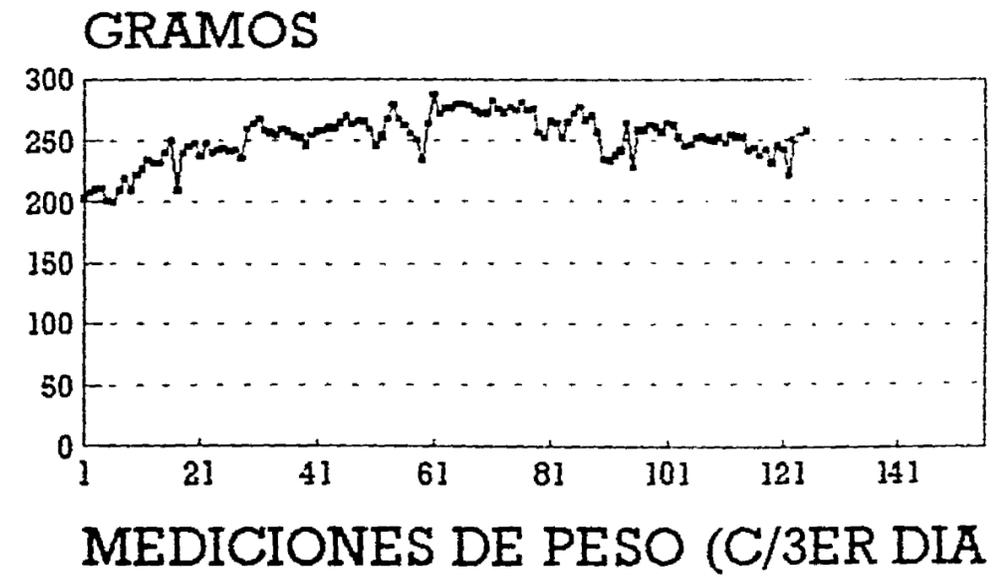
ANIMAL E5

E6



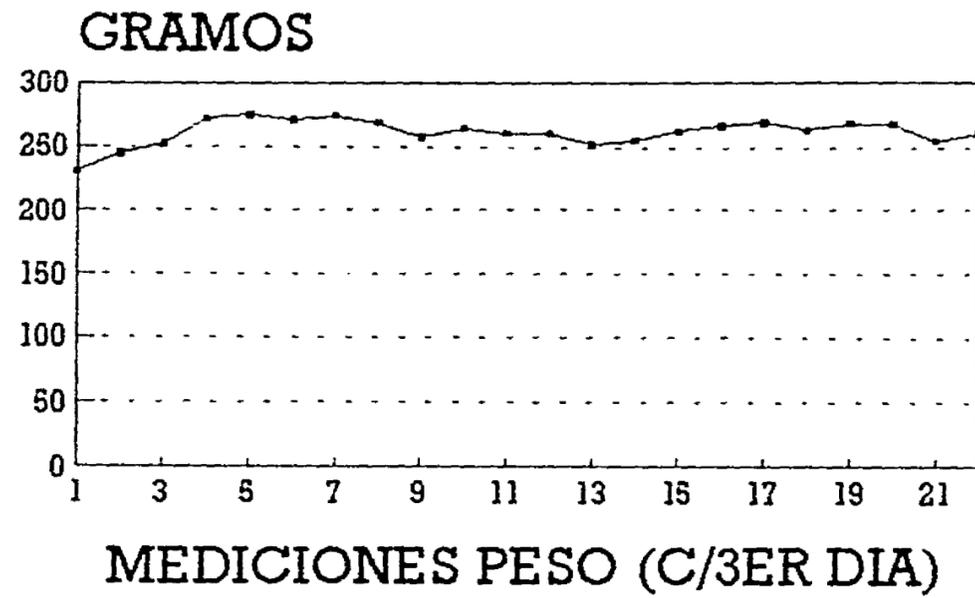
ANIMAL E6

E7



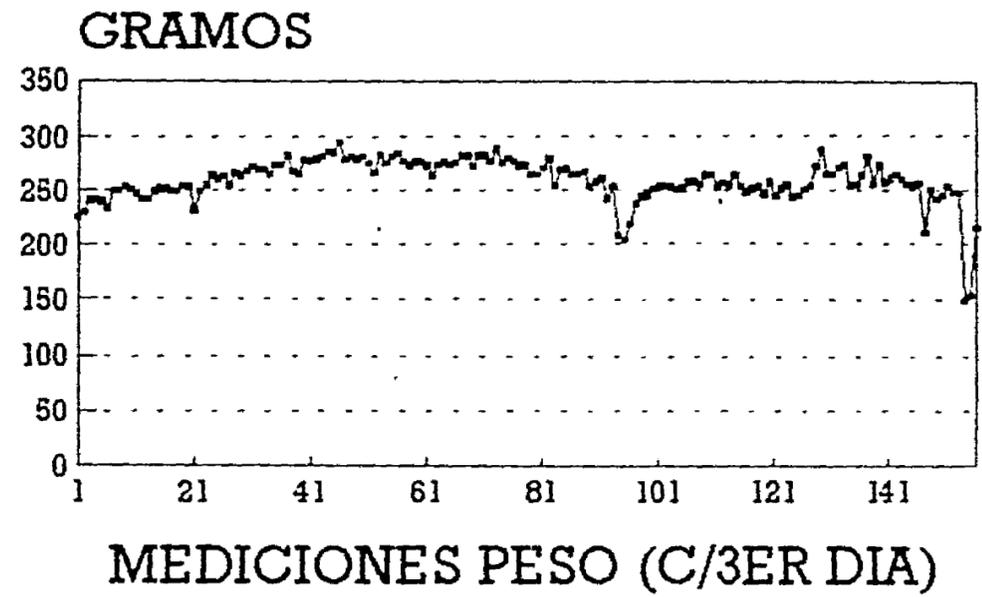
ANIMAL E7

E8



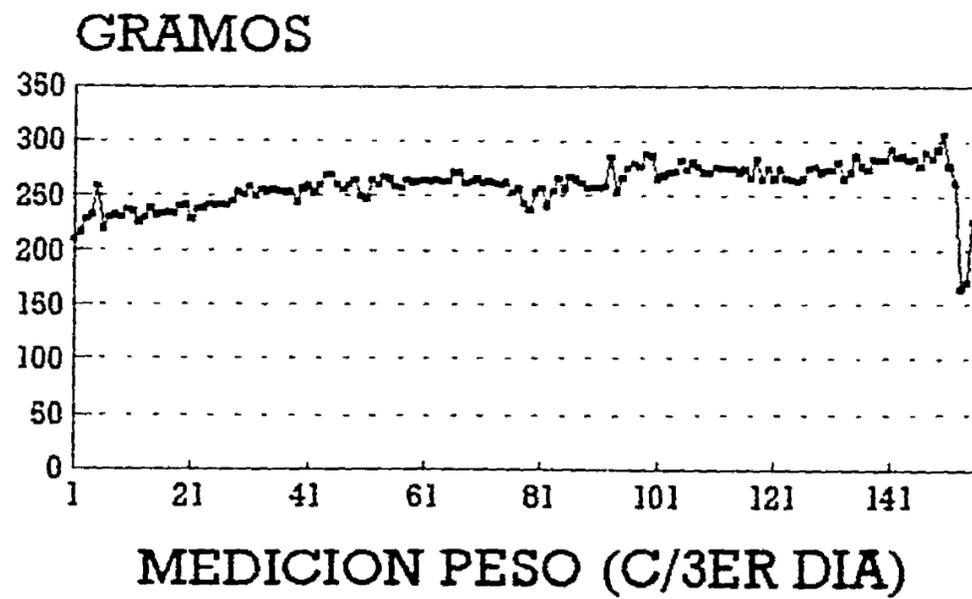
ANIMAL E8

E9



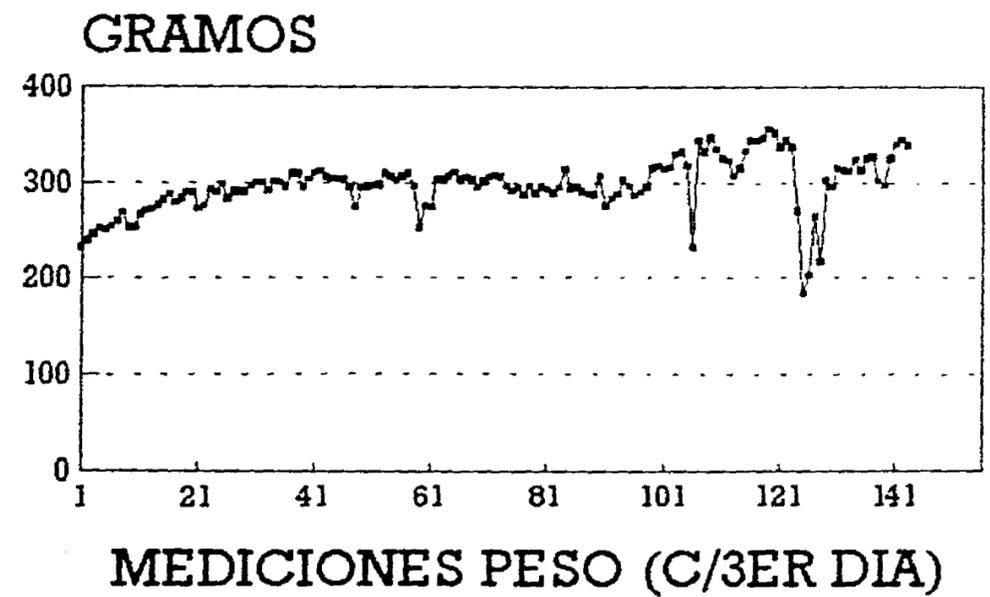
ANIMAL E9

E10



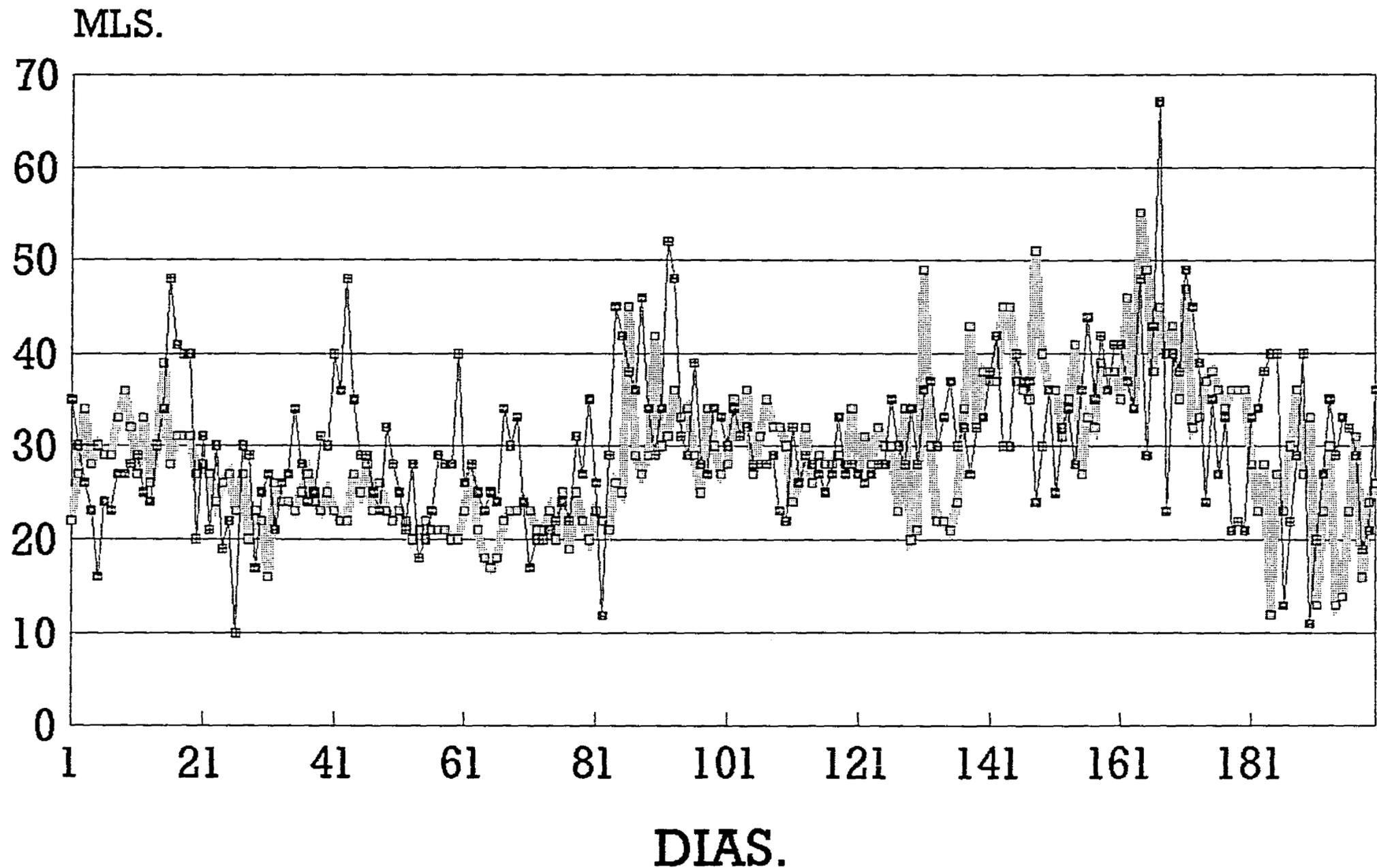
ANIMAL E10

E11



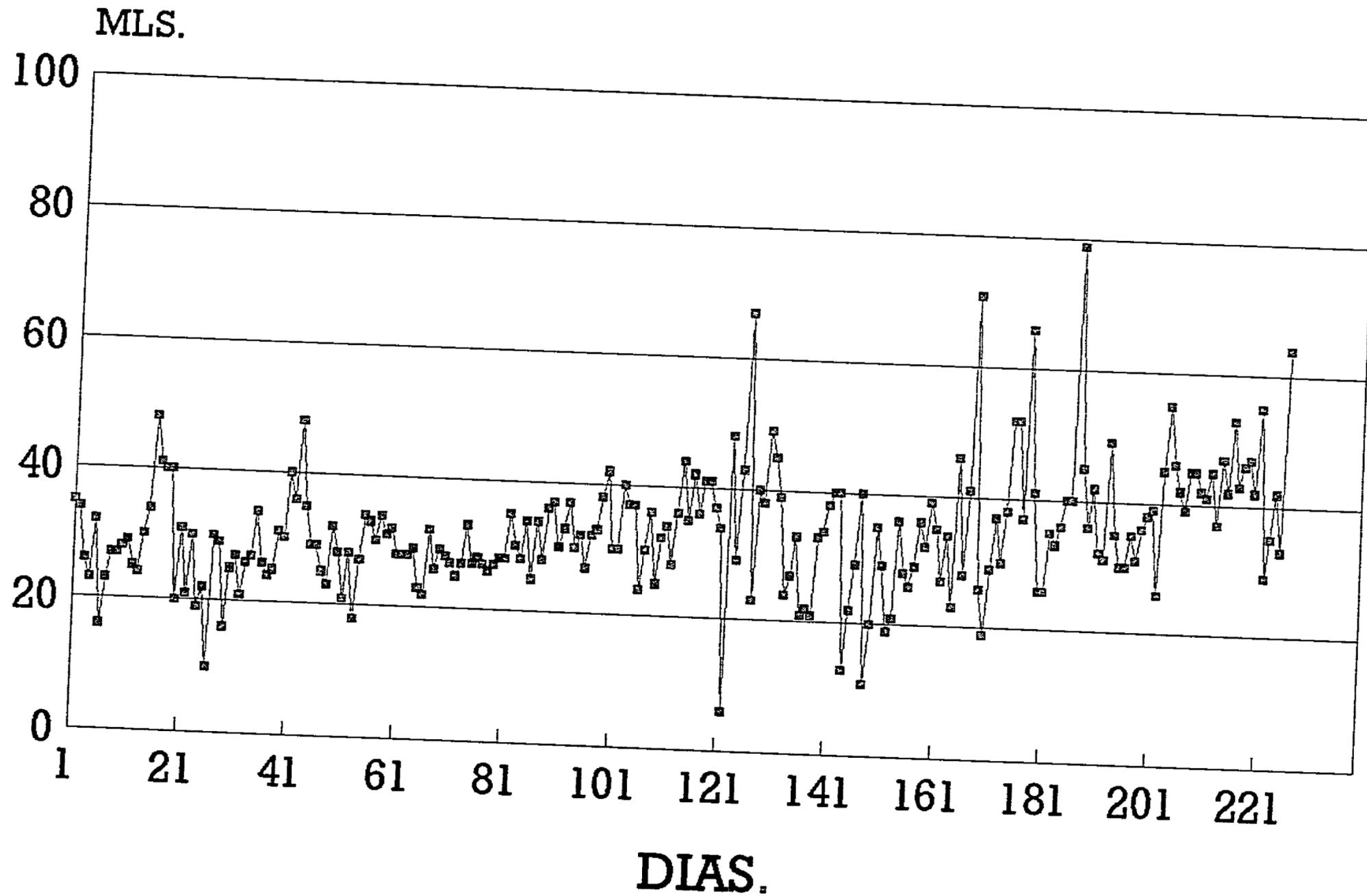
ANIMAL E11

ALCOHOLISMO CRONICO Y CAVIDAD ORAL. REGISTRO LIQUIDOS



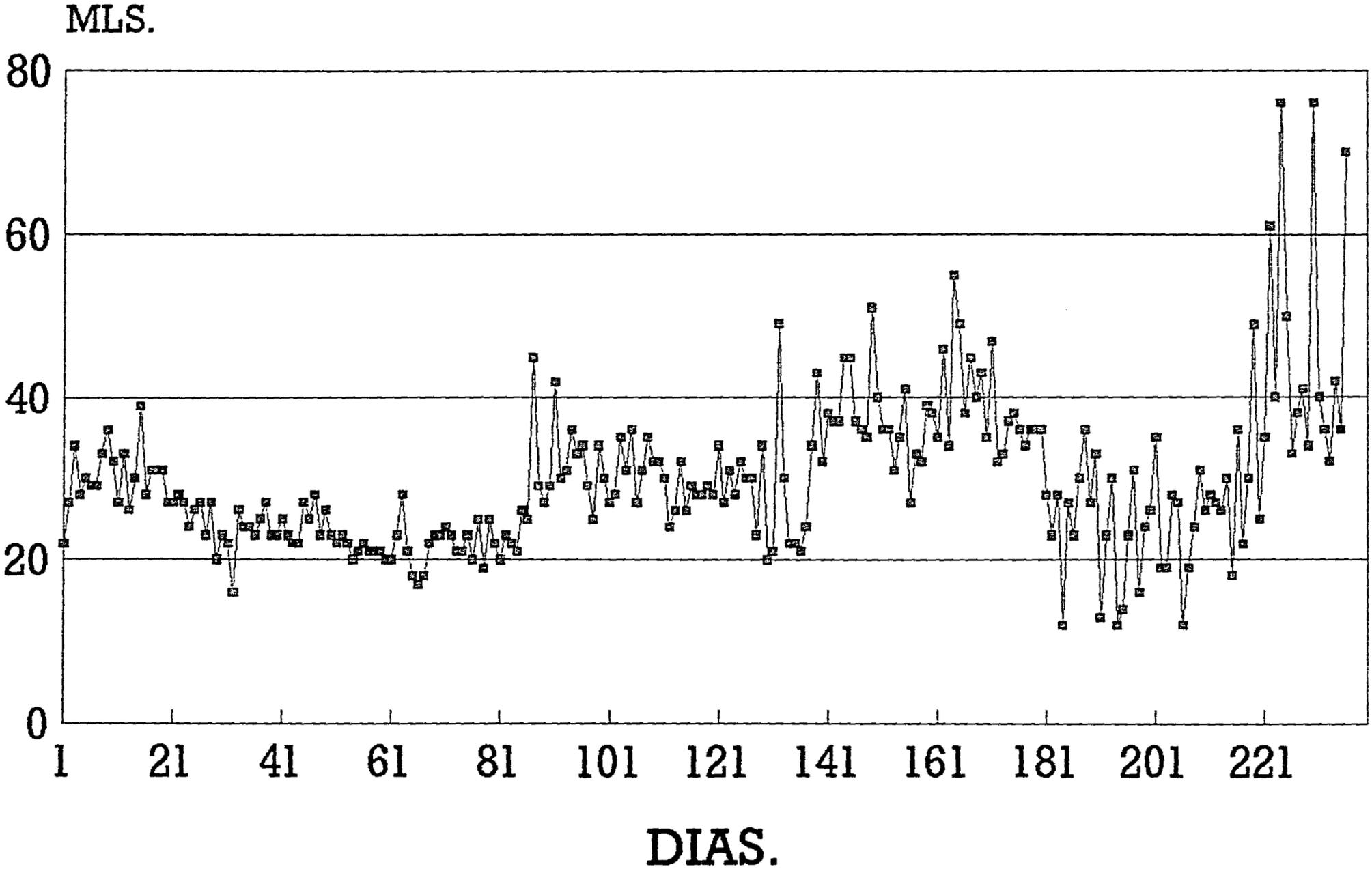
—■— GPO. CONTROL ···■··· GPO. EXPERIMENTAL

ALCOHOLISMO CRONICO Y CAVIDAD ORAL. REGISTRO LIQUIDOS. GRUPO CONTROL.



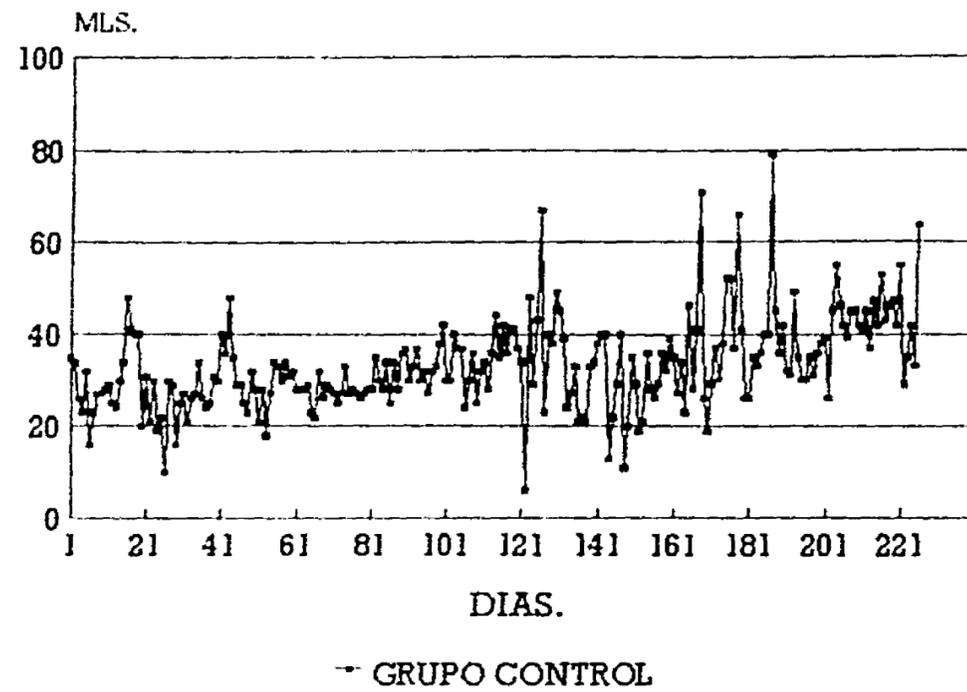
—■— GRUPO CONTROL

ALCOHOLISMO CRONICO Y CAVIDAD ORAL. REGISTRO LIQUIDO. GRUPO EXPERIMENTAL.



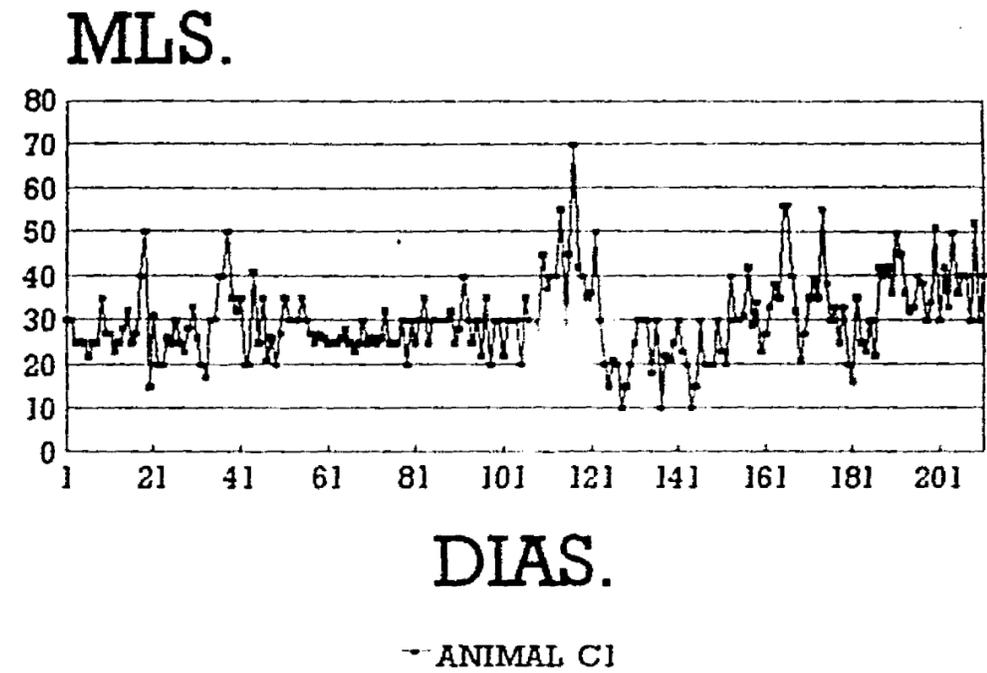
—■ GRUPO EXPERIMENTAL.

ALCOHOLISMO CRONICO Y CAVIDAD ORAL.
REGISTRO LIQUIDOS. GRUPO CONTROL.

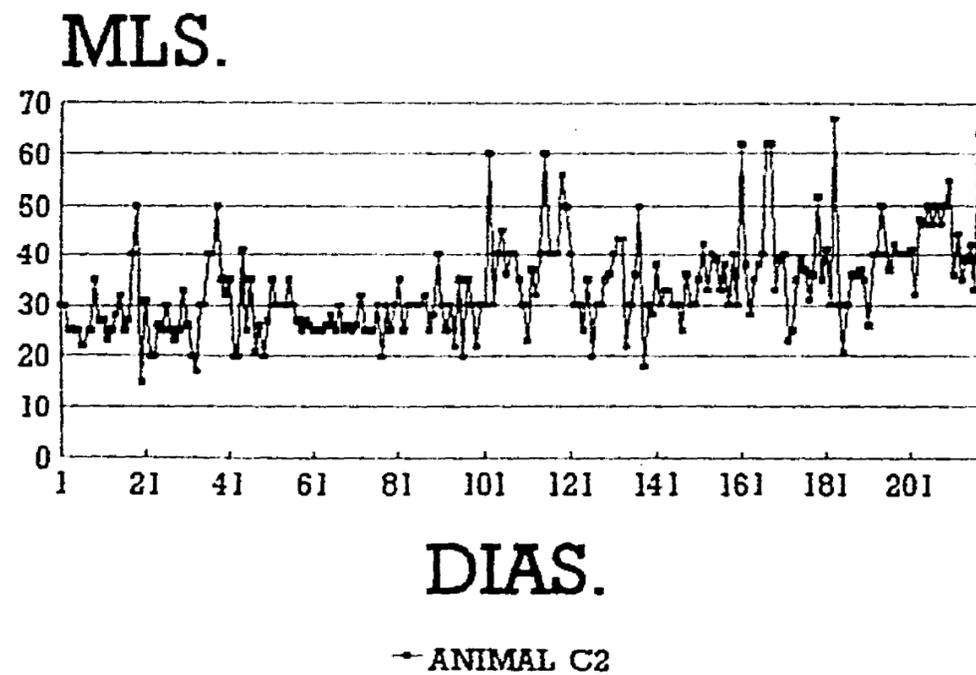


L.A.G.C.

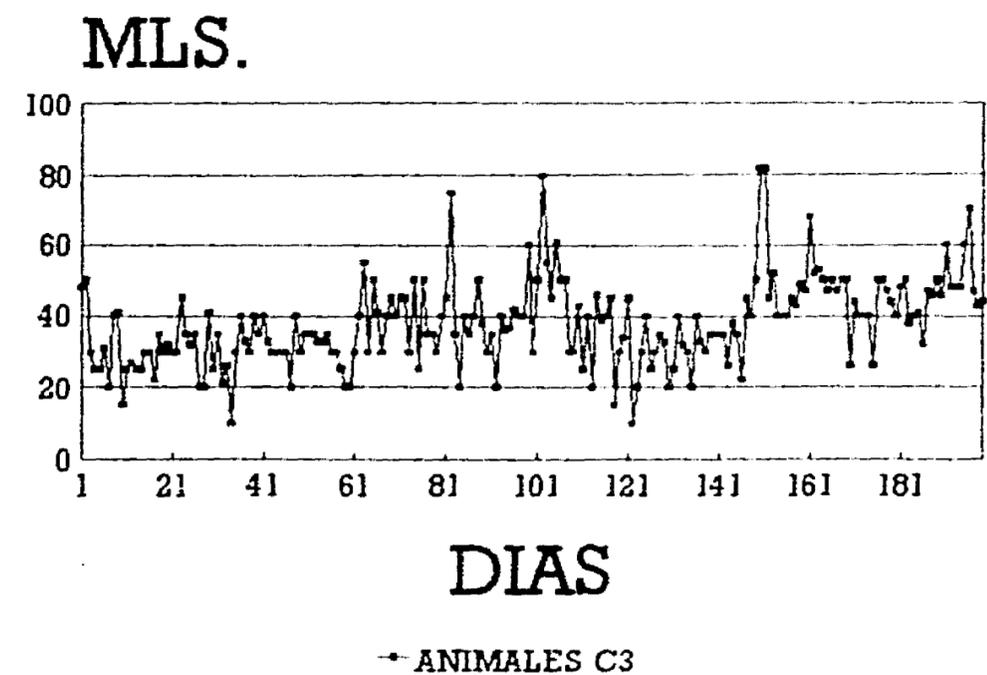
C1



C2

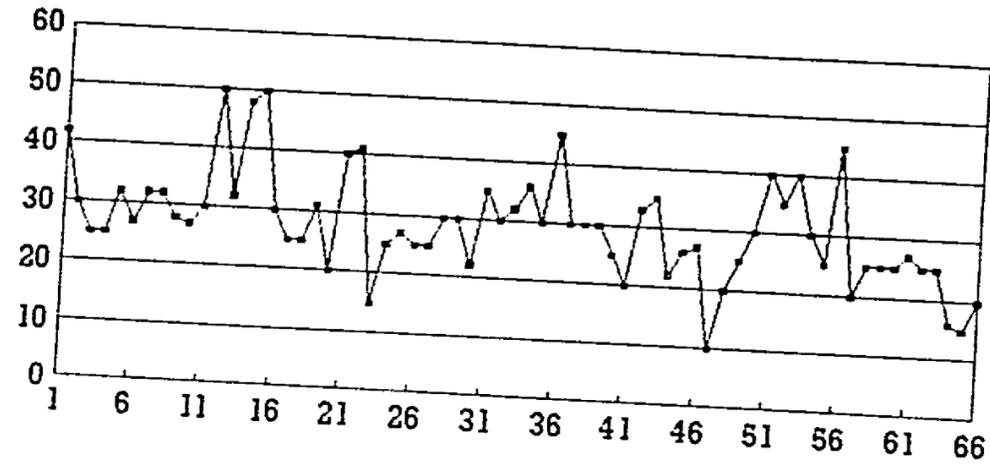


C3



C4

MLS.

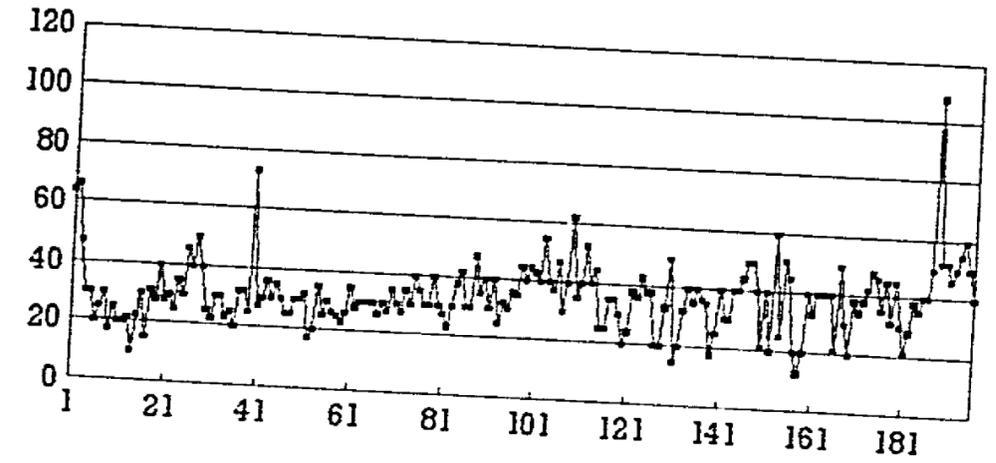


DIAS.

→ ANIMAL C4

C5

MLS.

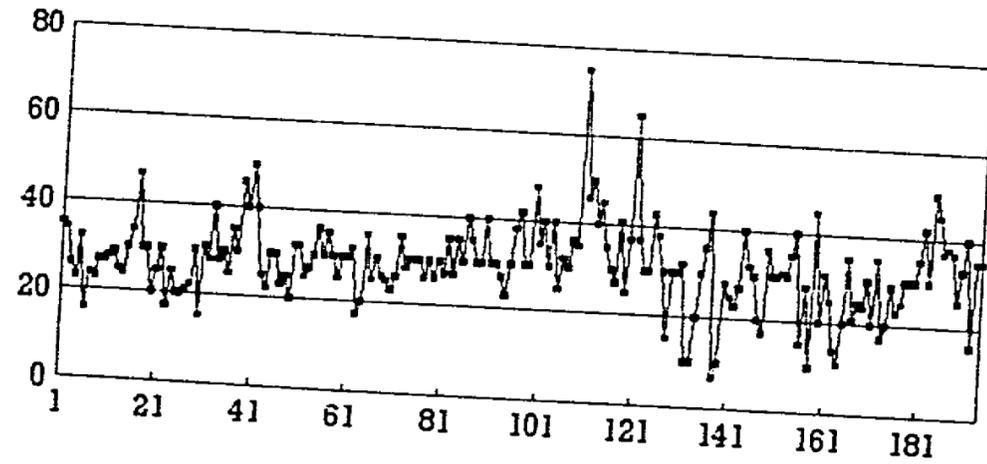


DIAS.

→ ANIMAL C5

C6

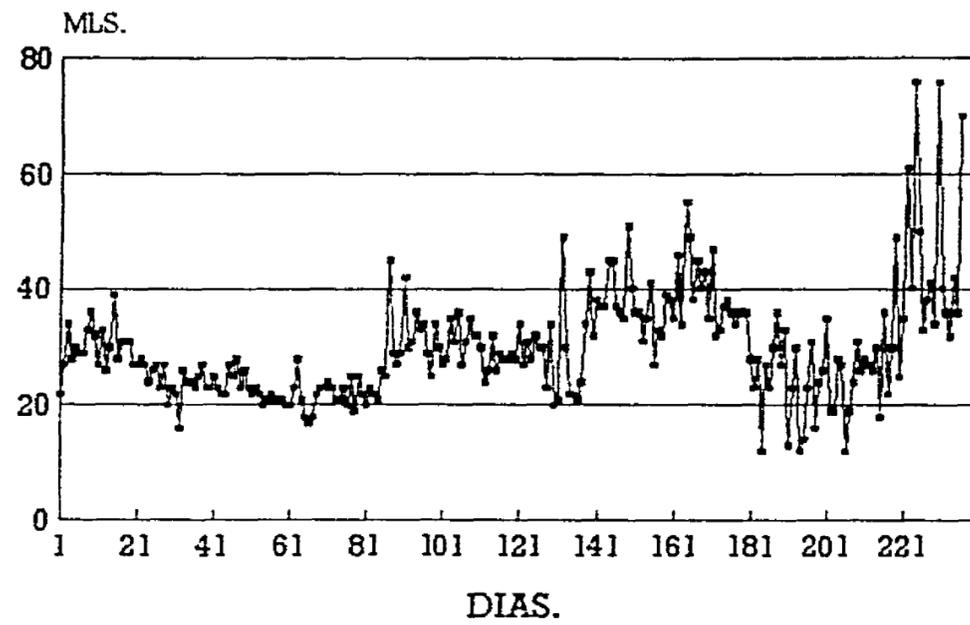
MLS.



DIAS.

→ ANIMAL C6

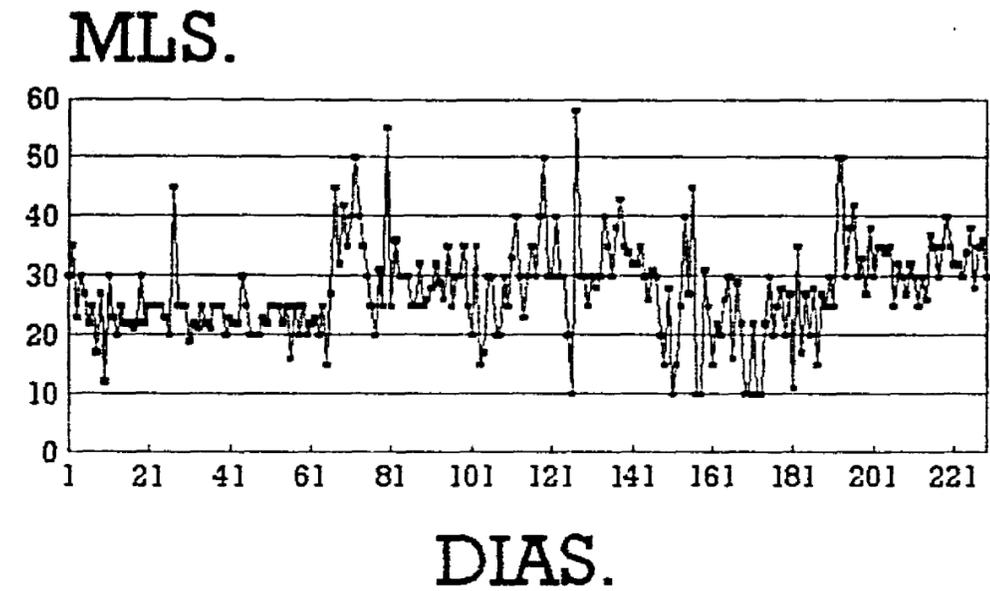
ALCOHOLISMO CRONICO Y CAVIDAD ORAL.
REGISTRO LIQUIDO. GRUPO EXPERIMENTAL.



→ GRUPO EXPERIMENTAL.

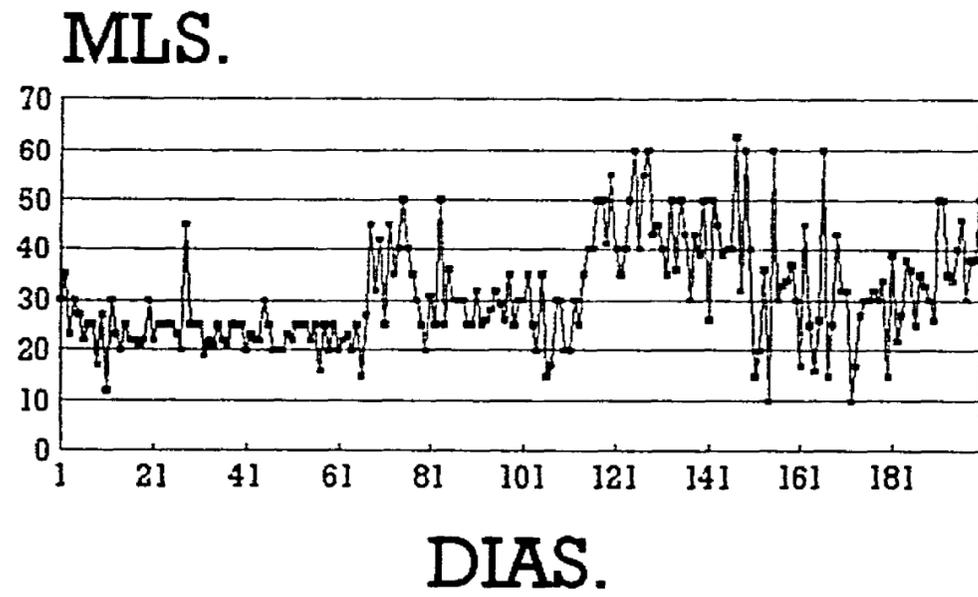
L.A.G.C.

E1



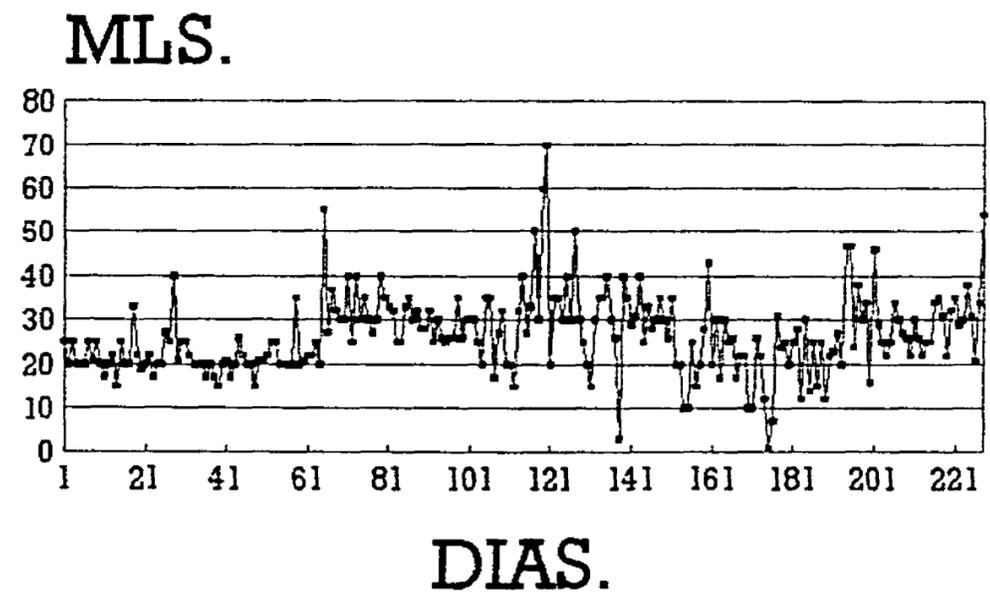
→ ANIMAL E1

E2



→ ANIMAL E2

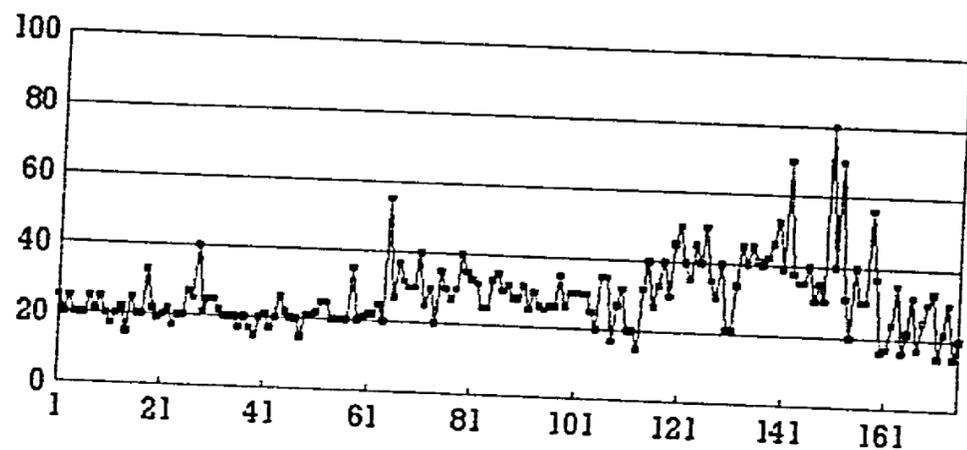
E3



→ ANIMAL E3

E4

MLS.

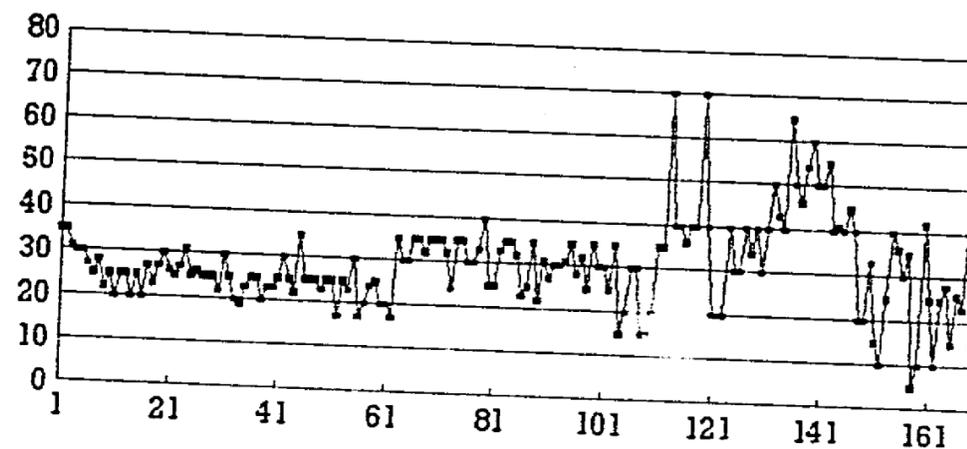


DIAS.

→ ANIMAL E4

E5

MLS.

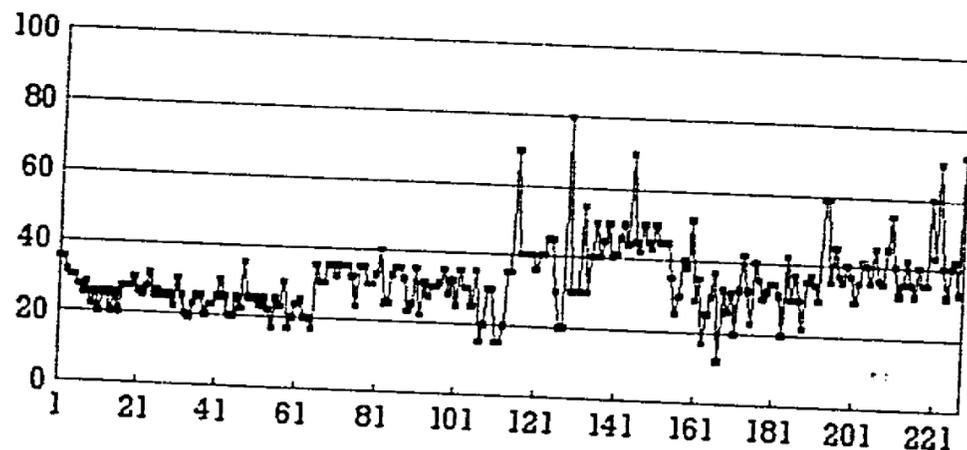


DIAS.

→ ANIMAL E5

E6

MLS.

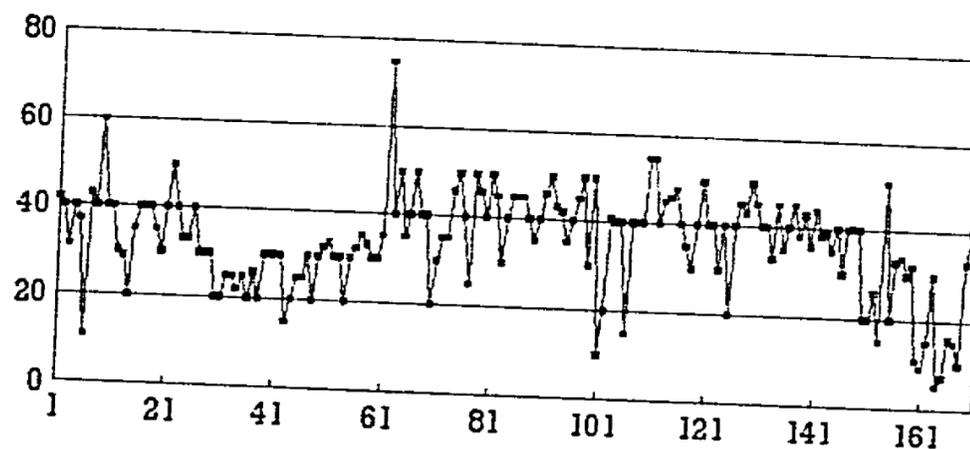


DIAS.

→ ANIMAL E6

E7

MLS.

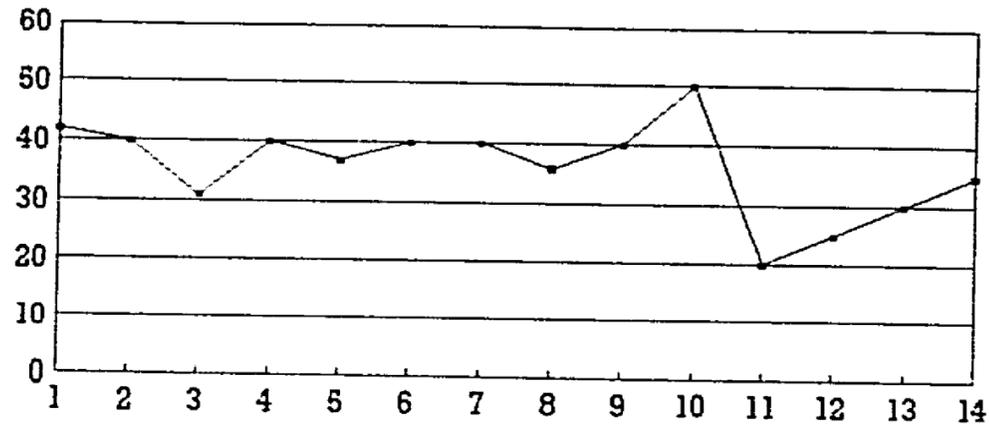


DIAS.

→ ANIMAL E7

E8

MLS.

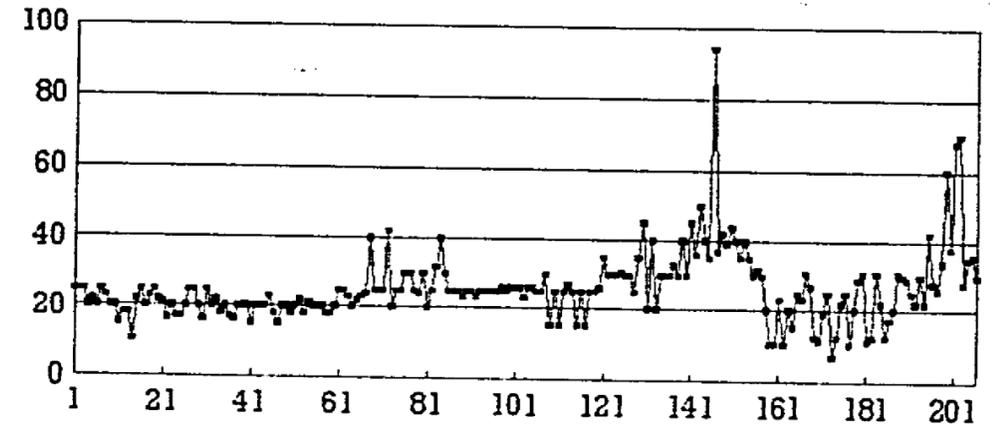


DIAS.

→ ANIMAL E8

E9

MLS

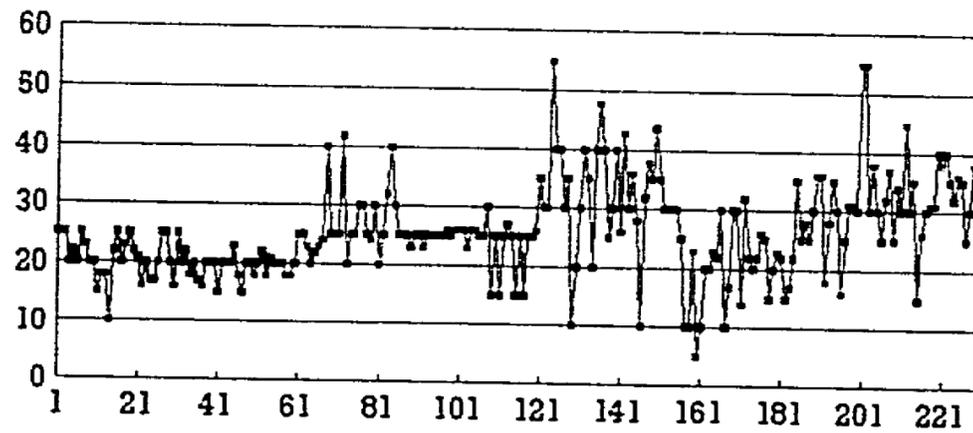


DIAS

→ ANIMAL E9

E10

MLS.

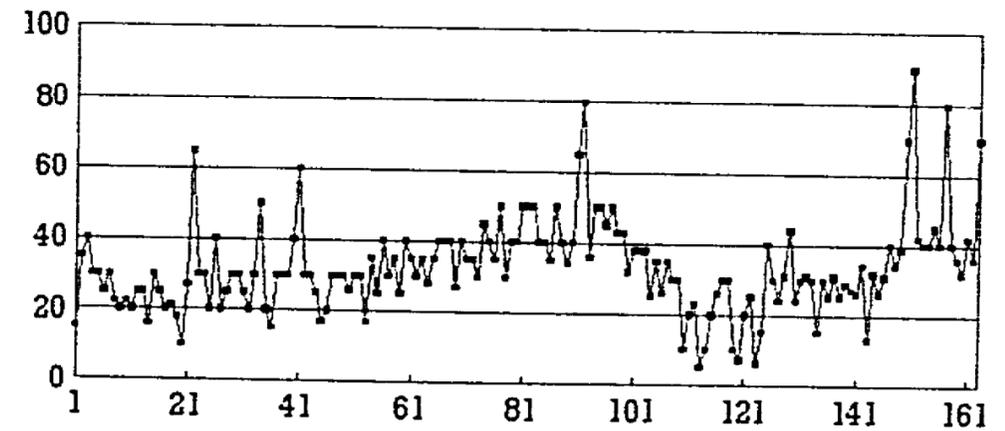


DIAS.

→ ANIMAL E10

E11

MLS.



DIAS.

→ ANIMAL E11

CURRICULUM VITAE

NOMBRE: LUIS ALBERTO GAITAN CEPEDA.

DIRECCION: MANI 471 CASA 1, SAN NICOLAS.
MEXICO 14100, D.F.

LUGAR DE NACIMIENTO: SAN LUIS POTOSI, S.L.P.

FECHA DE NACIMIENTO: 29 DE AGOSTO DE 1956.

NOMBRE DEL PADRE: RITO GAITAN LUGO.

NOMBRE DE LA MADRE: MARIA LUISA CEPEDA AMARO.

ESCOLARIDAD:

PROFESIONAL: CARRERA DE CIRUJANO DENTISTA.
FACULTAD DE ODONTOLOGIA, U.N.A.M.
1975-1978

ESPECIALIZACION: ESPECIALIDAD EN DOCENCIA DE LA ODONTOLOGIA
PATOLOGIA BUCAL.
DIV. ESTUDIOS DE POSTGRADO, FAC. ODONTOLOGIA
U.N.A.M., 1981

MAESTRIA: MAESTRIA EN ODONTOLOGIA (PATOLOGIA BUCAL).
DIV. ESTUDIOS DE POSTGRADO, FAC. ODONTOLOGIA.
U.N.A.M. 1982.

PUBLICACIONES: INTERNACIONALES 6
NACIONALES 22

TEXTO DE PATOLOGIA BUCAL.

CATEGORIA ACTUAL: PROFESOR TITULAR TIEMPO COMPLETO DEFINITIVO "A".
ADSCRITO AL LABORATORIO DE PATOLOGIA EXPERIMENTAL.
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION.
FAC. DE ODONTOLOGIA, U.N.A.M.

PROFESOR TITULAR DE LAS CATEDRAS DE: PATOLOGIA
GENERAL E INMUNOLOGIA, PATOLOGIA BUCAL Y ANATOMIA HUMANA.

ALCOHOLISMO CRONICO Y CAVIDAD ORAL.

LUIS A. GAITAN C.

PROFESOR TITULAR.
COORDINADOR DE INVESTIGACION.
DEPTO. DE ESTOMATOLOGIA, HOSPITAL INFANTIL DE MEXI-
CO.