



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**ALTERACIONES CEFALOMÉTRICAS Y MAXILARES
RELACIONADAS A LAS CARACTERÍSTICAS FACIALES
EN NIÑOS CON SÍNDROME ALCOHÓLICO FETAL**

**TRABAJO TERMINAL ESCRITO DEL DIPLOMADO DE
ACTUALIZACIÓN PROFESIONAL**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

CINDY PAOLA IRERY CRUZ MARTÍNEZ

TUTOR: C.D. MAURICIO RICARDO BALLESTEROS LOZANO

**ASESORES: C.D. JOSÉ GUILLERMO OROPEZA SOSA
C.D. ANTONIO FERNÁNDEZ LÓPEZ**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Nadie dijo que esto sería fácil, de hecho las cosas que más trabajo cuesta conquistar son las que más valoras y disfrutas. “No dejes de mirar hacia arriba, porque ahí están tus sueños”. Me duele el cuello, algunos de ellos ahora están materializados y otros siguen surgiendo, pero a su vez hay más personas ayudándome a sostener mi vista en ellos, porque “todo lo que la mente puede concebir, lo puede lograr”.

Tengo la bendición de agradecer y dedicar este logro a muchas personas, que compartieron conmigo esta aventura académica y parte de mi vida.

Mis Padres, nunca dejaré de agradecer al cielo y a Dios mismo la enorme bendición de tenerlos, no hay palabras para describir la admiración que siento hacia ustedes, los sacrificios y desveladas, siempre estuvieron apoyándome y porque lo que soy se los debo a sus enseñanzas, su apoyo me hizo fuerte y su amor invencible; mis ídolos a seguir en la vida y porque todos mis logros son realmente suyos, LOS AMO. “El arte de la vida consiste en hacer de la vida una obra de arte”

Mis hermanas, el lazo que nos une a las tres es indescriptible, todas distintas pero compartimos miles de aventuras juntas, gracias por sus consejos y enseñanzas, son mis guías y estoy orgullosa de ustedes; ojalá y en un futuro pueda tener más de tu paciencia Jackie y más de tu bondad Montse, no olviden que una para todas y todas para una. Paul, mi sobrino, que el amor que le tengo pasa el límite de sobrino; porque sacrifiqué muchas tardes, te debo todo ese tiempo de juegos contigo, recuperar todas las sonrisas que perdí y porque ahora quiero compartir más tiempo a tu

lado. "Todos nuestros sueños se hacen realidad, si tienes el coraje de llevarlos a cabo".

A mis dos grandes ángeles que me cuidan desde el cielo. Abuelita me hubiera gustado tenerla presente en cuerpo, como una vez lo dije, sería un honor parecerme un milímetro a usted, pero los que nos aman jamás nos dejan, estará presente en mi corazón, guardo con amor infinito todos y cada uno de mis recuerdos y el tiempo que compartí con usted. "Vivir no es andar errante por los mares. Vivir es elegir".

A mis amigas (Mónica, Alejandra, Martha, Yoalli, Cynthia y Fanny) gracias a todas ustedes conocí la amistad verdadera y a tener siempre una sonrisa en mi cara, su apoyo moral, académico y todas nuestras anécdotas de diversión, decepción, alegría, traumas, stress, etc. sencillamente la carrera y la facultad no hubiera sido la misma, supe que dar el extra no es lo mismo a stress y que aprender no es igual a memorizar. Yoa, te extrañaré y te agradezco que me abrieras tus brazos siempre que lo necesite. "El único secreto real del éxito, es el entusiasmo".

A mis profesores que compartieron sus conocimientos y experiencias conmigo, me impulsaron y me infiltraron este gusto y amor a la Odontología, Gracias. "Obstáculos son aquellas cosas temerosas que vemos, cuando quitamos los ojos de las metas".

Finalmente y para nada menos importante, a Dios y a toda la corte celestial que acudí en momentos de flaqueza, (y en exámenes sorpresa) cuando necesitaba sentir que mi fuerza se intensificará, porque sin Fe no hay nada, sin un ave maría dame puntería menos, supersticiones o creencias, la idea

es que la esperanza sigue viva. "Para lograr grandes cosas no solamente tenemos que actuar, soñar y planear sino también creer".

No pienses..... ¡¡ Siente!!

Es como el dedo que apunta hacia la luna:

Si te concentras en ver el dedo,

Te perderás de observar la hermosura del entorno.

(Bruce Lee).

ÍNDICE

1. Introducción.....	9
2. Antecedentes.....	12
3. Propósito.....	17
4. Objetivo General.....	17
5. Síndrome Alcohólico Fetal.....	18
6. Embriología y Desarrollo.....	25
6.1 Tercera semana de desarrollo.....	27
6.2 Formación de la Cresta Neural.....	32
6.3 Embriología de Cráneo y Cara.....	37

7. Alcohol y Mecanismo de acción.....	47
7.1 Farmacocinética alcohólica.....	48
7.2 Efectos teratógenos del alcohol.....	51
7.3 Mecanismos de Acción del alcohol.....	52
7.3.1 Radicales Libres.....	53
7.3.2 Deficiencia de Ácido Retinoico.....	55
7.3.3 Alteración en la Expresión Genética.....	55
7.3.4 Alteración en la Membrana Celular.....	56
7.3.5 Interferencia en factores de crecimiento....	58
8. Teratología y Epidemiología.....	61
8.1 Definición y Principios.....	61

8.2 Epidemiología.....	64
8.2.1 Incidencia y Prevalencia.....	65
9. Características Craneofaciales y Dentales.....	69
9.1 Características Faciales.....	71
9.2 Características Dentales.....	75
9.3 Diagnóstico.....	79
10. Estudios Cefalométricos.....	84
10.1 Base y Bóveda del Cráneo.....	84
10.2 Tercio medio de la Cara.....	85
10.3 Mandíbula.....	86
10.4 Tejidos Blandos.....	88

11. Educación en Salud Pública.....	91
11.1 Diagnóstico Prenatal.....	92
11.2 Biomarcadores.....	94
12. Conclusiones.....	97
13. Referencias Bibliográficas.....	99

1. Introducción

Hoy día es bien conocido los efectos teratogénicos del alcohol en cualquier etapa de la vida de un ser humano; sin embargo el alto impacto y alcance de este producto en todos los niveles de la sociedad actual nos hace víctimas de su consumo en algún momento, el problema real comienza cuando este hábito se convierte en adicción.

La ingesta de etanol en cualquiera de sus presentaciones durante el embarazo, conlleva consecuencias que van desde leves hasta severas y afectan en un sinnúmero de estructuras fundamentales en el feto alterando su calidad de vida para siempre.

Los efectos observables y no observables provocados por el alcohol durante el desarrollo del feto es conocido como Síndrome del Alcoholismo Fetal (FAS); y este va a estar caracterizado por múltiples disfunciones del Sistema Nervioso Central, anomalías craneofaciales, disminución en el crecimiento y varias anomalías cardiovasculares; así como problemas sociales y mentales con variación de grados dependiendo de la cantidad del consumo que se realizó durante el embarazo y en el tiempo de gestación en el que éste se llevó a cabo.

Este Síndrome es una de las principales consecuencias teratogénicas hoy día y en el que afortunadamente se puede llevar a cabo una prevención.

El primer caso de FAS conocido fue publicado en 1968 por Lemoine (Francia) y fue hasta cinco años después cuando este problema de salud comenzó a ser investigado por Jones y Smith en Inglaterra llamando la atención de Médicos y especialistas debido al aumento en el consumo de alcohol en embarazadas y las consecuencias de este.

Las malformaciones faciales y craneales les dan a estos niños, una fascia característica provocados por: un puente nasal plano, fisuras palpebrales cortas, frente estrecha, microcefalia, tercio medio de la cara acortada o hipoplasia maxilar, surco nasolabial y filtrum ausentes o poco visibles, labio superior delgado, alteraciones en la alineación dental, mordida abierta visible o no; entre otras.

Dichas malformaciones tanto faciales como craneales se relacionan y se explican entre sí al realizar un análisis cefalométrico en pacientes con FAS en donde es observable una rama mandibular corta y un cuerpo mandibular largo con un aspecto dolicofacial y un ángulo goníaco aumentado.

Como se ha mencionado, esta patología es prevenible si se detecta un embarazo en las primeras semanas de vida y con ello se suprime y

erradica el consumo de alcohol por parte de la madre. Una identificación temprana del embarazo conlleva a cuidados importantes para llevar salud al feto en gestación.

Aún cuando hoy día se tenga información de las consecuencias provocadas por el alcohol, es necesario incrementar una educación de salud pública en grupos con factores de riesgo importantes y hacer énfasis en que esta condición patológica es cien por ciento prevenible.

2. Antecedentes

En 1968 se publica el primer caso de Síndrome Alcohólico Fetal (FAS) por Lemoine en Francia y es redescubierto por Jones y Smith en el año de 1973 en Inglaterra, teniendo así un auge en la investigación de dicha anomalía en el desarrollo fetal descrita por estos personajes. ⁽¹⁾

En 1975 Rawat estudia el efecto en la síntesis de proteínas ribosómicas relacionadas con la ingesta de alcohol durante el embarazo. ⁽²⁾

En 1977 Chernoff ⁽³⁾ realiza una investigación en ratones comprobando el FAS, en el mismo año Druse y Colaboradores ⁽²⁾ estudian los efectos del consumo del alcohol sobre el desarrollo del SNC durante el embarazo.

En 1978 Ellis y co. ⁽²⁾ Estudian el efecto alcohólico en diferentes etapas de desarrollo sobre el cerebro, en ese año Jacobson y co. ⁽²⁾ Realizan un estudio en ratas observando retraso en la mielinización en la corteza cerebral. Hanson y co. ⁽⁴⁾ Observan el efecto en el crecimiento y morfogénesis con un consumo moderado de alcohol. Streissguth y co. ⁽⁵⁾ En un estudio con 20 pacientes observan la dismorfogénesis e inteligencia disminuida relacionada con el FAS.

En 1979 Henderson y co. Estudian los efectos en el desarrollo fetal en ratas con administración crónica de alcohol. ⁽⁶⁾

En 1980 Streissguth y co. Demuestran los efectos teratogénicos del alcohol en humanos y en animales de laboratorio. ⁽⁷⁾

En 1982 Frías y co. Realizan estudios cefalométricos en pacientes con FAS. ⁽⁸⁾

En 1983 Sulik y co. Hacen una secuencia en las alteraciones del desarrollo con exposición alcohólica en ratones analizando las características craneofaciales del FAS. ⁽⁹⁾

En 1984 Vitéz y co. ⁽¹⁰⁾ Realizan un estudio epidemiológico del FAS. Riekman ⁽¹¹⁾ publica las alteraciones orales relacionadas con el consumo alcohólico. Sulik ⁽¹²⁾ estudia los periodos críticos de la teratogénesis alcohólica en ratones con especial referencia en la gastrulación y la embriogénesis. Nakatsunji y Johnson ⁽¹³⁾ observan los efectos sobre la línea primitiva en embriones de ratones.

En 1985 Streissguth y co., tras 10 años de seguimiento en 11 pacientes, proponen la historia natural del FAS. ⁽¹⁴⁾

En 1986 Sulik y co. Ilustran las malformaciones craneofaciales en un modelo animal tras períodos de exposición crítica de alcohol. ⁽¹⁵⁾

En 1987 Clarren ⁽²⁾ muestra los defectos faciales evaluados por fotografías y análisis morfométricos. Giglio ⁽¹²⁾ muestra el efecto sobre el crecimiento mandibular en ratas.

En 1988 Römert y Matthiessen ⁽¹⁶⁾ evaluaron los cambios en la secreción de ameloblastos de puercos con exposición alcohólica. Campos y Duranza ⁽¹²⁾ mostraron los efectos sobre las etapas tempranas del desarrollo dentario en ratones. Gerhart y co. ⁽¹⁷⁾ Observaron la inhibición del factor de crecimiento epidérmico como consecuencia del consumo alcohólico.

En 1989 Halmesmaki y co. ⁽¹⁸⁾ Demuestran los bajos niveles de hormona del crecimiento en humanos como consecuencia del FAS. Sonntag y Boyd ⁽¹⁹⁾ demuestran la disminución del IGF- I en presencia de alcohol fetal.

En 1990 Jackson y Hussain ⁽²⁰⁾ publican las manifestaciones orales y craneofaciales del FAS. Guerrero ⁽¹²⁾ estudia los efectos morfológicos en el cráneo, mandíbula y dientes en ratones. Davis y co. ⁽¹²⁾ Observan la inducción del alcohol para generar radicales libres en las células de la cresta neural.

En 1991 Edwards y Dow-Edwards ⁽²¹⁾ estudian las alteraciones craneofaciales en ratas adultas expuestas al alcohol. Streissguth y co. ⁽²²⁾ Estudian el FAS en adolescentes y adultos.

En 1992 Assadi y Zajac ⁽²³⁾ estudian los cambios ultraestructurales en el desarrollo fetal en ratas. Astlen y co. ⁽²⁴⁾ Evaluaron los cambios craneofaciales respecto a la edad, condición y tiempo de exposición al alcohol en macacos.

En 1993 Miller estudió la alteración de la migración de neuronas corticales en gestación expuesta al alcohol. ⁽²⁵⁾

Morriss-Kay ⁽¹²⁾ expuso la importancia del ácido retinoico en el desarrollo craneofacial así como en su morfogénesis. Jowett y co. Mostró la expresión del gen Msx1 y Msx2 para el desarrollo de los molares. ⁽¹²⁾

En 1994 Michaelis y Michaelis estudiaron los efectos teratogénicos del alcohol sobre las células y bases moleculares. ⁽¹²⁾

En 1995 Cartwright y co. Demuestran que el alcohol induce apoptosis de las células derivadas de la cresta neural. ⁽²⁶⁾

En 1996 Munger y co. ⁽²⁷⁾ Estudian al alcohol como factor de riesgo en paladar y labio hendido. Chen y Sulik ⁽²⁸⁾ muestran la citotoxicidad del etanol sobre las células de la cresta neural. Deltour y co. ⁽¹²⁾ Demostraron que el etanol inhibe la síntesis de ácido retinoico como un mecanismo potencial en el desarrollo de FAS.

En 1997 Shibley y Pennington ⁽²⁹⁾ estudiaron los cambios metabólicos y mitóticos asociados al FAS. Church y Abel ⁽³⁰⁾ estudiaron los defectos en el lenguaje, audición, conversación y desórdenes vestibulares relacionados al FAS. Rifas y co. ⁽¹²⁾ Demostraron la supresión del Msx2 en la presencia del alcohol.

En el 2000 May estudió la epidemiología del FAS en Sudáfrica. ⁽³¹⁾

En 2001 Su y co. Estudiaron los resultados de la influencia genética craneofacial en un ave con exposición alcohólica. ⁽³²⁾

En 2002 Stromland y Pinazo- Duran realizaron un estudio del FAS en relación con oftalmología en animales. ⁽¹²⁾

En el 2003 Chen y co. ⁽³³⁾ Realizaron estudios neuroanatómicos relacionando el etanol con el desarrollo del cerebro. Carmichael y co. ⁽³⁴⁾ Estudiaron el alcohol como factor de riesgo para defectos como truncales del corazón. Alappat y co. ⁽¹²⁾ Demostraron la relación entre los genes de la familia Msx1 y 2 con el desarrollo craneofacial.

En el 2004 O' Leary publicó el diagnóstico, epidemiología y desarrollo del FAS. ⁽³⁵⁾

En el 2005 Naidoo y co. Publicaron FAS: antropometría y estatutos de salud oral. Sant'anna y co. Estudiaron la histomorfometría de los efectos del consumo de etanol durante el embarazo con la formación del esmalte en molares mandibulares en ratas. ⁽¹²⁾

3. Propósito

A través de este trabajo de recolección bibliográfica se pretende que el Cirujano Dentista de práctica general amplíe sus conocimientos hacia etiologías diferentes que derivan en alteraciones morfológicas faciales y esqueléticas del cráneo, para que incremente la importancia de la actualización con la interrelación de otras ramas médicas y así ofrecer en un futuro una mejor y adecuada atención a pacientes que presenten el Síndrome Alcohólico Fetal por medio de un adecuado diagnóstico y precedido de una terapéutica ortopédica u ortodóntica.

4. Objetivo General

Introducir al odontólogo de práctica general en el conocimiento con la relación existente entre el Síndrome Alcohólico Fetal con sus alteraciones maxilares, faciales y craneales típicas de este, para plantear un diagnóstico y posible tratamiento ortopédico y/o ortodóntico.

5. Síndrome Alcohólico Fetal

Por más de la mitad del Siglo XX se creía que la placenta materna era una barrera que protegía al feto de agentes externos y patógenos. ⁽³⁶⁾

El descubrimiento de que muchas drogas podían atravesar la placenta generó una investigación exhaustiva de sustancias que alteraban el desarrollo normal del feto denominados *teratógenos*.

El alcohol no fue identificado como uno de estos hasta en 1970 ⁽³⁶⁾, cuando se realizó un estudio y se observó que ocasionaba alteraciones faciales así como en varios órganos del recién nacido. La exposición al alcohol durante el embarazo incrementa las probabilidades de abortos espontáneos, nacimientos prematuros, muerte prenatal y varias patologías relacionadas faciales y craneales. ^(37,40)

A las anomalías multisistémicas causadas por una ingesta excesiva de alcohol durante el embarazo se le denomina SÍNDROME ALCOHÓLICO FETAL. Fig. 1



Fig.1 Niña con Síndrome Alcohólico Fetal

Este Síndrome es la condición teratogénica más importante hoy día. Descrito por Lemoine por primera vez en 1968 y el término con el que se le conoce hoy día fue introducido por Jones y Smith en 1973. ^(1, 2).

Las características típicas del FAS incluyen:

- a. Alteraciones faciales: microcefalia, frente estrecha, hipoplasia maxilar, fisuras palpebrales estrechas, micrognasia, nariz corta y pequeña, labio superior delgado, surco nasolabial poco perceptible, filtrum y pliegues epicantales disminuidos o ausentes.
- b. Alteraciones en el Sistema Nervioso Central: en el que se puede incluir retraso mental con rangos de leve a severo, problemas de lenguaje, anomalías estructurales cerebrales, deficiencia motora, tono muscular anormal, pérdida neurosensora auditiva y anomalías visuales.
- c. Deficiencias en el crecimiento pre o postnatal: bajo peso y talla pequeña al nacer.

d. Alteraciones Cardiovasculares, esqueléticas y renales: defectos septales e hipoplasia de arterias pulmonares. Dentro de los renales pielonefritis, hematuria, hidronefrosis e hipoplasia renal uni o bilateral. ^(2, 38)

La susceptibilidad de malformaciones producidas por la exposición materna al alcohol en los diferentes órganos es proporcional al tiempo de gestación, la dosis y la sensibilidad de las células en división. Fig.2



Las malformaciones de cabeza y cara son las más comunes debido a la exposición alcohólica durante el estado embrionario de desarrollo facial.

Aunque las bases de estas alteraciones no están del todo claras, se sabe que un blanco del alcohol son las células precursoras y más específicamente las que se derivan de la cresta neural. ^(32, 37)

El daño fetal ocasionado por el alcohol no es reversible y es totalmente preventivo con solo la abstinencia de su ingesta durante el embarazo. ⁽³⁹⁾

Acompañado de las características faciales de este síndrome se encuentran las de tipo neural, que se ven sumamente afectadas por la alteración en el desarrollo correcto de este, en el cual se derivan por errores de migración de las células.

Uno de los descubrimientos más consistentes relacionados a la exposición alcohólica es la disminución en el tamaño del cerebro, así como reducciones en el volumen y tejido, densidad y la adopción de formas anormales.

El cuerpo caloso es la fibra que conecta a los dos hemisferios y también se ve afectada, desde cambios en forma y tamaño hasta agenesia de dicha estructura.

También se han encontrado alteraciones en el cerebelo y ganglio basal, todo esto nos deriva a problemas de tipo mental como el IQ, memoria, lenguaje, déficit de atención, alteraciones visuales incluyendo problemas sociales y emocionales. ⁽⁴¹⁾

Además el torpe control motor de los niños con FAS se ven reflejados en

temblores, poca fuerza y pobre coordinación entre manos y vista, estas alteraciones se encuentran asociados a los daños sufridos al cerebelo.

Los niños con FAS sufren de daños auditivos y vestibulares que comúnmente se manifiestan como cambios de postura y con episodios recurrentes de otitis media, además de que el lenguaje depende de un correcto desarrollo auditivo lo que explicaría una recepción pobre, dificultades en la expresión, mala pronunciación, problemas de articulación del habla, falta de fluidez y conversación monótona.

Los desórdenes centrales y periféricos en el oído en sumatoria con los mentales y las alteraciones dentofaciales contribuyen a la mala articulación del lenguaje y por lo tanto problemas para entablar una conversación. ^(12, 40)

Una de la alteración más común relacionada al FAS es el retardo en el crecimiento pre y/o postnatal que se manifiesta con bajos porcentuales de peso y talla. Como compensatorio a la baja estatura, peso y pequeña circunferencia de la cabeza, los niños presentan disminución de tejido adiposo, siendo muy delgados, dando un efecto visual proporcionado en ciertos rangos.

Y tiene una tendencia a ganar más peso que estatura, dichos aspectos afectan más a niños que a niñas. ⁽⁴⁰⁾

El alcohol afecta principalmente a las células en división alterando el desarrollo normal del tejido a formar, entre las cuales se encuentra afectado el proceso de mitogénesis y diferenciación celular de la formación dental, lo cual refleja una reducción en el tamaño del órgano dental e imperfección del esmalte, así como retardo en la calcificación y erupción dental. ⁽⁴¹⁾

La alteración de severos eventos celulares durante el desarrollo embrionario ante la exposición del alcohol inducen apoptosis, defectos en la adhesión celular, acumulación de radicales libres, factores de crecimiento y antagonismo en la biosíntesis del ácido retinoico.

La presencia de múltiples mecanismos para inducir efectos teratogénicos relacionados a la ingesta del alcohol durante el embarazo depende de la cantidad, frecuencia y tiempo de exposición en la etapa de desarrollo fetal, así como estado de salud general, nutricional y edad de la madre.

Cabe mencionar que esta condición no es hereditaria, es un daño ocasionado por acciones directas de sustancias tóxicas con efectos permanentes e irreversibles.

La sensibilidad y resistencia determinan los mecanismos primarios de la teratogénesis del alcohol. ⁽³⁷⁾

Si bien es cierto que muchas de las características faciales envueltas al FAS se encuentran en otras condiciones genéticas y malformaciones (Síndrome de Williams, Síndrome DeLange, Síndrome Velocardiofacial, etc.) adicional a las condiciones que se deben presentar para ser considerado como FAS (alteraciones faciales, retardo en el crecimiento, afectaciones neurales y alteraciones cardiovasculares) se debe de contar con un antecedente de ingesta alcohólica de la madre durante el embarazo, de esta manera se puede llegar a una conclusión entre los diagnósticos diferenciales. Fig.3

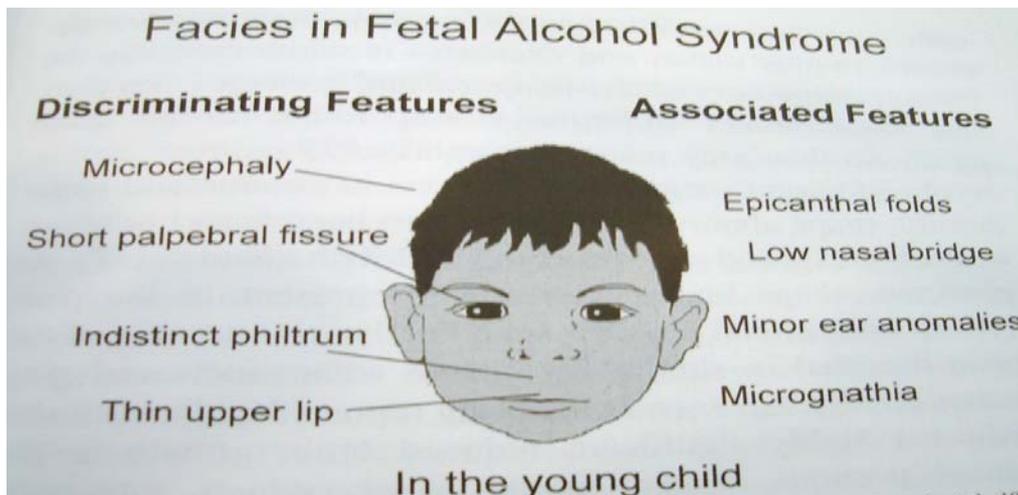


Fig.3 The facial phenotype of FAS in a Young child.

6. Embriología y Desarrollo

Entendemos por *embriología* al proceso de desarrollo de integración de factores moleculares, celulares y estructuras que contribuyen a la formación de un organismo.

Al proceso que transcurre desde el estadio unicelular hasta el período de establecimiento de los primeros esbozos de órganos, es decir entre las primeras ocho semanas del desarrollo humano es conocido como *embriogénesis u organogénesis*. Fig. 4

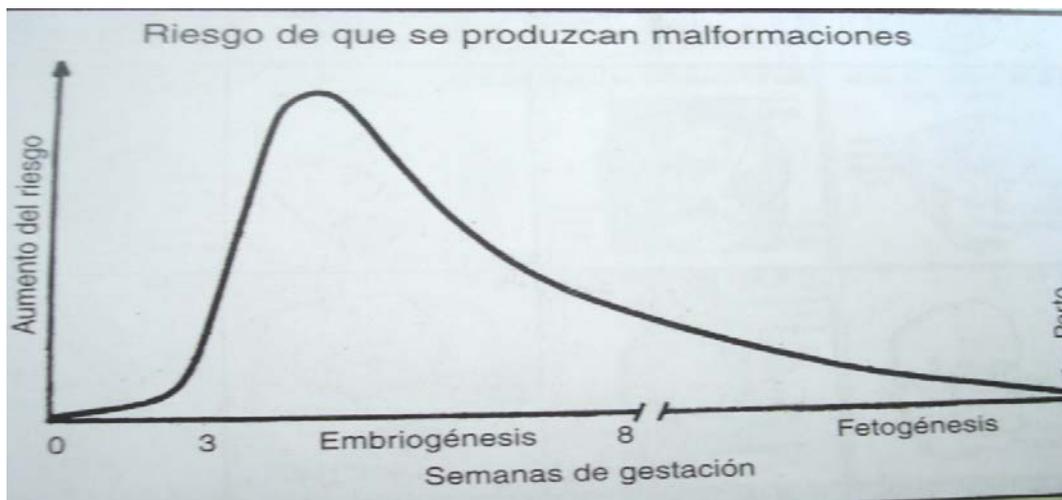


Fig. 4 Período de susceptibilidad

Posteriormente a los esbozos de los órganos hasta el nacimiento, continúa la diferenciación mientras el feto crece y aumenta de peso, evento

denominado *período fetal*.⁽⁴³⁾

Cuando los patrones normales de crecimiento y desarrollo se alteran, se dice que son anomalías congénitas.⁽⁴⁴⁾

Existe una asociación bien documentada entre la ingestión del alcohol en la madre y las anomalías congénitas del hijo. Como el alcohol puede inducir un amplio espectro de alteraciones, que van desde el retardo mental hasta anomalías estructurales, el término *espectro de trastornos alcohólicos fetales (FASD)* es el más utilizado para referirse a cualquier anomalía relacionada con el alcohol.

El Síndrome Alcohólico Fetal (SAF o FAS) representa el extremo más grave del espectro, el *desorden del neurodesarrollo asociado con el alcohol (ARND)* representa el menos serio de anomalías relacionadas con el alcohol.⁽⁴³⁾

Los efectos teratogénicos del alcohol fueron establecidos en 1970 cuando se describió el síndrome, explicando el daño neuronal y la pérdida celular en el cerebro del feto a través de la acción directa de la toxina penetrando la placenta y alcanzando al feto que es intolerante al alcohol.⁽³⁹⁾

El período crítico observado alterado por la ingesta de alcohol durante el embarazo es el de gastrulación y la formación del mesodermo, esto ocurre unas semanas después de la concepción cuando muchas mujeres no saben que están embarazadas y no son conscientes de sus

consecuencias en el embrión. ⁽⁴⁵⁾ Es por ello que comenzaremos este capítulo de embriología en la semana donde se lleva a cabo el proceso de gastrulación. Fig. 5

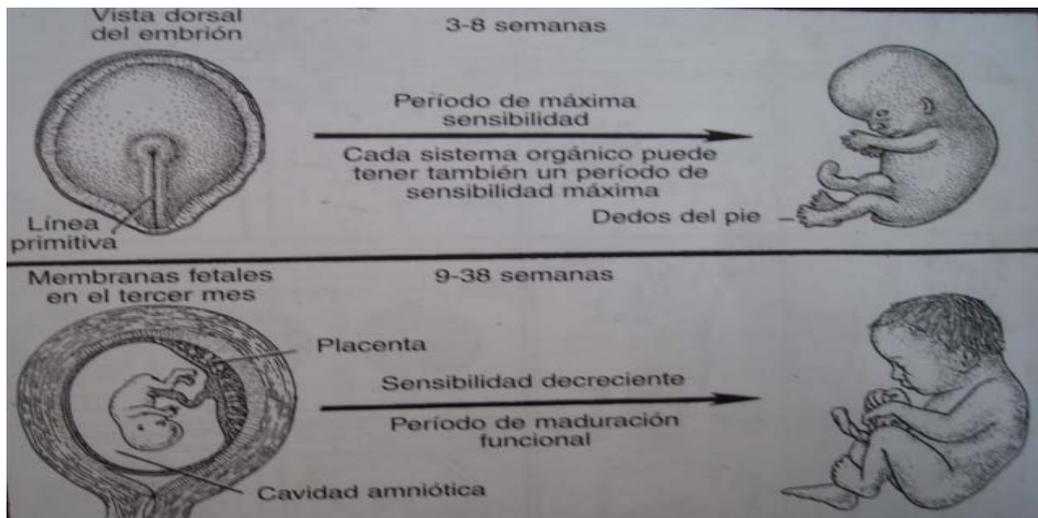


Fig.5 Período de susceptibilidad

6.1 Tercera semana de desarrollo

El fenómeno más característico que se produce durante la tercera semana de gestación es la *gastrulación*, que es el proceso formativo mediante el cual se establecen las tres capas germinativas y la orientación axial del embrión; el disco embrionario bilaminar se convierte en trilaminar.

Constituye el inicio de la morfogenia (desarrollo de la forma del cuerpo) y es el proceso más importante de la tercera semana de gestación.

La gastrulación comienza con la formación de la *línea primitiva* en la superficie del epiblasto en el disco embrionario.

Cada una de las tres capas germinativas (ectodermo, mesodermo y endodermo) da lugar a los tejidos y órganos específicos:

El ectodermo embrionario origina la epidermis, los sistemas nerviosos central y periférico, la retina del ojo y otras estructuras.

El endodermo embrionario forma los revestimientos epiteliales de las vías respiratorias y el aparato digestivo, incluyendo las glándulas que desembocan en este y las células glandulares de órganos asociados, como el hígado y el páncreas.

El mesodermo embrionario origina capas musculares lisas, tejido conjuntivo y vasos asociados a los tejidos y órganos; asimismo, el mesodermo también forma la mayor parte del aparato cardiovascular y es la fuente de células sanguíneas y médula ósea, esqueleto, músculos estriados y órganos reproductores y excretorios.

La formación de la línea primitiva, las capas germinativas y la notocorda son procesos importantes que suceden durante la gastrulación.

La gastrulación es un período de intensa actividad en mitosis celular, particularmente en el desarrollo mesodérmico, la exposición de alcohol durante este período suprime la división celular y el proceso de migración de las células mesodérmicas hacia la línea primitiva. ⁽¹²⁾

A comienzos de la tercera semana, en el extremo caudal del plano medial de la cara dorsal del disco embrionario aparece una opacidad formada por

una banda lineal engrosada de epiblasto, la *línea primitiva*. Fig.6

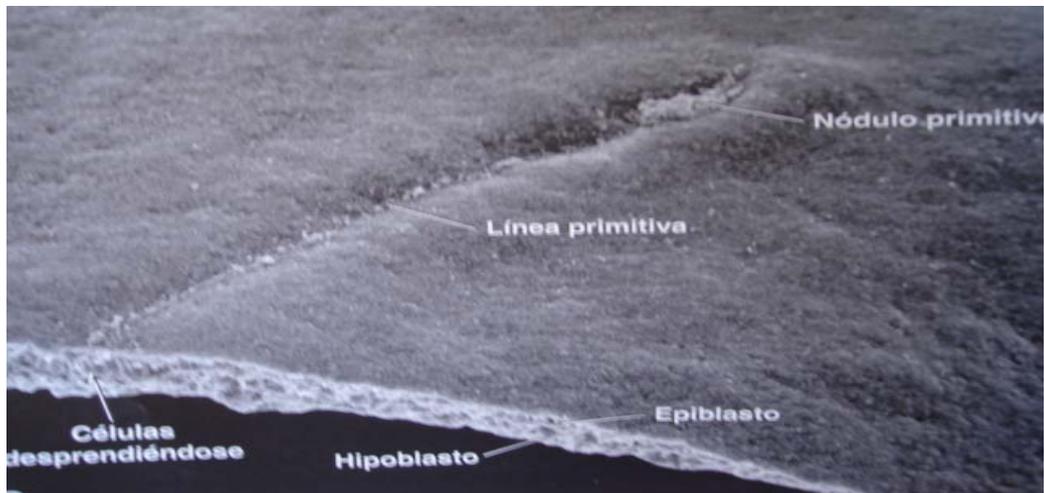


Fig.6 Formación de Línea Primitiva

Procede de la proliferación y migración de las células del epiblasto hacia el plano medial del disco embrionario. ⁽⁴⁴⁾

A medida que la línea se alarga por adición de células a su extremo caudal, su extremo craneal prolifera para formar el nódulo primitivo.

En la región del nódulo y de la línea, las células epiblasticas se desplazan hacia el interior (invaginación) para formar nuevas capas celulares: el endodermo y el mesodermo.

Las células que no migran a través de la línea sino que se mantienen en el epiblasto forman el ectodermo. En consecuencia el epiblasto da origen a las tres capas germinativas a partir de las cuáles se forman todos los tejidos y órganos.

Las células prenotocordales en proceso de invaginación en la fosita primitiva se desplazan hacia adelante para llegar a la placa precordial (mesodermo precordial). Se intercalan entre las células del endodermo y forman la placa notocordal.

A medida que avanza el desarrollo, esta placa se desprende del endodermo y se forma un cordón macizo, la *notocorda*. Fig.7

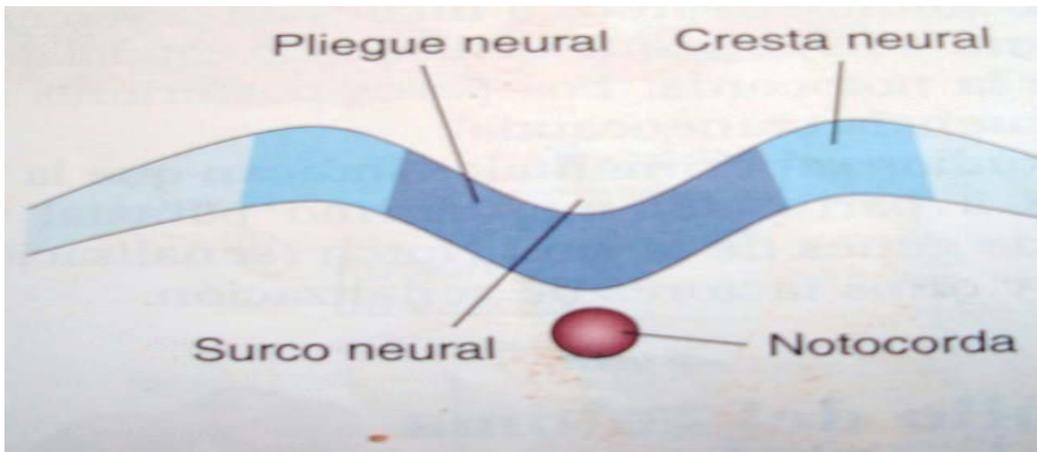


Fig.7 Formación de cresta neural

El comienzo de la tercera semana de desarrollo, cuando se inicia la gastrulación, es un período muy sensible a las agresiones teratogénicas. En este momento se puede trazar el mapa del destino final de diferentes sistemas orgánicos.

El alcohol en dosis elevadas destruye las células de la línea media anterior del disco germinativo y se producen deficiencias de la línea media de estructuras craneofaciales. ⁽⁴³⁾

Hay un incremento significativo entre el consumo materno del alcohol y el

riesgo de presentar alguna anomalía si este se realiza durante el primer trimestre de embarazo. ⁽⁴⁶⁾

Período Embrionario. También llamado organogénesis se extiende desde la tercera hasta la octava semana de desarrollo y en su transcurso las tres capas germinativas da origen a tejidos y órganos específicos.

Los procesos que participan en la formación de la placa neural y de los pliegues neurales así como el cierre para formar el tubo neural constituyen la *neurulación*.

El mesodermo es responsable para la inducción y mantenimiento de la diferenciación neuroepitelial, el efecto del alcohol sobre este ocasiona una reducción de tamaño de la placa neural, particularmente notable en la región delantera del cerebro. ⁽¹²⁾

Dichos procesos finalizan con la cuarta semana, momento en el cual se produce el cierre del neuroporo caudal.

Estudios realizados, muestran que altas dosis ingeridas durante esta fase de neurulación produce severas deficiencias en el crecimiento intrauterino, teratogénesis de tejidos suaves y mayores anomalías en el desarrollo del cerebro en su línea media. ⁽⁴⁷⁾

A medida que la notocorda se desarrolla, el ectodermo embrionario situado sobre ella se engrosa para formar una placa elongada parecida a una zapatilla de células epiteliales engrosadas, la *placa neural*.

Los pliegues neurales se hacen especialmente prominentes en el extremo craneal del embrión y constituyen los primeros signos del desarrollo encefálico. Al finalizar la tercera semana, estos pliegues han comenzado a moverse juntos y a fusionarse, convirtiendo la placa neural en un tubo neural, el primordio del SNC. ⁽⁴⁴⁾

El desarrollo del sistema serotoninérgico, incluyendo neurogénesis, supervivencia celular, migración y el tiempo de llegada a áreas del cerebro están significativamente comprometidos con la exposición del alcohol durante su desarrollo. ⁽⁴⁸⁾

6.2 Formación de la Cresta Neural

A medida que se fusionan los pliegues neurales para dar lugar al tubo neural, algunas células neuroectodérmicas situadas a lo largo de la cresta de cada pliegue neural pierden sus afinidades epiteliales y uniones a las células vecinas. Fig. 8

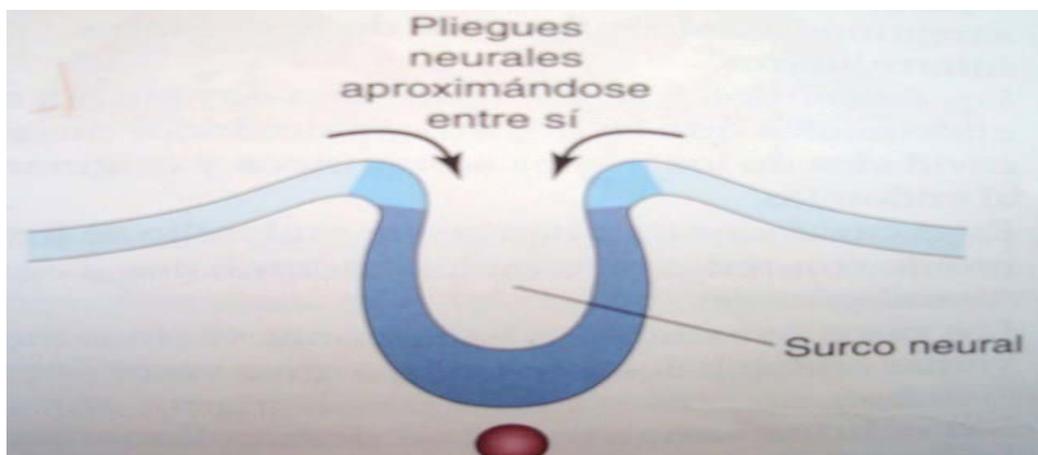


Fig.8 Formación de cresta neural

Durante la separación del tubo neural del ectodermo superficial, las células

de la cresta neural migran en sentido dorsolateral a cada lado del tubo neural. Fig. 9

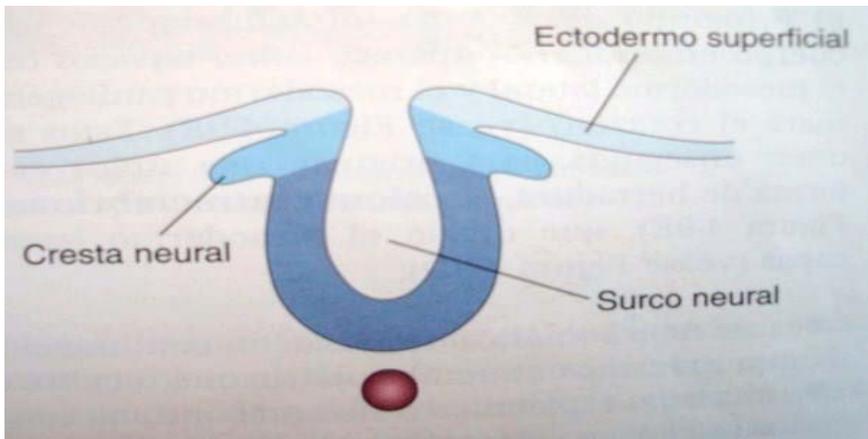


Fig.9
Formación
de cresta
neural

Enseguida forman una masa irregular aplanada, la *cresta neural*, entre el tubo neural y el ectodermo superficial situado por encima.

La cresta neural se divide pronto en derecha e izquierda que migran hacia las caras dorsolaterales del tubo neural, donde da lugar a los ganglios sensoriales de los nervios raquídeos y craneales. Fig.10

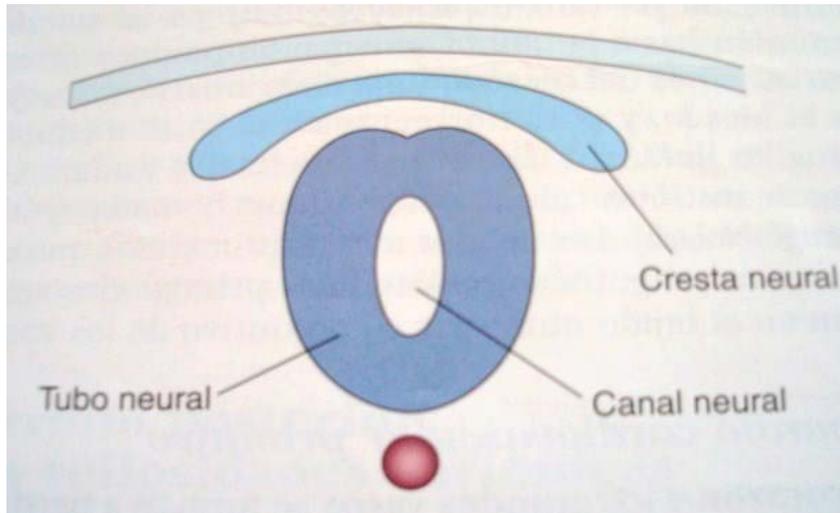


Fig. 10
Formación de
cresta neural

Las células de dicha cresta migran en distintas direcciones y se dispersan dentro del mesénquima. ⁽⁴⁴⁾

Dentro de los derivados de la cresta encontramos:

- 1) Tejido conectivo
- 2) Huesos de la cara y cráneo
- 3) Ganglios nerviosos craneales
- 4) Linfocitos C de la glándulas tiroides
- 5) Tabique conotruncal del corazón
- 6) Odontoblastos
- 7) Dermis de la cara y el cuello
- 8) Ganglios raquídeos
- 9) Cadena simpática y ganglios preaórticos
- 10) Médula suprarrenal
- 11) Células de Schwann
- 12) Células gliales

- 13) Meninges (cerebro anterior)
- 14) Melanocitos
- 15) Células musculares lisas de los vasos sanguíneos de la cara y el cerebro anterior. ⁽⁴³⁾

Los estudios analíticos indican que proteínas morfogenéticas del hueso (BMP), Wnt, Notch y FGF están implicadas en los sistemas de señalización de la formación de la cresta neural, migración y diferenciación de las células de la misma. ⁽⁴⁴⁾

En las etapas tempranas de la embriogénesis son períodos críticos para inducir alteraciones craneofaciales inducidas por el alcohol. ^(36,47)

La mayor parte de los órganos y sistemas principales se forma entre la tercera y la octava semana. Por lo tanto, este lapso se denomina período de organogénesis y es crítico para el desarrollo normal. Las poblaciones de las células madre están formadas por los esbozos de los órganos, y estas interacciones son susceptibles a los efectos de las influencias genéticas y ambientales. Por eso es el período durante el cual son inducidos los principales defectos estructurales del nacimiento. Fig. 11

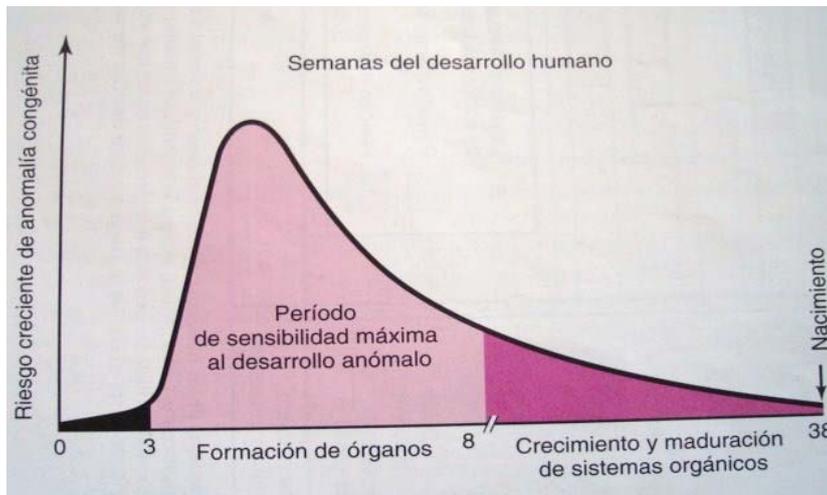


Fig.11 Período de sensibilidad máxima

Lamentablemente, a veces durante este período crítico la madre no advierte que está embarazada, sobre todo durante la tercera y la cuarta semana, que son especialmente vulnerables. En consecuencia, no evita aquellas influencias que pueden representar un riesgo potencial como el consumo de alcohol. ⁽⁴³⁾

El otro período crítico observando el efecto se produce en los últimos días de la gestación, ya que los fetos no sólo son expuestos a los efectos tóxicos del alcohol sino también a los aspectos químico-sensores de la droga que incrementa la ingesta de alcohol durante la infancia y la adolescencia. ⁽⁴⁹⁾

6.3 Embriología de Cráneo y Cara

Se han observado que los efectos tóxicos directos del alcohol actúan sobre células ectodérmicas y mesodérmicas del desarrollo embrionario particularmente en las células destinadas a las estructuras dentofaciales.
(12)

El sistema esquelético se desarrolla a partir del mesodermo paraxial, de la lámina del mesodermo lateral y la cresta neural. Las células de la cresta neural de la región cefálica se diferencian en mesénquima y participan en la formación de los huesos de la cara y el cráneo.

El cráneo puede ser dividido en dos partes: el *neurocráneo*, que forma una cubierta protectora para el encéfalo y el *viscerocráneo*, que constituye el esqueleto de la cara. El neurocráneo se divide a su vez en dos sectores: la porción membranosa formada por los huesos planos que rodea al cerebro como una bóveda y la porción cartilaginosa o condrocráneo compuesta por los huesos de la base del cráneo.

La porción membranosa del cráneo deriva de las células de la cresta neural y del mesodermo paraxial, pasa por el proceso de osificación membranosa, como consecuencia de ello se forman diversos huesos membranosos planos que se caracterizan por la presencia de espículas óseas semejantes a agujas. Durante el crecimiento en la vida fetal y el período postnatal los

huesos membranosos aumentan de volumen por aposición de nuevas capas sobre su superficie externa y por resorción osteoclástica simultánea desde el interior.

El neurocráneo cartilaginoso o condrocráneo está formado en un comienzo por varios cartílagos separados; los que se encuentran por delante del límite rostral de la notocorda (que termina a nivel de la glándula hipófisis en el centro de la silla turca), derivan de las células de la cresta neural y forman el condrocráneo precordial; los que están por detrás de este límite provienen de los esclerotomas occipitales en el mesodermo paraxial y forman el condrocráneo cordal.

Cuando estos cartílagos se fusionan y se osifican mediante el proceso de osificación endocondral, se forma la base del cráneo. ⁽⁴³⁾

El viscerocráneo está formado por los huesos de la cara, se origina principalmente en los cartílagos de los dos primeros arcos faríngeos. El mesénquima para la formación de los huesos de la cara deriva de las células de la cresta neural que forma también los huesos nasal y lagrimal.

Al comienzo, la cara es pequeña en comparación con el neurocráneo, ello se debe a la ausencia virtual de senos paranasales y el pequeño tamaño de los huesos, sobre todo de los maxilares, con la aparición de los dientes y el desarrollo de los senos paranasales, la cara pierde sus características

infantiles. Las células de la cresta neural que se originan en el neuroectodermo forman el esqueleto facial y la mayor parte del cráneo, estas células representan también una población vulnerable cuando emigran desde el neuroectodermo y son a menudo el blanco de agentes teratógenos. Por lo tanto, no es sorprendente que las anomalías craneofaciales sean defectos congénitos comunes. El mesodermo paraxial forma el piso de la caja craneana y una porción pequeña de la región occipital, todos los músculos voluntarios de la región craneofacial, la dermis y los tejidos conectivos de la región dorsal de la cabeza.

En estos sitios derivados del mesodermo paraxial se forman las estructuras esqueléticas de la región media de la cara y de los arcos faríngeos así como el cartílago, dentina, tendón, dermis, piamadre y aracnoides, las neuronas sensitivas y el estroma glandular; las células de las placodas ectodérmicas junto con las de la cresta neural, dan origen a las neuronas de los ganglios sensitivos craneales V, VII, IX y X. Fig. 12

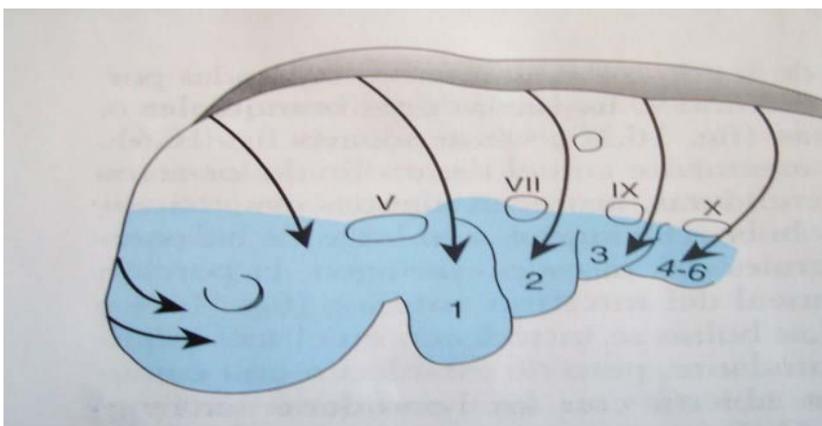


Fig.12 Ganglios sensitivos

La característica más sobresaliente del desarrollo de la cabeza es la formación de los arcos branquiales, que aparecen en la cuarta y quinta semana del desarrollo y contribuyen en gran medida al aspecto externo característico del embrión. Al final de la cuarta semana, el centro de la cara está constituido por el estomodeo, rodeado por el primer par de arcos faríngeos. Cuando el embrión tiene 42 días se identifican cinco formaciones mesenquimatosas: los procesos mandibulares caudales al estomodeo, los procesos maxilares laterales al estomodeo y la prominencia frontonasal, una elevación ligeramente redondeada craneal al estomodeo.

El desarrollo de la cara se complementa más adelante con la aparición de los procesos nasales. En todos los casos, la diferenciación de estructuras derivadas de los arcos, bolsas, hendiduras y prominencias es dependiente de las interacciones epiteliomesenquimatosas. ⁽⁴³⁾

Arcos Faríngeos. Cada arco faríngeo está compuesto por un núcleo central de tejido mesenquimatoso, cubierto por ectodermo superficial y revestido en su interior por epitelio de origen endodérmico. Además del mesénquima derivado del mesodermo paraxial y de la lámina del mesodermo lateral, la parte central de los arcos recibe un aporte significativo de las células de la cresta neural que emigran hacia aquellos para constituir los componentes esqueléticos de la cara. El mesodermo original de los arcos forma los músculos de la cara y el cuello, de tal manera, cada arco faríngeo consta de sus propios componentes musculares, cada uno de los cuales tiene su nervio craneal y cualquiera que sea el sitio donde emigren las células musculares, llevarán con ellas su componente nervioso y su propio

componente arterial. Fig.13

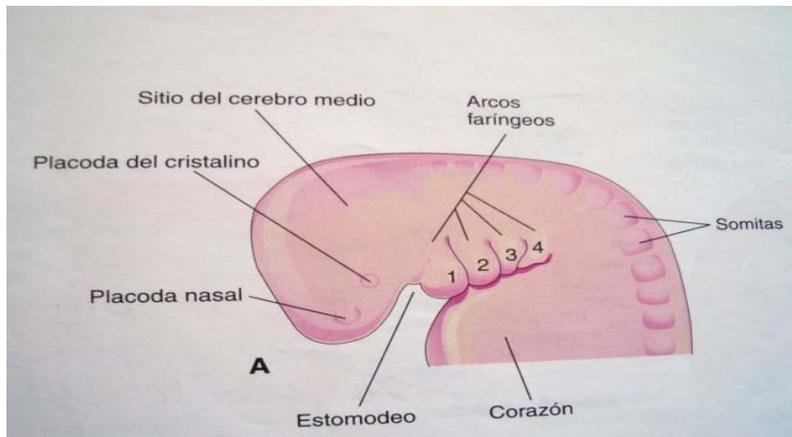


Fig.13 Arcos faríngeos

Primer Arco Faríngeo. Consiste en una porción dorsal, el proceso maxilar, que se extiende hacia adelante por debajo de la región correspondiente al ojo, y en una porción ventral, el proceso mandibular, que contiene el cartílago de Meckel, que en su desarrollo desaparece, exceptuando las porciones que formarán el yunque y el martillo. El mesénquima del proceso maxilar dará origen a los huesos premaxilar, maxilar superior y cigomático, y a una parte del hueso temporal por osificación membranosa. La mandíbula se forma de manera análoga por osificación membranosa del tejido mesenquimatoso que rodea al cartílago de Meckel. Además, contribuye a la formación de los huesos del oído medio. La musculatura del primer arco está constituida por los músculos de la masticación (temporal, masetero y pterigoideo), el vientre anterior del digástrico, el milohioideo, el músculo del martillo y el periestafilino externo. La inervación es suministrada por la rama mandibular del nervio trigémino y como contribuye

a la formación de la dermis de la cara, la inervación sensitiva de la piel facial depende de las ramas oftálmica, maxilar y mandibular del trigémino.

Fig. 14

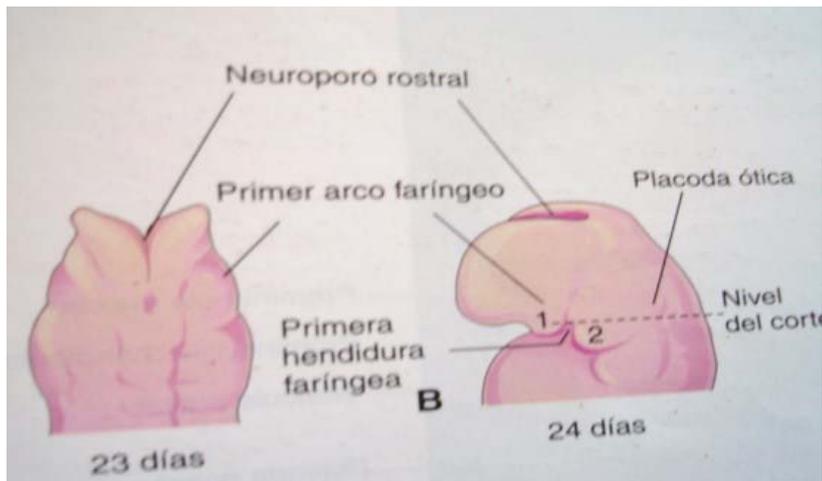


Fig.14 Arcos faríngeos

Segundo Arco Faríngeo. El cartílago de Reichert da origen al estribo, la apófisis estiloides del hueso temporal, el ligamento estilohioideo, el asta menor y la porción superior del cuerpo del hueso del hioides. Sus músculos son los del estribo, estilohioideo, vientre posterior del digástrico, auricular y los de la expresión facial, todos inervados por el Facial.

Tercer Arco Faríngeo. El cartílago da origen a la porción inferior del cuerpo y el asta mayor del hioides, la musculatura da origen a los músculos estilofaríngeos y son inervados por el glossofaríngeo. Fig. 15

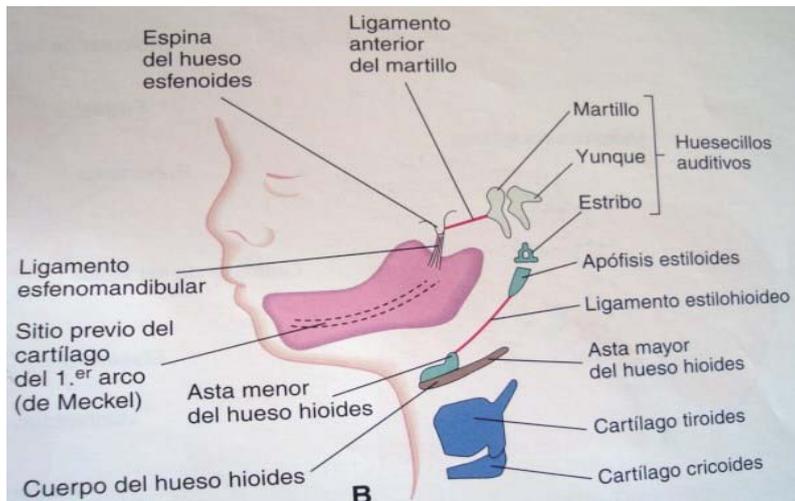


Fig.15 Arcos faríngeos

Cuarto y Sexto Arco Faríngeo. Los componentes cartilagosos forman los cartílagos de la laringe: tiroides, cricoides, aritenoides, etc. Los músculos del cuarto arco están inervados por la rama laríngea superior del vago y los intrínsecos de la rama laríngea recurrente del vago. ⁽⁴³⁾

Cara. Al final de la cuarta semana aparecen los procesos faciales, que consisten en su mayor parte en mesénquima derivado de la cresta neural y formada principalmente por el primer par de los arcos branquiales. Los procesos maxilares continúan aumentando de volumen y crecen en dirección medial comprimiendo a los procesos nasales mediales, queda cubierta la hendidura y se fusionan. El labio superior es formado por estos dos procesos nasales mediales y los dos procesos maxilares. El labio inferior y la mandíbula se forman a partir de los procesos mandibulares que se fusionan en la línea media. Después de la formación del conducto nasolagrimal, los procesos maxilares se ensanchan para formar las mejillas

y el maxilar. La nariz procede de las 5 prominencias faciales, la prominencia frontonasal da origen al puente, los procesos nasales mediales forman la cresta y punta, los procesos nasales laterales constituyen las alas de la nariz. Fig.16

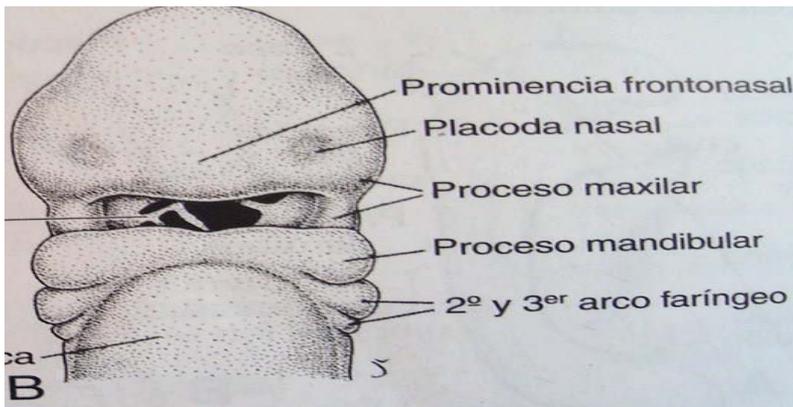


Fig.16 Formación de la cara

En estadios tardíos con exposición alcohólica revelan deficiencias en las prominencias nasales medias que es el área responsable para la formación de la región del filtrum en el labio superior. ⁽¹²⁾ Fig.17

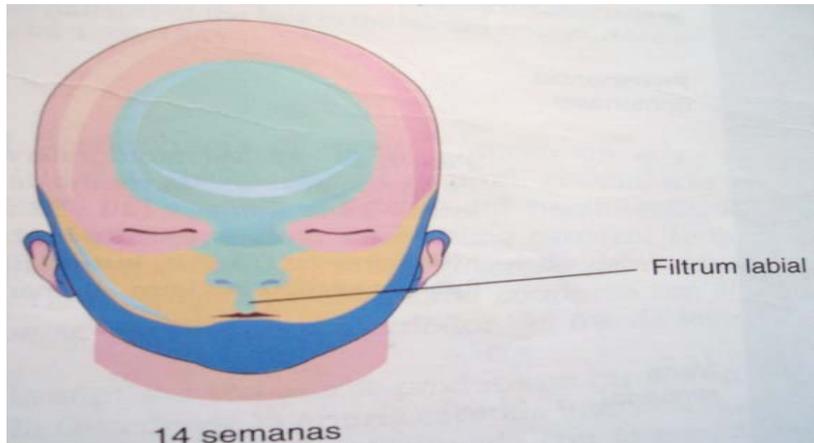


Fig.17
Formación de
filtrum labial

Segmento Intermaxilar. Como resultado del crecimiento medial de los procesos maxilares, las prominencias nasales se fusionan más profundo recibiendo el nombre de segmento intermaxilar, constituido por: un componente labial que forma el surco subnasal del labio superior, un componente maxilar superior que lleva a los 4 incisivos y un componente palatino que forma el paladar primario triangular.

Paladar Secundario. La porción principal del paladar definitivo es constituido por 2 invaginaciones de los procesos maxilares llamadas cresta palatinas, aparecen en la sexta semana de desarrollo y descienden oblicuamente hacia ambos lados de la lengua. Ascenden en la séptima semana para alcanzar una posición horizontal por encima de la lengua y se fusionan entre ellas junto con el paladar primario formando así el agujero incisivo, el tabique nasal crece hacia abajo y forman al paladar. ⁽⁴³⁾

El desarrollo dental está controlado por interacciones específicas entre el epitelio y componentes del mesénquima derivados de la cresta neural, al entrar en contacto con el alcohol y su teratogénesis en las células de la cresta, dicho desarrollo también se altera. ⁽¹²⁾

7. Alcohol y Mecanismo de acción

A pesar de que el embrión está bien protegido en el útero, los agentes ambientales pueden causar alteraciones de desarrollo tras la exposición de la madre a ellos.

Un TERATÓGENO es cualquier agente capaz de producir una anomalía congénita o de incrementar la incidencia de una anomalía en la población. Los teratógenos que actúan durante las primeras dos semanas pueden matar al embrión, pero sus efectos alteradores se pueden compensar por las potentes propiedades reguladoras del embrión temprano. ⁽⁴⁴⁾

Muchas de las estructuras afectadas en el FAS envuelven a las células de la cresta neural y sus tejidos derivados (hueso facial y cartílago, dientes, defectos conotruncales del corazón, etc.) que sugiere que esta población es un blanco directo en la acción del etanol. ⁽³²⁾

En la actualidad el consumo abusivo de alcohol por parte de la madre constituye la causa más común de retraso mental. ⁽⁴⁴⁾

Hoy día, el alcohol se consume mucho; como otros sedantes hipnóticos, el alcohol, en baja y moderada cantidad, libera de la ansiedad y promueve una sensación de bienestar e incluso de euforia.

El alcohol o etanol es una pequeña molécula hidrosoluble que se absorbe rápidamente por el aparato gastrointestinal, se forma naturalmente por la fermentación de almidones o azúcares y levaduras. ⁽⁵⁰⁾

7.1 Farmacocinética Alcohólica

El alcohol se absorbe por difusión simple a través de cualquier mucosa, y lo hace de manera rápida y en cantidad apreciable a partir del estómago y el intestino delgado, distribuyéndose en el agua corporal total. ^(50, 51, 52, 53)

El etanol se difunde rápidamente desde la sangre, a través de las paredes capilares y las membranas de las células al espacio intracelular, equilibrándose con el agua corporal total, que incluye el líquido cefalorraquídeo y la orina. ⁽⁵⁰⁾

El volumen de distribución del etanol se aproxima a la del agua corporal total (0.5 a 0.7 L/Kg). Para una dosis equivalente de alcohol oral, las mujeres tienen mayor concentración que los hombres en parte debido a que tienen un contenido de agua corporal menor y un índice de masa corporal menor, lo que las hace más vulnerables al efecto alcohólico. ^(52, 39)

En el SNC la concentración del alcohol aumenta ya que el cerebro recibe un gran aporte sanguíneo y el etanol atraviesa membranas biológicas. ⁽⁵²⁾

Metabolismo.- El primer paso del metabolismo se lleva a cabo en gran medida en el hígado. Este metabolismo se caracteriza por una cinética de saturación; ^(50,51) llevado a cabo por las ADH (enzimas alcohol deshidrogenasa) gástricas y hepáticas que conduce a concentraciones bajas de alcohol en sangre y se da la conversión del alcohol a acetaldehído. Fig.18

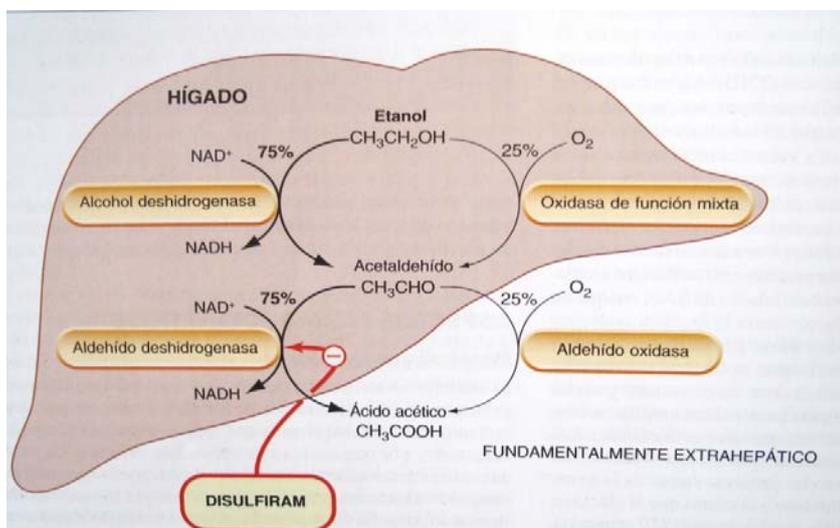


Fig.18
Metabolismo
del etanol

Una parte importante del metabolismo se efectúa por el estómago en los varones, pero una parte menor de este metabolismo ocurre en las mujeres, quienes al parecer tienen concentraciones más bajas de esta enzima, suceso que explica en parte la mayor sensibilidad de las mismas al etanol. (52,53).

Sistema Oxidativo Microsómico del Etanol (SOME).- este sistema

enzimático, también conocido como sistema de oxidasa de función mixta, utiliza NADPH como cofactor en el metabolismo del etanol. Cuando se consumen grandes cantidades de etanol, el sistema del ADH se satura debido al agotamiento del cofactor requerido, el NAD⁺. Conforme aumenta la concentración existe un incremento del SOME, no constituye la vía primaria para el metabolismo del etanol. ⁽⁵²⁾ Fig.19

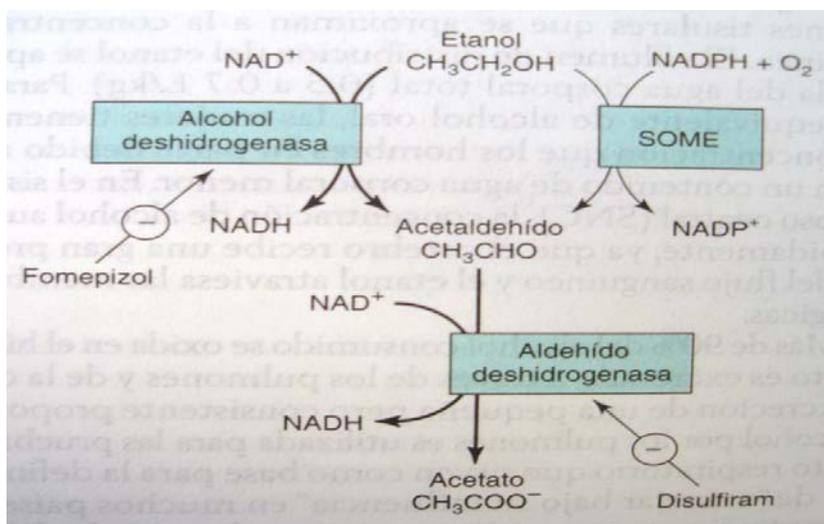


Fig.19
Metabolismo
de etanol y el
SOME

La formación de acetaldehído por el metabolismo del etanol, es el mecanismo de carcinogénesis del etanol. ⁽³⁹⁾ Gran parte del acetaldehído formado por el alcohol parece ser oxidado en el hígado en una reacción catalizada por el ADH mitocondrial y el producto de esta reacción es el acetato, el cual puede metabolizarse posteriormente en CO₂ y agua, para posteriormente ser eliminadas del cuerpo. ^(37, 52)

La oxidación del acetaldehído es inhibida por el disulfiram, un fármaco utilizado para disuadir de beber, cuando se ingiere etanol y se ha estado tomando este fármaco, se acumula el acetaldehído y produce reacciones molestas como: rubor facial, náuseas, vómito, vértigo y cefalea. ⁽⁵²⁾

7.2 Efectos teratógenos del alcohol

Los daños inducidos por el alcohol específicamente en un período temprano del embarazo son devastadores, esto debido principalmente a los efectos tóxicos sobre las células del ectodermo y mesodermo.

La gastrulación es un período de intensa actividad de mitosis celular y el alcohol en este período suprime la división celular y el proceso de migración de las células mesodérmicas hacia la línea primitiva.

El mesodermo es necesario para la inducción y mantenimiento de la diferenciación neuroepitelial, el efecto del alcohol sobre éste provoca una reducción de tamaño de la placa neural, particularmente notable en la región delantera del cerebro.

En estados tardíos, revelan deficiencias en las prominencias nasales medias que es el área responsable para la formación de la región del filtrum en el labio superior, la cresta alveolar contiene los incisivos

superiores y la porción anterior al paladar duro, mostrando una remarcada deficiencia en la premaxila y malposiciones de incisivos superiores.

La excesiva ingesta de alcohol ocasiona muerte neuronal, ocasionando interrupciones en la sinapsis, reducción en las células de Purkinge del cerebelo, células del bulbo olfatorio y células piramidales de la región CA1 del hipocampo.

De igual manera, la exposición prenatal del alcohol retrasa la migración de neuronas desde la zona donde son producidos a su destino final, así como el porcentaje de migración de las neuronas corticales. La pérdida de las células de la cresta neural destinadas a habitar las prominencias frontonasal y maxilar dan como resultado la hipoplasia del tercio medio de la cara y una alteración morfológica de la mandíbula. ⁽¹²⁾

7.3 Mecanismos de Acción del alcohol

Los efectos fetotóxicos del consumo del alcohol han sido documentados por mucho tiempo y aún así no se ha comprendido la teratogénesis de esta sustancia. Las maneras en que los mecanismos inducidos por el alcohol produzcan daño en el feto dependen de muchas variables, entre las que se incluyen: tiempo, frecuencia y cantidad de alcohol ingerido durante el embarazo, el contenido alcohólico de diferentes bebidas (vino, cerveza, licor, etc.), la salud de la madre y hábitos. ⁽⁴⁶⁾

Ahora bien, la muerte celular por apoptosis de las células de la cresta neural es durante el período de vulnerabilidad (gastrulación o neurulación), pero se han propuesto otros mecanismos por los que el alcohol podría ocasionar daño al feto. ⁽¹²⁾

El alcohol interfiere con eventos programados del desarrollo cerebral (neurogénesis, señalización, etc.), la interrupción en el tiempo y sincronía del desarrollo (ciclos celulares y formación, migración, alteración en la adhesión celular, etc.) pueden ocurrir a través de muchos mecanismos moleculares. Otro mecanismo es la interrupción en la regulación intrínseca de genes, interfiriendo con la producción del ácido retinoico, alterando funciones celulares que controlan su supervivencia y la muerte (adhesión celular, stress oxidativo, activación de cascadas apoptóticas), son muchos los mecanismos por los que el etanol puede causar daño, nos enfocaremos en los más estudiados.

El alcohol induce muerte celular cortical y cerebelar durante el período del desarrollo del cerebro, comparable en humanos en el tercer trimestre de embarazo por la activación de la caspasa-3 y apoptosis, por un mecanismo que hoy día es incierto. ⁽⁴⁷⁾

7.3.1 Radicales Libres

La presencia de alcohol en el organismo incrementa los niveles de oxígeno

reactivo conocidos como radicales libres.

Los radicales libres son producto de varios metabolismos celulares aeróbicos, son altamente reactivos y son destructores oxidativos de los ácidos grasos en la membrana convirtiéndola excesivamente permeable. También pueden causar fragmentación de proteínas y modificación de aminoácidos, los ácidos nucleicos de igual forma son vulnerables. ⁽²⁸⁾

Estos radicales ocasionan daños en las membranas celulares a través de un mecanismo denominado *peroxidación de lípidos*; que interfiere en importantes procesos de regulación celular (control de sustancias que entran y salen de la célula, balance intercelular del calcio y síntesis de proteínas), al ser afectadas las células de la cresta neural son expresadas en menor niveles los antioxidantes, que son los encargados de controlar a estos radicales libres. ⁽¹²⁾ Fig.20

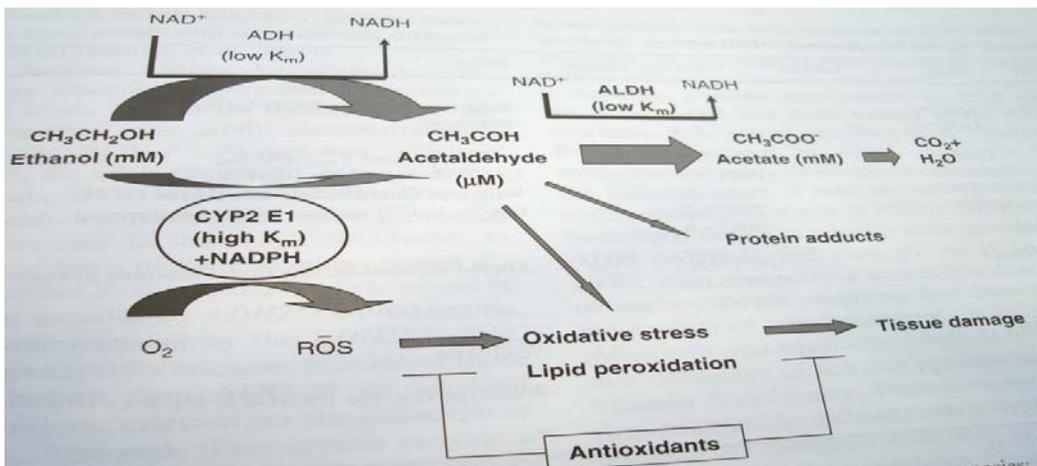


Fig.20 Representación esquemática del metabolismo hepático oxidativo del etanol y sus efectos

7.3.2 Deficiencia de Ácido Retinoico

El ácido retinoico es la forma activa de la vitamina A y es esencial para la supervivencia de la cresta neural así como una llave reguladora de la forma y estructura del cuerpo en desarrollo, llamado *morfogénesis*.

Es un potente mediador de diferenciación de muchas células lo cual, es necesario para el desarrollo de las células de la cresta neural en las características craneofaciales. La exposición alcohólica en un período específico del desarrollo embrionario reduce la producción de este ácido. Las deficiencias o anomalías en el ácido retinoico o en su receptor causa muerte por apoptosis de las células de la cresta neural ocasionando los defectos craneofaciales, entre otros. ⁽¹²⁾

Ciertas clases de ADH (hay cinco tipos diferentes) son necesarias para la síntesis del ácido retinoico, el mejor regulador del desarrollo embrionario, la interacción competitiva del etanol con la ADH durante períodos críticos del desarrollo implica un mecanismo de teratogénesis de las células derivadas de la cresta neural. ^(37, 47)

7.3.3 Alteración en la Expresión Genética

El desarrollo de la morfología normal es consecuencia de interacciones

entre tejidos (células de la cresta neural, mesodermo, ectodermo) que requieren de regulación precisa de movimiento celular, crecimiento, moldeamiento y diferenciación de tejidos craneofaciales. En estos procesos intervienen genes para la transcripción, crecimiento y receptores. Por ello, cuando se alteran los genes que influyen en algunos de estos procesos, causan anomalías craneofaciales.

Los Msx1 y Msx2 regulan el moldeamiento y la coordinación del desarrollo craneofacial. Se tiene que el Msx2 se encuentra en la premigración y migración cefálica de la cresta neural, su localización es en el epitelio – mesénquima del desarrollo dental. El Msx1 se localiza en todo el mesénquima del desarrollo dental.

Con exposición alcohólica, la expresión del Msx2 disminuye alterando la morfogénesis craneofacial, así como retardo en el crecimiento y defectos cardíacos. ⁽¹²⁾

Otro gen relacionado a las anomalías craneofaciales es el *sonic hedgehog*, que es requerido en las etapas de desarrollo temprano. ⁽⁴⁸⁾

7.3.4 Alteración en la Membrana Celular

La membrana celular juega un papel importante en la proliferación celular,

comunicación intracelular, adhesión, migración y maduración celular. El etanol puede interrumpir los procesos fisiológicos mencionados, esto ocurre por la inserción a la columna de lípidos expandiendo el área de la superficie de la membrana causando fluidez, vital para la supervivencia celular. ⁽¹²⁾

La exposición del alcohol ocasiona cambios rápidos en el calcio intracelular, alterando numerosas cascadas de señalización, causando dismorfogénesis. ⁽⁴⁸⁾

El etanol interrumpe la función selectiva de proteínas, como los factores de crecimiento, que transfieren señales químicas de la superficie celular hacia su interior.

El etanol difiere de otras drogas psicotrópicas en que no necesita receptores específicos en la membrana celular para actuar sobre está, en cambio, afecta un gran número de proteínas de membrana que participan en vías de señalización, incluyendo receptores de neurotransmisores como aminas, aminoácidos y opioides, así como los canales iónicos de calcio. ^(12,52)

7.3.5 Interferencia en factores de crecimiento

El etanol interfiere con la actividad de químicos llamados *Factores de Crecimiento*, los cuales regulan la proliferación celular, su diferenciación y supervivencia. Una disminución significativa interfiere con el crecimiento y desarrollo craneofacial normal.

Los factores de crecimiento se activan a través de receptores en las superficies de las células estimulando la transcripción del material genético y la síntesis de muchas proteínas. El etanol interfiere con el factor de crecimiento y su acción en tres niveles: producción ligada, expresión del receptor y/o señales de transducción.

Numerosos factores de crecimiento se necesitan para la división celular normal, incluyendo dos factores: IGF-I y IGF-II, el etanol interfiere con la actividad del IGF-I y como consecuencia la división no procede. El crecimiento retardado del cerebro asociado al FAS es como resultado de la disminución en la concentración del IGF-I en el cerebro fetal y un decaimiento en la expresión genética de los IGFs. ⁽¹²⁾

El etanol interfiere en los receptores de la tirosina que puede ser la clave, en la interferencia del IGF-I, reduciendo la mitogénesis e incrementa la apoptosis. ⁽⁴⁷⁾

El factor de crecimiento epidérmico (EGF) es un polipéptido que estimula el desarrollo maxilofacial y síntesis de DNA, síntesis de varias macromoléculas, remodelación ósea así como la diferenciación de epitelio y mesénquima de los órganos dentales; jugando un papel importante en el control de la erupción dental.

La ingesta de etanol durante el embarazo reduce EGF en la odontogénesis, con esta reducción en la expresión del factor se produce una baja formación de dentina y esmalte. Además, el etanol retarda la diferenciación, también causa cambios degenerativos en tejidos epiteliales dentales y reduce el número de órganos dentales. ⁽¹²⁾

El etanol cruza rápidamente la placenta y en el feto alcanza concentraciones similares a la de la sangre materna. El hígado del feto tiene poca o ninguna actividad alcohol deshidrogenasa, así que depende de las enzimas maternas y placentarias para la eliminación del alcohol. ⁽⁵²⁾

La edad de la madre también puede ser un factor, las embarazadas mayores de 30 años de edad que ingieren el alcohol crean más riesgos para sus hijos que las mujeres más jóvenes que consumen cantidades similares de alcohol.

Muchos factores como el peso y la composición corporal, así como la tasa de absorción a partir del tubo digestivo, determinan la concentración de

etanol en la sangre después de ingestión de una cantidad dada de etanol.
(53).

Las cifras de alcohol en la sangre serán más altas en las mujeres a diferencia de los varones, que ingieren la misma cantidad de alcohol porque, en promedio, las mujeres son más pequeñas, tienen menos agua corporal por unidad de peso hacia la cual pueda distribirse el etanol y tienen menos actividad de alcohol deshidrogenasa. ⁽⁵⁴⁾

8. Teratología y Epidemiología

8.1 Definición y Principios

La *Teratología* es la división de la embriología y la anatomía patológica que trata el desarrollo anómalo y se relaciona con los diversos factores genéticos o ambientales que alteran el desarrollo normal y producen defectos congénitos. ⁽⁴⁴⁾

Principios de la Teratología. Los factores que determinan la capacidad de un agente de producir anomalías congénitas fueron definidos y presentados como los principios de la teratología, los cuales comprenden los siguientes:

1. La susceptibilidad a la teratogénesis depende del genotipo del producto de la concepción y de cómo esta composición genética interactúa con el ambiente. También es importante el genoma materno con respecto al metabolismo de la droga, su resistencia a la infección y otros procesos bioquímicos y moleculares que pueden afectar al producto de la concepción.
2. La susceptibilidad a la teratogénesis varía según la etapa de desarrollo en el momento de la exposición.
3. El período más sensible para la inducción de defectos congénitos es de la tercera a la octava semana de la gestación, es decir, el período de embriogénesis.

4. Las manifestaciones de desarrollo anormal dependen de la dosis y el tiempo de exposición de un teratógeno.
5. Los teratógenos actúan de modos específicos (mecanismos) sobre las células y tejidos en desarrollo para dar lugar a una embriogénesis anormal, los cuales pueden involucrar la inhibición de un proceso molecular o bioquímico determinado; la patogenia puede consistir en la muerte celular, la disminución de la proliferación celular u otros fenómenos celulares.
6. Las manifestaciones de desarrollo anormal son, además de la muerte, malformaciones, retardo del crecimiento y trastornos funcionales. ⁽⁴³⁾

Las anomalías, malformaciones o defectos congénitos son sinónimos que se utilizan para describir las anormalidades estructurales de la conducta, funcionales y metabólicas que ya se encuentran en el momento del nacimiento.

Las malformaciones se producen durante la formación de las estructuras, por ejemplo, durante la organogénesis. Pueden dar como resultado la falta completa o parcial de una estructura o alteraciones de su morfología normal. Éstas son ocasionadas por factores ambientales, genéticos o de ambos tipos, que actúan de manera independiente o simultánea. La mayor parte de las malformaciones se origina durante la tercera a la octava semana de gestación.

Un síndrome se refiere a un grupo de anomalías que se presentan al mismo tiempo y tienen una etiología específica en común. Este término indica que se ha hecho el diagnóstico y que se conoce el riesgo de recurrencia.

La asociación designa la aparición no aleatoria de dos anomalías o más, que se presentan juntas con mayor frecuencia de lo que cabría esperar únicamente por probabilidad, pero cuya etiología no ha sido determinada.
(43)

Factores Ambientales. Hasta comienzos de la década de 1940 se aceptaba que los defectos congénitos eran causados principalmente por factores hereditarios. Con el descubrimiento de que la Rubéola padecida por la madre en los primeros meses del embarazo causaba anomalías en el embrión y en 1961 con el sedante Talidomida, permitieron aclarar que las drogas y factores ambientales podían atravesar la placenta y provocar defectos congénitos. Los factores ambientales originan entre un 7% y un 10% de las anomalías congénitas. (43,44)

Los desórdenes alcohólicos fetales constituyen el mayor problema de salud pública actual. (40) Aún cuando se han realizado intensos estudios y se ha demostrado el efecto teratogéno del consumo de alcohol durante el embarazo, no se han obtenido cambios en la incidencia. (55)

A través del análisis de diversos estudios en diferentes países como Finlandia, Rusia, Sudáfrica y Estados Unidos, abarcando distintas razas, culturas y geografía, se concluye que el consumo de alcohol durante el embarazo, se presenta en todos, en mayor o menor rango de alteración. Por lo tanto, no está mal decir que el Síndrome Alcohólico Fetal es un problema internacional y de interés universal. ⁽⁵⁶⁾

8.2 Epidemiología

Los problemas de alcoholismo son debido a diversos factores como: la disponibilidad de bebidas alcohólicas, aceptación social, usos tradicionales dentro de la cultura y el estilo de vida moderno, que complican la percepción del riesgo en su consumo.

En los últimos años se ha dado un rápido incremento en el número de mujeres que ingieren alcohol y un impresionante descenso en la edad en la que se ingiere por primera vez, que obviamente incrementa el riesgo en la salud de la mujer y su descendencia. ⁽³⁹⁾

Desde que el SAF (FAS, de sus siglas en inglés) fue identificado como un problema de salud que afecta a todas las razas y a todos los grupos étnicos en 1995, se ha vuelto tema de interés para señalar en cifras la severidad del problema de salud.

Debido a múltiples factores, entre los cuales un mal diagnóstico, compensado a un desconocimiento en la interrelación entre ramas médicas que involucra el síndrome provoca que muchas veces sean tratadas por separado y de manera errónea, incita una difícil evaluación para determinar la prevalencia real del FAS. ⁽³⁸⁾

8.2.1 Incidencia y Prevalencia

Las tasas del Síndrome Alcohólico Fetal conocidas varían ampliamente, dependen de la población estudiada y los métodos de vigilancia estudiados.

A continuación se enlistan los valores obtenidos en distintos países:

- * 0.2 a 2.0 por 1000 nacimientos en Estados Unidos como población general.
- * 0.26 por 1000 nacimientos en EUA como población de clase alta.
- * 1.95 por 1000 nacimientos en EUA como población hispana y negra.
- * 9.8 por 1000 nacimientos en EUA como población del sureste, en los cuales hay menores recursos y grandes problemas con el alcohol
- * 39.2 a 46.4 por 1000 nacimientos en Sudáfrica
- * 0.6 por 1000 nacimientos en Canadá, país en donde hay programas educativos intensos para prevenir el FAS

A nivel mundial, el valor es de 1.3 a 4.6 por 1000 nacimientos que desarrolla Síndrome Alcohólico Fetal, y el 1% de los hijos de madres alcohólicas presentará algún trastorno alcohólico fetal sin llegar a desarrollar por completo al síndrome. ^(37, 38, 40, 51, 57, 58, 60)

En México se desconoce la magnitud del problema, en 1998 se estimaba que el 16% de las embarazadas consumía alcohol, pero se desconoce la cantidad de descendencia con FAS o SAF. ⁽⁵⁹⁾

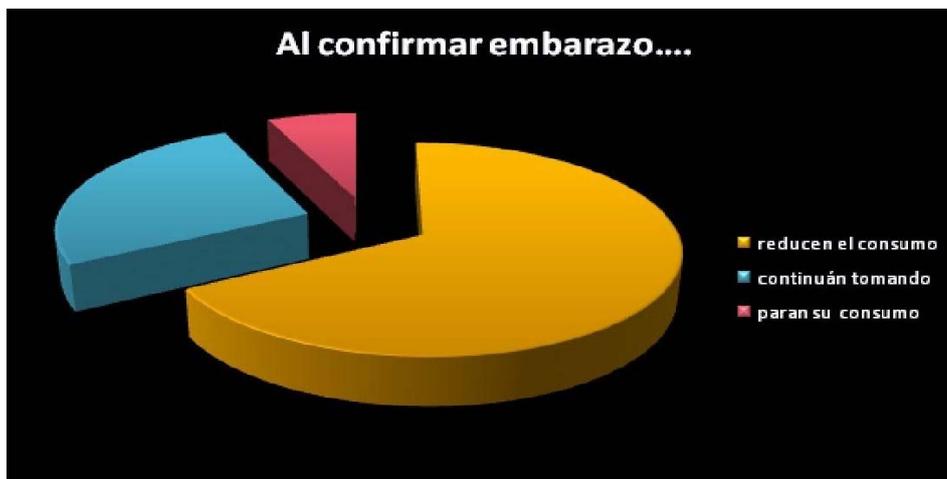
En un estudio realizado en Naulcalpan, Estado de México, en el año 2007 se encontraron los siguientes valores:

- * 66% reducen su consumo de alcohol al confirmar su embarazo.
- * 26% continúan tomando con menor regularidad o “de vez en cuando”.
- * 6.5% paran en su consumo
- * 12% reporta aborto espontáneo
- * 13.7% reporta embarazo pretérmino
- * 5.5% presenta muerte fetal
- * 13.7% nacen niños con baja talla y peso.
- * 57.5% consumen algún tipo de bebida durante la gestación. ⁽⁶¹⁾

Si bien, aún hoy día no se han obtenido valores en la población mexicana

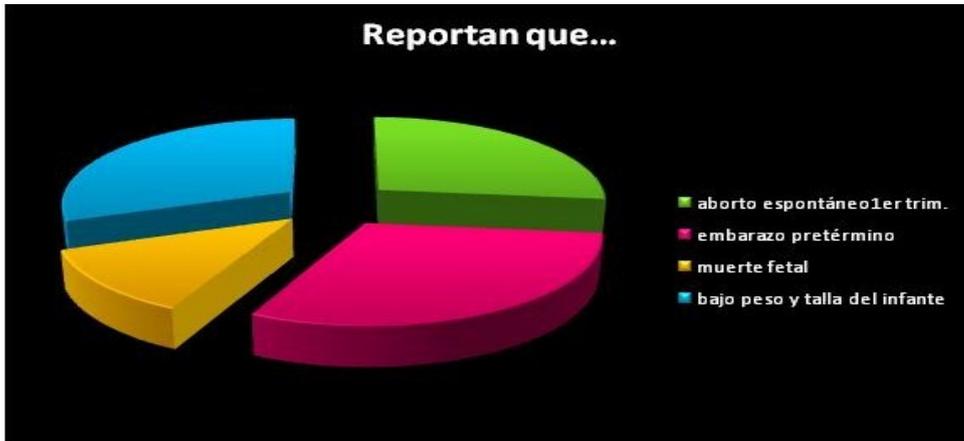
de prevalencia e incidencia propios de la entidad patológica aquí descrita.

Gráfica.1



Gráfica 1. Representación del estudio

Los valores presentados nos muestran el real problema de salud pública que representa el alcoholismo y que esté afecta de forma mundial, desencadenando una gama diversa de anomalías fetales. Gráfica.2



Gráfica 2. Representación del estudio

9. Características Craneofaciales y Dentales

Las células de la cresta neural son importantes para el desarrollo craneofacial porque contribuyen a numerosas estructuras de esta región. Forman todos los huesos de la cara y de la parte anterior de la bóveda craneana así como el tejido conectivo que provee el patrón para los músculos faciales. También contribuyen a los ganglios de los nervios craneales, las meninges, la dermis, los odontoblastos y el estroma de las glándulas derivadas de las bolsas faríngeas.

Además, las células de la cresta de la región posterior del cerebro en los pliegues neurales, emigran en dirección ventral para participar en el tabicamiento de la región conotruncal del corazón en los canales aórtico y pulmonar. Lamentablemente, las células de esta cresta parecen ser vulnerables a una variedad de compuestos como el alcohol y los retinoides. Muchos defectos craneofaciales se deben al daño de estas células y pueden estar acompañados de anomalías cardíacas a causa de la contribución de estas células a la morfogénesis del corazón. ⁽⁴³⁾

Las alteraciones faciales más comunes asociadas al SAF son: fisuras palpebrales cortas, filtrum liso, labio superior delgado, hipoplasia del tercio medio de la cara y/o alteraciones dentales. Estas son alteraciones que constituyen el 80% de los aspectos faciales característicos en los pacientes. ⁽¹²⁾ Debido al bajo crecimiento en el tercio medio de la cara por falta o escaso desarrollo óseo, los incisivos superiores se encuentran

proinclinados como compensación a la retrusión maxilar. ⁽¹²⁾

Desórdenes Dentofaciales. Entre éstos se incluyen: dientes pequeños, ausencia de órganos dentales, hipoplasia del esmalte, desplazamiento o rotación dental, mordida cruzada, mordida abierta, retraso en la erupción dental de la dentición permanente y paladar profundo. En ocasiones se puede presentar labio y/o paladar hendido.

Alteraciones Nasales. En adición al paladar y/o labio hendido, maloclusión y alteraciones dentales, también se presentan malformaciones de la nariz como: nariz pequeña, desviación o girada, puente nasal plano.

Son comunes las deformaciones en los OÍDOS como: canales estrechos, tragus prominentes o deformados y otosclerosis; dentro de las OCULARES se han mencionado disminución en el tamaño de los ojos, estrabismo, ptosis, opacidad de la córnea, defectos de la retina e hipoplasia del disco. ⁽¹²⁾

En particular, las anomalías del pabellón auricular son indicadores fácilmente reconocibles de otros defectos y se observan prácticamente en todos los niños con síndromes deformativos. ⁽⁴³⁾ Fig.21



Fig.21 Pliegues palmares y oídos “vías de tren”

9.1 Características Faciales

La exposición alcohólica prenatal durante el primer trimestre interfiere con la migración, proliferación y organización de las células del cerebro, ocasionando malformaciones cerebrales y faciales.

El grado de las malformaciones craneofaciales es alto en los períodos críticos de desarrollo. ⁽⁴⁰⁾

Dentro de las anomalías faciales encontramos:

- Microcefalia
- Frente estrecha

- Hipoplasia maxilar
- Fisuras palpebrales estrechas
- Nariz pequeña y corta
- Labio superior delgado
- Surco nasolabial estrecho
- Cara larga
- Asimetría facial

La microcefalia es una anomalía en la que el cerebro no se desarrolla y como consecuencia de ello el cráneo no se expande. Muchos niños con microcefalia suelen presentar retardo mental grave. ⁽⁴³⁾

La exposición alcohólica prenatal produce un crecimiento craneal y mandibular anormal, una disminución persistente en su desarrollo son resultado de una exposición al alcohol entre los días 6 y 20 de gestación siendo en la mandíbula la región posterior, el sitio más afectado. Esto puede ser explicado por la acción teratógena en la actividad mitótica del cóndilo, jugando un rol importante en el crecimiento mandibular.

En más del 50% de los pacientes, la maxila aparece hipoplásica y la nariz corta dando una real impresión de que la distancia entre el ala de la nariz y el labio superior es larga. ^(12, 48) Fig. 22



Fig.22 Niño con FAS

La exposición alcohólica en específicos estadios tempranos de la embriogénesis, trae como consecuencia la muerte de las células destinadas a las estructuras faciales, pero dicho efecto sólo es posible, si se administra alcohol antes de la migración de las células neurales, de la zona de formación en el neuroectodermo, una vez que las células comienzan a migrar hacia el sitio de la cara, las células resisten el efecto mortal del alcohol. ^(12,32)

En el período correspondido del inicio de la segunda semana hasta la sexta semana con exposición alcohólica induce apoptosis en el neuroectodermo, placa neural, línea primitiva, en el ectodermo de la prominencia frontonasal, ganglios de nervios craneales sensoriales y en los maxilares ⁽¹²⁾

Las malformaciones craneofaciales inducidas en ratones en las etapas de embriogénesis que corresponden en la tercera semana de desarrollo humano, nos muestra a fetos con microcefalia, microftalmia y fisuras palpebrales cortas, así como un labio superior delgado y un filtrum deficiente. ⁽⁴⁸⁾ Fig. 23

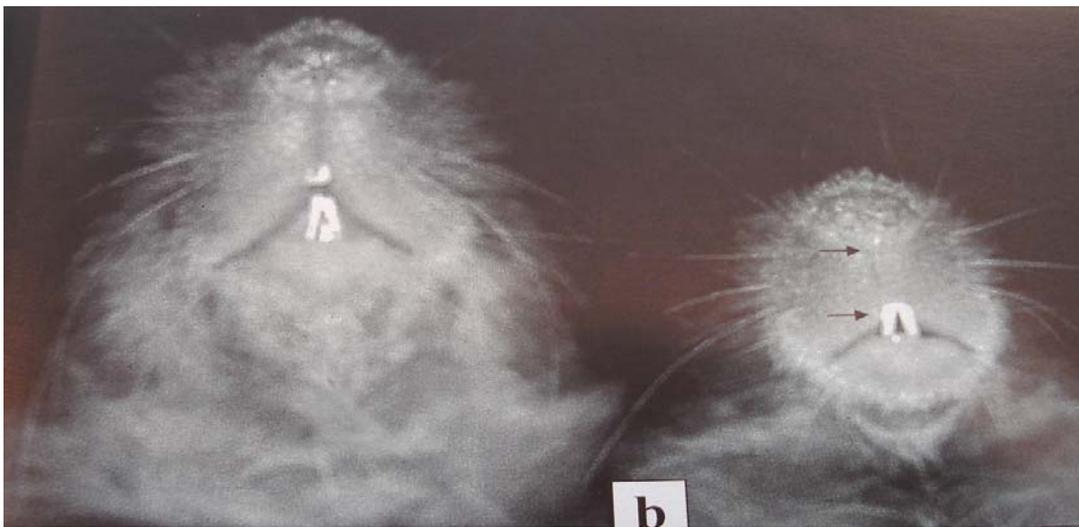


Fig.23 Comparación de la cara en un corte frontal.

La pérdida de las células de la cresta neural destinadas a habitar las prominencias frontonasal y maxilar dan como resultado la hipoplasia del tercio medio de la cara y una alteración en la morfología de la mandíbula. ^(12,32)

Un filtrum corto y hendiduras orales son resultado de una deficiencia en las prominencias maxilares, actualmente se ha incrementado el riesgo de

hendiduras orales en madres que ingieren alcohol durante el primer trimestre de embarazo. ^(46, 48) Fig. 24

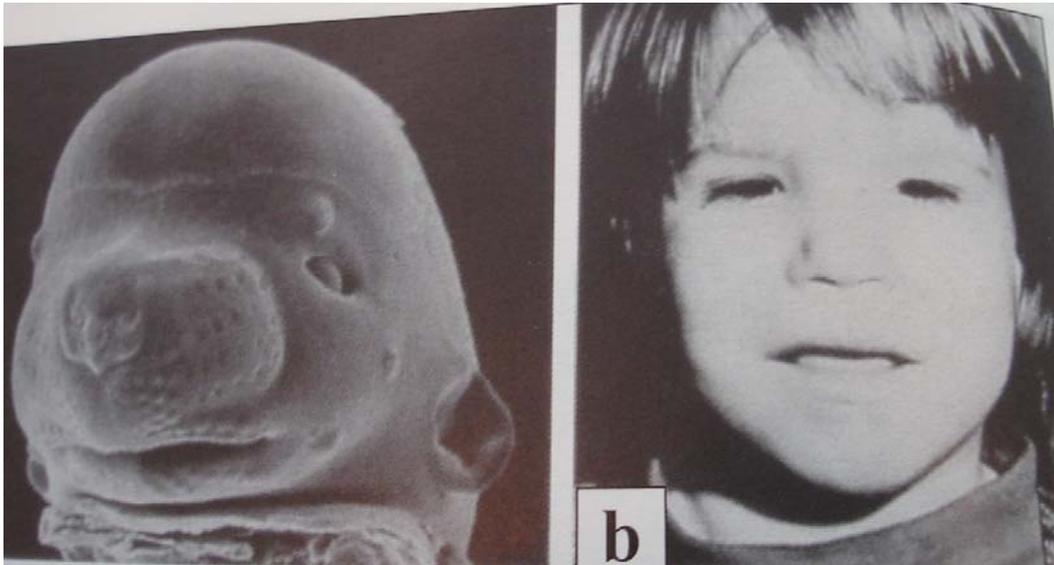


Fig.24 Comparación facial de un niño con un feto de rata.

Hay distintos genes que se envuelven en el desarrollo craneofacial durante la embriogénesis como TGFA, TGFB3 y MSX1, recientemente se observó que IRF6 juega un papel importante, en la etiología de labio y/o paladar hendido. ⁽⁴⁶⁾

9.2 Características Dentales

Los efectos sobre la odontogénesis se basan en las alteraciones celulares en la capa basal del epitelio en el germen dental durante su etapa de brote

y también afecta el epitelio interno del esmalte. Se han hallado cambios ultraestructurales en la secreción de ameloblastos.

Una ingesta de 20% de etanol antes y durante la gestación, causa retardo en la diferenciación celular entre el germen dental y en la calcificación de la matriz dentaria.

Al día 5 del consumo etílico provoca reducción en el desarrollo del germen dental y en la secreción de dentina y esmalte en los molares. En el período del embarazo en el que se lleva a cabo la gastrulación, se da el retraso en la erupción y crecimiento post-erupción del órgano dental. ⁽¹²⁾

Los procesos de desarrollo dental como la mitogénesis, diferenciación celular, erupción dental, secreción de matriz de esmalte y dentina son relacionados con los factores de crecimiento epidérmico; el retraso en la calcificación y en la erupción son enlazados como consecuencias en la exposición del feto al alcohol, desde que se encuentra en contacto con esta sustancia hay una reducción en la expresión de EGF en los folículos dentarios. Fig.25



Histológicamente, en los días 16.5 de vida intrauterina se han observado áreas de discontinuidad en el epitelio interno del esmalte y hay pérdida de la membrana basal en una cantidad baja de ingesta alcohólica. Cuando la ingesta se da en un 10%, se han observado desorganización del epitelio interno del esmalte, con vacuolización de la membrana basal y células con núcleo picnótico.

Diferentes niveles de polaridad nuclear y desgarramiento del epitelio interno del esmalte y papila dental, vacuolización y pérdida de la membrana basal, son consecuencias de una ingesta alta de alcohol.

Con una ingesta excesiva de alcohol, se muestra un epitelio interno del esmalte con variable polaridad nuclear y pérdida de límites celulares, la papila dental con células no definidas y núcleo fragmentado, no hay diferenciación celular en los futuros preodontoblastos y en la membrana basal hay licuefacción y pérdida de ésta, observándose así dientes de un tamaño relativamente menor al normal.

Durante el día 18.5 en un desarrollo normal, la diferenciación de las cúspides se observan con abundantes células mitóticas en el epitelio interno del esmalte, polarización nuclear de preameloblastos y preodontoblastos. El epitelio estrellado reticulado está bien desarrollado y vascularizado y hay alargamiento de la membrana basal en áreas cúspideas.

En un ingesta mínima de alcohol se observa desorganización del epitelio interno del esmalte, cúspides cortas, degeneración celular en el epitelio interno, vacuolización en la membrana basal, polarización celular alterada en preameloblastos y preodontoblastos, así como discontinuidad en el epitelio externo del esmalte. ⁽⁴²⁾ En dosis altas de etanol hay retraso en la erupción dental, los gérmenes dentales son pequeños, hay carencia de diferenciación celular y las cúspides dentales están alteradas; hay numerosas células cortas con núcleo pequeño en el epitelio interno del esmalte y papila dental, hay células fragmentadas, el retículo estrellado fue reducido y degradado, histológicamente no se halló epitelio externo del esmalte ni folículos dentales. Todos estos fenómenos fueron observados en los primeros molares, segundos molares e incisivos inferiores.

El EGF-R y erbB-2 son glucoproteínas transmembrana, que son un grupo de receptores localizados en la membrana celular que inician señales intracelulares. La inmunoreactividad del EGF-R y erbB-2 se ven afectadas por las concentraciones de alcohol. El incremento del EGF es relacionado a la disminución del volumen dental y la alteración irreversible en la formación cuspídea de los molares. Estos resultados sugieren que las altas concentraciones de alcohol afectan la morfología dental y la presencia del EGF y sus receptores, estas concentraciones pueden estar asociadas con cambios en la proliferación celular y diferenciación del germen dental. ⁽⁴²⁾

La proliferación, diferenciación y muerte celular son eventos biológicos indispensables en la morfogénesis de cualquier órgano, incluyendo los dientes.

Los EGF-R juegan un papel fundamental en el desarrollo de la morfología craneofacial, hay relación de estos con el retraso del desarrollo maxilofacial, que es una característica específica en niños con FAS, además incluye dientes pequeños y con un esmalte defectuoso. ^(42, 61)

9.3 Diagnóstico

Para su diagnóstico es necesaria una relación multidisciplinaria, entre los que se incluyen: genetistas, teratogenistas, psicólogos o neuropsicólogos, ginecólogos, odontólogos, oftalmólogos, otorrinolaringólogos, especialistas

en educación pública, medicina interna, etc. Fig.26



Fig.26 Medición de fisuras palpebrales.

Es necesario que se presenten tres anomalías características:

- Características faciales
 - Fisuras palpebrales cortas menores al 10% de acuerdo a las normas raciales.
 - Filtrum estrecho o ausente dentro de la escala 4 ó 5 de la guía labio-filtrum.
 - Borde nasolabial delgado del labio superior dentro de la escala 4 ó 5 de la guía labio-filtrum. Fig. 27

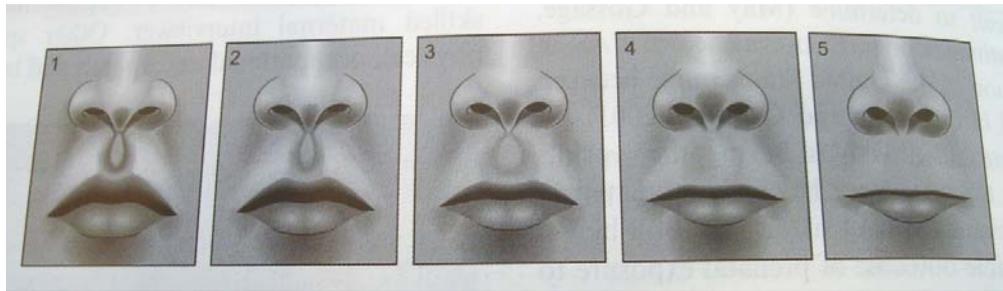


Fig.27 Guía de labio y filtrum

- Evidencia del retraso de crecimiento pre y/o postnatal, con un bajo peso y talla menores al 10% de las normas raciales apropiadas
- Evidencia de alteraciones en el sistema nervioso central, que representan daño estructural o funcional del cerebro como: microcefalia (circunferencia menor al 10% establecido en las normas raciales apropiadas), anomalías en la estructura del cerebro, deficiencias motoras, anormalidades en el tono muscular, temblores, pérdida neuro-sensorial del oído y anomalías visuales.

También suelen presentarse: hipoplasia del tercio medio de la cara, pliegues epicánticos, hipertelorismo, paladar alto, micrognasia, oídos en “vías de tren”, nariz corta, pliegues palmares anormales e hipoplasia de la uñas.

Las categorías de diagnóstico fueron establecidas por el Instituto de Medicina de la Academia Nacional de Ciencias en 1996, quedando cinco categorías y que englobadas se identificarían como Desórdenes Fetales relacionados al Alcohol (FASD).

Categorías incluidas al FASD:

- Síndrome Alcohólico Fetal con historia de exposición alcohólica materna confirmada. Fig.28



Fig.28 Niño con FAS

- Síndrome Alcohólico Fetal sin historia de exposición alcohólica materna confirmada.
- Síndrome Alcohólico Fetal PARCIAL con historia de exposición alcohólica materna confirmada.
- Defectos de nacimiento relacionadas al alcohol (ARBD).
- Desórdenes del desarrollo neurológico relacionadas al alcohol (ARNB).

El que se presente una u otra alteración va a depender del tiempo, duración, intensidad, período embriológico, edad y diversos factores que varían de un paciente a otro. ⁽³⁸⁾

10. Estudios Cefalométricos

Los efectos de la exposición prenatal al alcohol en el desarrollo de un niño, conlleva a altas variables y no todos los niños que han sido expuestos a esta sustancia, presentan todas las características faciales y/o craneales del SAF. ⁽⁶²⁾

10.1 Base y Bóveda del Cráneo

Al realizar una revisión facial, es común que los niños con SAF posean una bóveda craneana o calvaria pequeña, con lo que se relaciona la microcefalia, sin embargo al realizar estudios cefalométricos, en donde se miden los planos Na-Oc, Se-Oc y Ba-Oc no se encontró diferencia alguna en relación con los niños de desarrollo normal. ⁽⁴⁵⁾

Sin embargo, los puntos S-N, Ba-N y Ba-S se registraron más cortas que las normales, representando un acortamiento en la base craneal anterior. Los planos S-Ba y N-Ba se encuentran reducidos posiblemente a un defecto primario en la base del cráneo, resultado de un cierre prematuro en las suturas eseno-occipital y eseno-etmoidal. Korkhaus (1957) relaciona este cierre prematuro con el bajo desarrollo del complejo nasomaxilar. ⁽²⁾

10.2 Tercio medio de la Cara

Se ha mencionado de manera repetitiva, la apariencia del tercio medio de la cara disminuido. Los estudios realizados en niños con SAF, midiendo con los puntos cefalométricos de N-ANS y el ángulo facial (N-A a FH), ambos planos fueron idénticos a los realizados en los grupos control.

Sin embargo el plano palatal se encuentra rotado hacia abajo en su parte posterior, el cual incrementa la altura posterior de la parte media de la cara (Pt-PNS, PNS-FH) y un incremento en el ángulo del paladar con Frankfort.

Sin embargo, estas modificaciones no afectan la posición sagital del límite anterior del paladar, como se muestra con el plano N- ANS.

La parte frontal de la cabeza es prominente en los pacientes con SAF, esta característica es limitada por la porción ascendente del hueso frontal y esto contribuye a la percepción de una deficiencia en el tercio medio de la cara, dando un aspecto acortado de este. De acuerdo a los estudios cefalométricos, es claro que la prominencia es causada por el exorbitante desarrollo ventral de la parte frontal de la cabeza.

La hipoplasia del tercio medio de la cara es citada en múltiples estudios, sin embargo, esta hipoplasia es falsa, otras características cefalométricas

como la prominencia frontal en combinación con el alargamiento del cuerpo mandibular produce la impresión de un corto desarrollo de esta región, adicionalmente con otros aspectos faciales como las fisuras palpebrales cortas, labio delgado con un filtrum ausente, pueden exagerar esta falsa percepción visual de la cara, concluyendo que esta apariencia no es atribuida a un origen esquelético. ⁽⁴⁵⁾

10.3 Mandíbula

Una secuencia del SAF es la mandíbula retrognata, examinando la morfología de esta con detalle en niños con este síndrome, se encontraron con una mandíbula en posición anteroposterior y sagital normal, no así en el tamaño del cuerpo mandibular que es mayor (Go-Pg), y una rama mandibular corta, por lo que en compensación se observa un ángulo goníaco aumentado.

Otro punto cefalométrico con diferencia significativa, es el ángulo interincisal, en los niños que presentan SAF es más pequeño. La diferencia angular es atribuida a una proinclinación de los incisivos maxilares, que altera la inclinación axial de incisivo mandibular. ⁽⁴⁵⁾

Se ha explicado antes que la mandíbula es un blanco en el efecto del alcohol, y el punto más afectado es la región posterior de la mandíbula, esto puede ser explicado por la acción del alcohol en la actividad mitótica

del cóndilo, jugando un rol importante en el desarrollo y crecimiento de la mandíbula. ⁽¹²⁾

Y se muestra una incidencia mayor de contraer y retener el hábito de succión de dedo. ⁽⁴⁵⁾ Fig. 29

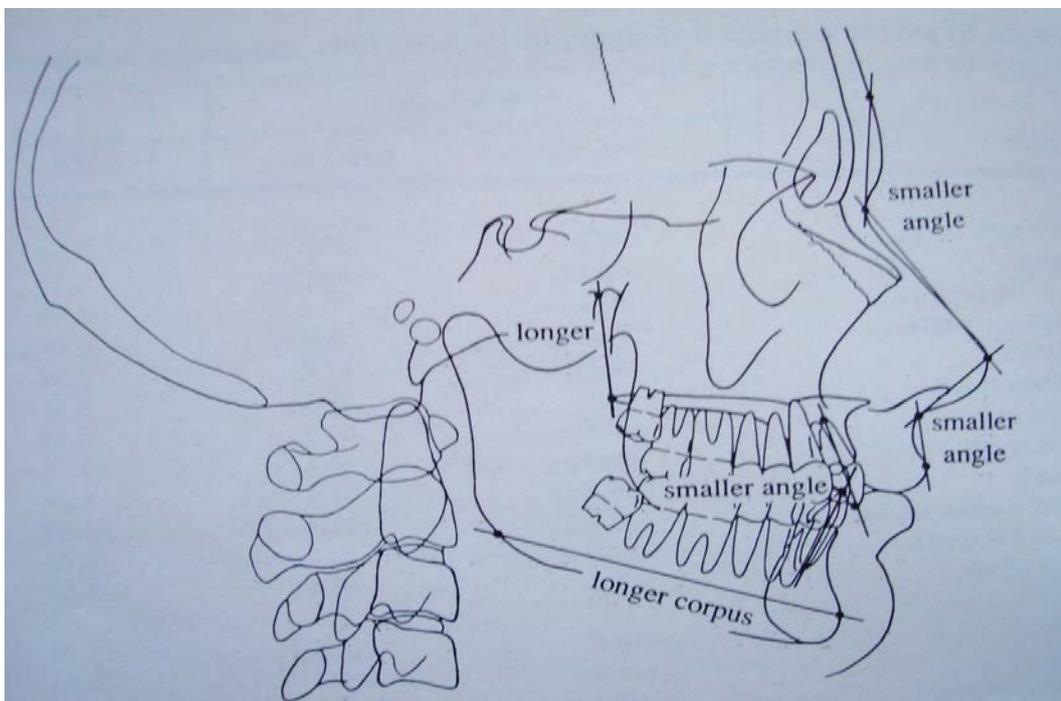


Fig.29 Representación de las diferencias esquelto-dentales.

10.4 Tejidos Blandos

La nariz, labios y proporciones faciales son similares entre los niños con FAS y los que tienen un desarrollo normal, a excepción del ángulo subnasal, debido a la proinclinación de los incisivos superiores que rotan una porción libre del labio superior ventralmente, obteniendo así un ángulo subnasal decaído, esto es un efecto localizado del hábito de la succión de dedo.⁽⁴⁵⁾

Se pueden mencionar que en el análisis cefalométrico se han obtenido estas diferencias significativas:

1. Prominencia frontal
2. Plano palatal posterior deprimido
3. Ángulo goníaco aumentado
4. Rama mandibular corta
5. Proinclinación de incisivos maxilares.
6. Bajo desarrollo vertical y horizontal del maxilar.^(2, 45)

Todas las medidas verticales de la cara: altura facial anterior total (N-Me), altura facial anterior superior (N-ANS), altura facial anterior inferior (ANS-Me) y la altura de la rama mandibular (Cd-Go) tuvieron diferencias estadísticamente significativas en los niños que presentan SAF. Fig.30

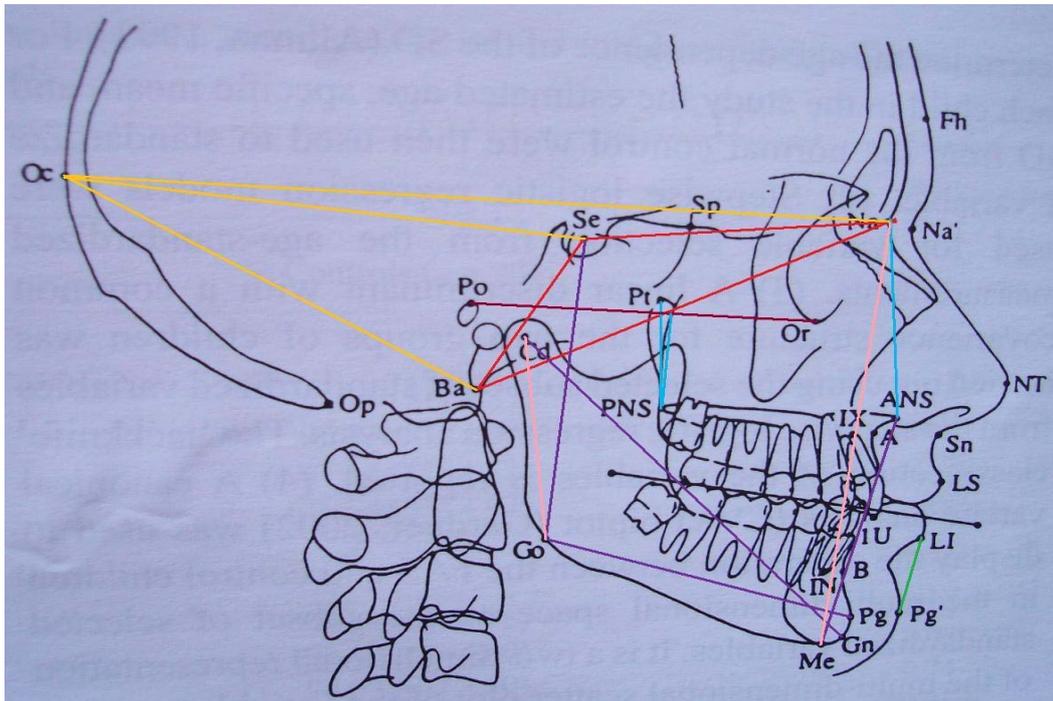


Fig. 30 Medidas lineales trazadas en la cefalometría.

También se han observado una tendencia a presentar mordida abierta anterior, la cual se ve compensada por un incremento en el proceso alveolar anterior para ocasionar que los dientes entren en oclusión, esta adaptación ocurre principalmente en la mandíbula. ⁽²⁾

Está de más indicar que hay un retraso en el desarrollo normal del niño, por lo que estarán en discrepancias la edad biológica y la edad cronológica, en diferentes grados, así como la madurez esquelética es más temprana en

niñas que en los niños con FAS, es por ello que se hace la recomendación de realizar un análisis digito-palmar radiográfico en los niños con este síndrome, para conocer el verdadero estado de maduración somática del paciente.⁽¹⁸⁾

11. Educación en Salud Pública

Los desórdenes relacionados con la ingesta de alcohol durante el embarazo, representan uno de los problemas más graves de Salud Pública. Una temprana diagnosis y conocimiento de los factores de riesgo son importantes para iniciar una estrategia de intervención. ⁽³⁸⁾

Es una realidad, que a pesar de la inversión de muchos recursos e investigación básica, el alcoholismo permanece como una enfermedad crónica difícil de tratar pues sus efectos negativos son subestimados y traen consigo consecuencias severas para la salud pública. ^(39,52)

Hoy día, se puede tener conocimiento de si el feto presenta algún trastorno de crecimiento y desarrollo incluso antes de nacer, si bien es cierto que no todas las madres admiten haber consumido alcohol durante el embarazo, una preparación adecuada del médico y/o ginecólogo tratante, puede comprobar si ha ingerido alcohol por pruebas radiográficas y es su deber informar y ordenar interconsultas con las demás especialidades médicas que se encargarán de una manera adecuada e informarán de una manera más amplia los diferentes trastornos que surgen como consecuencia de este acto.

11.1 Diagnóstico Prenatal

El perinatólogo dispone de métodos para evaluar el crecimiento y desarrollo del feto en el útero, como la ecografía.

La ECOGRAFÍA es una técnica relativamente no invasiva iniciada en 1950 que utiliza ondas sonoras de alta frecuencia reflejadas de los tejidos para crear imágenes. El acceso puede ser transabdominal o transvaginal, este último genera imágenes de alta resolución.

Los parámetros importantes que revela la ecografía son: características de la edad y los crecimientos fetales; presencia o ausencia de anomalías congénitas; estado del medio uterino, como la cantidad del líquido amniótico; posición de la placenta y flujo sanguíneo umbilical, y la presencia de embarazos múltiples.

La determinación de la edad y el crecimiento fetal es crucial en la planificación del control de embarazo, especialmente para los niños con bajo peso al nacer. La edad y el crecimiento fetal se calculan mediante la longitud vértex-nalga durante la quinta a décima semana de gestación. Posteriormente se utiliza una combinación de mediciones, como el diámetro biparietal del cráneo, la longitud del fémur y la circunferencia abdominal. Las determinaciones de estos parámetros a lo largo del tiempo mejoran la capacidad de establecer el grado de crecimiento fetal.

Las malformaciones congénitas que pueden ser detectadas ecográficamente son los defectos del tubo neural, defectos de la pared abdominal, defectos cardíacos y defectos faciales. ⁽⁴³⁾

El alcoholismo es una de las adicciones que se reportan más frecuentemente, se insiste en que una temprana identificación del problema e intervención, en una mujer embarazada es trascendente evitar que siga consumiendo alcohol y que este afecte al niño en un futuro. La existencia de biomarcadores puede detectar varios grados de exposición alcohólica.

⁽⁵⁷⁾ Fig.31



Fig.31 Ecografía

11.2 Biomarcadores

Los biomarcadores son indicadores celulares o moleculares de exposición, enfermedad o susceptibilidad de enfermedad, son detectables y medibles por una variedad de métodos, incluyendo la exploración física, imágenes médicas y laboratorios. ⁽⁵⁷⁾

El contenido en etanol de las distintas bebidas oscila entre alrededor del 2.5% (cerveza ligera) y el 55% (licores fuertes) y el tamaño de la medida normal supone que una sola copa suele contener unos 8 a 12 gr. de etanol. ⁽⁵¹⁾.

A través del convencimiento en que las mujeres se abstengan de ingerir alcohol durante el embarazo es claramente la mejor solución, pero esto no siempre es posible. A parte de la educación, el prevenir o mitigar los efectos de la exposición alcohólica prenatal, necesita ayuda de otras medidas no conocidas. ⁽⁵⁵⁾

La identificación de mujeres que ingieren alcohol durante el embarazo se puede realizar a través de biomarcadores como CAS (concentración de alcohol en sangre), VCM (volumen corpuscular medio) y GGT (gamma-glutamil- transferasa) entre otras; tradicionalmente, las muestras biológicas usadas para detectar consumo de alcohol durante el embarazo, como la muestra de orina y sangre son las más utilizadas.

Actualmente hay otras muestras biológicas como el de fluido amniótico, sangre del cordón umbilical o placenta, que se obtienen a través de laboratorios y mecanismos especializados. ⁽³⁹⁾

El alcohol puede ser detectado en el aliento, piel, orina, sangre o cordón umbilical, pero no es una muestra confiable de exposición crónica al alcohol debido a la rápida eliminación de la sustancia por estos medios, en cambio, la CDT (carbohidrato- deficiente transferrina) es la más sensible y específica como marcador biológico del abuso de alcohol en forma crónica.

La CDT es una forma modificada de la transferrina (molécula encargada de acarrear hierro entre la corriente sanguínea) y los niveles se incrementan después del consumo alcohólico, en el cordón umbilical, las concentraciones de CDT son significativamente más altas que en la sangre materna. El valor corpuscular medio (VCM) está asociado con un alcoholismo crónico y es poco usado clínicamente ⁽⁵⁷⁾

Hay extensiva evidencia que soporta la conclusión de que el alcohol actúa de diferentes mecanismos, dependiendo la dosis, tiempo de exposición relativa al desarrollo fetal y la estructura afectada en cuestión. ⁽⁵⁵⁾

El etanol difiere de casi todos los otros depresores del SNC, por cuanto se encuentra ampliamente disponible para adultos, su uso es legal y aceptado en muchas sociedades. ⁽⁵³⁾

Una vez hecho el diagnóstico, debe enfocarse en determinar las necesidades individuales de cada niño, que evaluarán los soportes especiales y modificaciones que requerirán. ⁽⁶²⁾ Fig.32



Fig.32 Niña con FAS

El Síndrome Alcohólico Fetal puede ser previsto con la eliminación del consumo de alcohol durante el embarazo, necesitamos promover la educación en el sector salud hacia los pacientes, identificar grupos con altos factores de riesgo y hacer consciencia de que es una prioridad en términos de Salud Pública. ⁽¹²⁾

12. Conclusiones

El Síndrome Alcohólico Fetal (FAS) es una patología congénita en su totalidad prevenible y en su mayoría, las anomalías faciales y craneofaciales relacionadas a ésta son ignoradas, lo que conlleva a un diagnóstico erróneo y un tratamiento mal planificado.

El alcoholismo es una enfermedad difícil de erradicar y desde que se descubriera como un teratógeno, no se ha logrado plantear una estrategia en salud que nos permita controlar o impedir que las madres con alcoholismo sigan consumiendo esta sustancia y, aunque la existencia de biomarcadores haya avanzado de manera importante, no es un medio para controlar a la enfermedad e impedir que el alcohol cause algún trastorno al feto relacionado a éste.

La múltiple interconsulta entre varios especialistas médicos es imprescindible para un campo de observación amplio y así ofrecer al paciente la mejor opción posible de tratamiento.

Es importante mencionar que los estudios cefalométricos hasta hoy día realizados, no han sido con base a la raza caucásica o con estudios realizados en México, por lo que pueden variar y no hay una regla que indique que se deberán encontrar las mismas características cefalométricas a los estudios realizados, ya que nuestra genética y fenotipo

es diferente a los pacientes utilizados en dichos estudios. Sin embargo, una historia clínica con exposición alcohólica afirmativa es un buen paso para poder relacionar las posibles alteraciones de los huesos del cráneo y de los tejidos blandos faciales con un posible trastorno relacionado al alcohol, ya que las demás características necesarias para confirmar el FAS (retardo del crecimiento, alteraciones faciales, alteraciones del SNC y trastornos cardiovasculares), son iguales en cualquier individuo, pues se adaptan a las normas raciales.

El cirujano dentista es un especialista médico que de forma frecuente puede ser el primero en relacionar signos y síntomas que conlleven a su diagnóstico, es una entidad patológica poco conocida pero muy frecuente, ya que es un problema de salud común y mundial que necesita mayor atención por parte del sector salud y de toda la comunidad.

13. Referencias Bibliográficas

1. Calhoun F, Warren K. Fetal alcohol syndrome: Historical perspectives. *Rev. Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2007; 31: 168-171.
2. Naidoo S, Harris A, Swanevelder S, Lombard C. Foetal alcohol síndrome: a cephalometric analysis of patients and controls. *European Journal of Orthodontics* 2006; 28: 254-261.
3. Chernoff GF. The foetal alcohol syndrome in mice: an animal model. *Rev Teratology* 1977; 15: 223-239
4. Hanson JW, Streissguth AP, Smith DW. The effects of moderate alcohol consumption during pregnancy on foetal growth and morphogenesis. *Rev Journal of Paediatrics* 1978; 92: 457-460.
5. Streissguth AP, Herman CS, Smith DW. Intelligence, behavior, and dysmorphogenesis in the foetal alcohol syndrome: a report on 20 patients. *Rev. Journal of Pediatrics* 1978; 92: 363- 367.
6. Henderson GI, Hoyumpa AM, McClain C, Schenker S. The effects of chronic and acute alcohol administration on fetal development in the rat. *Rev Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 1979; 3: 99-106.
7. Streissguth AP, Landesman- Dwyer S, Martin JC, Smith DW. Teratogenic effects of alcohol in humans and laboratory animals. *Rev Science* 1980; 209: 353-361.
8. Frias JL, Wilson AL, King GJ. A cephalometric study of foetal alcohol syndrome. *Journal of Pediatrics* 1982; 101: 870-873.
9. Sulik KK, Johnston MC. Sequence of developmental alterations following acute ethanol exposure in mice: craniofacial features of the fetal alcohol syndrome. *Rev American Journal of Anatomy* 1983; 166: 257-269.
10. Vitéz M, Korányi G, Gönczy E, Rudas T, Czeizel A. A semiquantative score system for epidemiological studies of foetal alcohol syndrome. *Rev American Journal of Epidemiology* 1984; 119: 301-308.
11. Riekman GA. Oral findings of foetal alcohol syndrome patients. *Rev Journal of Canadian Dental Association* 1984; 11: 841-842.
12. Sant'Anna LB, Tosello DO. Fetal alcohol síndrome and developing craniofacial and dental structures – a review. *Orthod Craniofacial Res* 2006; 9: 172-185.

13. Nakatsuji N, Johnson KE. Effects of ethanol on the primitive streak stage mouse embryo. *Rev Teratology* 1984; 29: 369-375.
14. Streissguth AP, Clarren SK, Jones KL. Natural history of the foetal alcohol syndrome: a 10-year follow-up of 11 patients. *Rev Lancet* 1985;2: 85-91
15. Sulik KK, Johnston MC, Daft PA, Russel WE, Dehart DB. Fetal alcohol syndrome and DiGeorge anomaly: critical alcohol exposure periods for craniofacial malformations as illustrated in an animal model. *Rev American Journal of Medical Genetics* 1986; 2: 97-112.
16. Römert P, Matthiessen ME. Changes of secretory ameloblasts in mini-pig fetuses exposed to ethanol in vivo. *Rev Journal Dentistry Research* 1988; 67: 1402-1404.
17. Gerhart MJ, Reed BY, Veech RL. Ethanol inhibits some of the early effects of epidermal growth factor in vivo. *Rev Alcohol Clinical Experimental Research* 1988; 12: 116-118.
18. Naidoo S, Norval G, Swanevelder S, Lombard C. Foetal alcohol syndrome: a dental and skeletal age analysis of patients and controls. *Euro J Orthod* 2006; 28: 247-253.
19. Sonntag WE, Boyd RL. Diminished insulin-like growth factor-I levels after chronic ethanol: relationship to pulsatile growth hormone release. *Rev Alcoholism Clinical and Experimental Research*. 1989; 13: 3-7.
20. Jackson IT, Hussain K. Craniofacial and oral manifestations of fetal alcohol syndrome. *Rev Plastic and Reconstructive Surgery* 1990; 85: 505-512.
21. Edwards HG, Dow-Edwards DL. Craniofacial alterations in adult rats prenatally exposed to ethanol. *Rev Teratology* 1991; 44: 373-378.
22. Streissguth AP, Aase JM, Clarren SK, Randels SP, LaDue RA, Smith DF. Fetal alcohol syndrome in adolescents and adults. *JAMA* 1991; 265: 1961-1967.
23. Assadi FK, Zajac CS. Ultrastructural changes in the rat kidney following fetal exposure to ethanol. *Rev Alcohol* 1992; 9: 509-512.
24. Astley SJ, Magnuson SI, Omnell LM, Clarren SK. Foetal alcohol syndrome: changes in craneofacial form with age, cognition, and timing of ethanol exposure in the macaque. *Rev Teratology* 1992; 59: 163-172.
25. Miller MW. Migration of cortical neurons is altered by gestational exposure to ethanol. *Rev. Alcohol Clinical Experimental Research* 1993; 17: 304-314.

26. Cartwright MM, Smith SM. Increased cell death and reduced neural crest cell numbers in ethanol-exposed embryos: partial basis for the fetal alcohol syndrome phenotype. *Rev Alcohol Clinical Experimental Research* 1995; 19: 378-386.
27. Munger RG, Romitti PA, Daack-Hirsch S, Burns TL, Murray JC, Hanson J. Maternal alcohol use and risk of orofacial cleft birth defects. *Rev Teratology* 1996; 54: 27-33.
28. Chen S, Sulik K. Free radicals and ethanol- induced cytotoxicity in neural crest cells. *Rev Alcoholism: clinical and Exp Res* 1996; 20: 1071-1076.
29. Shibley IA, Pennington SN. Metabolic and mitotic changes associated with foetal alcohol syndrome. *Rev Alcohol and Alcoholism* 1997; 32: 423-434.
30. Church MW, Eldis F, Blakley BW, Bawle EV. Hearing, language, speech, vestibular, and dentofacial disorders in fetal alcohol syndrome. *Rev Alcohol Clinical Experimental Research* 1997; 21: 227-237.
31. May PA. Epidemiology of fetal alcohol syndrome in a South African community in the Western Cape Province. *Rev American Journal of Public Health* 2000; 90: 1905-1912.
32. Su B, Debelak K, Tessmer L, Cartwright M, Smith S. Genetic Influences on Craniofacial Outcome in an Avian Model of Prenatal Alcohol Exposure. *Rev Alcoholism: Clinical and Exp Research* 2001; 25: 60-69.
33. Chen WJ, Maier SE, Parnell SE, West JR. Alcohol and the developing brain: neuroanatomical studies. *Rev Alcohol Research Health* 2003; 27: 174-180.
34. Carmichael SL, Shaw GM, Yang W, Lammer EJ. Maternal periconceptional alcohol consumption and risk for conotruncal heart defects. *Rev Birth Defects Research a Clinical Molecular Teratology* 2003; 67:875-878.
35. O'Leary CM. Fetal alcohol syndrome: diagnosis, epidemiology, and developmental outcomes. *Rev Journal of Pediatrics Child Health* 2004; 40: 2-7.
36. West JR, Blake Ch. Fetal Alcohol Syndrome: An Assessment of the Field. *Rev. Exp Biology and Medicine* 2005; 230: 354-356.
37. Gemma S, Vichi S, Testai E. Metabolic and genetic factors contributing to alcohol induced effects and fetal alcohol syndrome. *Rev. Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2007; 31: 221-229.

38. Manning M, Hoyme H. Fetal alcohol spectrum disorders: A practical clinical approach to diagnosis. *Rev Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2007; 31: 230-238.
39. Mancinelli R, Binetti R, Ceccanti M. Woman, alcohol and environment: Emerging risks for health. *Rev Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2007; 31: 246-253.
40. Riley E, McGee Ch. Fetal Alcohol Spectrum Disorders: an overview with emphasis on changes in brain and behavior. *Rev. Exp Biology and Medicine* 2005; 230: 357-365.
41. Kodituwakku PW. Defining the behavioral phenotype in children with fetal alcohol spectrum disorders: A review. *Rev Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2007; 31: 192-201.
42. Jiménez- Farfán D, Guevara J, Zenteno E, Malagón H, Hernández-Guerrero J. EGF-R and erbB-2 in murine tooth development after ethanol exposure. *Rev Birth Defects Res* 2005; 73: 65-71.
43. Langman S. *Embriología Médica con orientación clínica 10ª edición* Buenos Aires, Argentina Editorial Médica Panamericana 2007 pp. 3-157, 385-427.
44. Moore K. *Embriología Clínica: el desarrollo del ser humano 7ª edición* Madrid, España. Editorial Elsevier España 2005 pp. 2-185, 201-238.
45. Gir A, Aksharanugraha K, Harris E. A cephalometric assessment of children with fetal alcohol syndrome. *Rev Am J Orthod Dentofac Orthop* 1989; 95: 319-326.
46. Chevrier C, Perret C, Bahuau M, Nelva A, Herman Ch, Francannet Ch, Robert-Gnansia E, Cordier S. Interaction between the ADH1C Polymorphism and maternal alcohol intake in the risk of nonsyndromic oral clefts: An evaluation of the contribution of child and maternal genotypes. *Rev Birth Defects Res* 2005; 73: 114-122.
47. Goodlett Ch, Horn K, Zhou F. Alcohol teratogenesis: Mechanisms of damage and strategies for intervention. *Exp Biol Med* 2005; 230: 394-406.
48. Sulik K, Genesis of alcohol- induced craniofacial dysmorphism. *Exp Biol Med* 2005; 230: 366- 375.
49. Chotro G, Arias C, Laviola G. Increased ethanol intake after prenatal ethanol exposure: Studies with animals. *Rev Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2007; 31: 181-191.
50. Bevan JA. *Fundamentos de Farmacología: Introducción a los principios*

- de acción de los fármacos. 2ª ed. Nueva York, EUA. Editorial Harla 1982 pp. 104-107.
51. Rang HP, Date MM, Ritter JM, Moore PK. Farmacología 5ª edición Madrid España. Editorial Elsevier España 2007 pp. 603-608.
 52. Katzung BG. Farmacología básica y clínica. 9ª edición México, editorial El manual moderno 2005 pp. 369-379.
 53. Hardman JG, Limbird LE. Goodman and Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10ª edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana 2003 impreso en México pp. 437- 450.
 54. Baraona E, Abittan Ch, Dohmen K, Moretti M, Pozzato G, Chayes Z, Schaefer C, Lieber Ch. Gender differences in pharmacokinetics of alcohol. Rev Alcoholism: clinical and Exp Res 2001; 25: 502-507.
 55. Cudd T. Animal model systems for the study of alcohol teratology. Exp Biol Med 2005; 230: 389-393.
 56. Riley E, Mattson S, Li TK, Jacobson S, Coles C, Kodituwakku PW, Adnams C, Korkman M. Neurobehavioral consequences of prenatal alcohol exposure: An international perspective. Rev Alcoholism: clinical and Exp Res 2003; 27: 362-373.
 57. Littner Y, Bearer C. Detection of alcohol consumption during pregnancy – Current and future biomarkers. Rev Neuroscience and Biobehavioral Reviews 2007; 31: 261-269.
 58. Hannigan JH, O'Leary- More SK, Berman RF. Postnatal environmental or experiential amelioration of neurobehavioral effects of perinatal alcohol exposure in rats. Rev Neuroscience and Biobehavioral Reviews 2007; 31: 202-211.
 59. Ochoa G, Piña E. Alcoholismo y embarazo. Revista de la Fac de Med 1998; 41: 156-163.
 60. Montesinos JE, Altuzar M, Benítez F. Alcoholismo durante el embarazo: un problema de salud subestimado. Ginecol Obstet Mex 2004; 72: 508-514.
 61. Berenzon S, Romero M, Tiburcio M, Medina-Mora M, Rojas E. Riesgos asociados al consumo de alcohol durante el embarazo en mujeres alcohólicas de la Ciudad de México. Revista Salud Mental 2007; 30: 31-38.
 62. Kalberg W, Buckley D. FASD: what types of intervention and rehabilitation are useful? Rev Neuroscience and Biobehavioral Reviews 2007; 31: 278-285.

Imágenes:

Figura 1. Niña con Síndrome Alcohólico Fetal. Moore K. Embriología Clínica: el desarrollo del ser humano 7ª edición Madrid, España. Editorial Elsevier España 2005 pp. 176

Figura 2. Síndrome Alcohólico Fetal. Langman S. Embriología Médica con orientación clínica 10ª edición Buenos Aires, Argentina Editorial Médica Panamericana 2007 pp. 118

Figura 3. The facial phenotype of FAS in a Young child. Riley E, McGee Ch. Fetal Alcohol Spectrum Disorders: an overview with emphasis on changes in brain and behavior. Rev. Exp Biology and Medicine 2005; 230: 359

Figuras 4 y 5. Período de susceptibilidad. Langman S. Embriología Médica con orientación clínica 10ª edición Buenos Aires, Argentina Editorial Médica Panamericana 2007 pp. Anexos.

Figura 6. Formación de Línea Primitiva. Langman S. Embriología Médica con orientación clínica 10ª edición Buenos Aires, Argentina Editorial Médica Panamericana 2007 pp. 60

Figuras 7, 8, 9 y 10. Formación de cresta neural. Moore K. Embriología Clínica: el desarrollo del ser humano 7ª edición Madrid, España. Editorial Elsevier España 2005 pp. 69

Figura 11. Período de sensibilidad máxima. Moore K. Embriología Clínica:

el desarrollo del ser humano 7^a edición Madrid, España. Editorial Elsevier España 2005 pp. 174

Figura 12. Ganglios sensitivos. Langman S. Embriología Médica con orientación clínica 10^a edición Buenos Aires, Argentina Editorial Médica Panamericana 2007 pp. 268

Figuras 13, 14 y 15. Arcos faríngeos. Moore K. Embriología Clínica: el desarrollo del ser humano 7^a edición Madrid, España. Editorial Elsevier España 2005 pp. 203, 205, 207.

Figura 16. Formación de la cara. Langman S. Embriología Médica con orientación clínica 10^a edición Buenos Aires, Argentina Editorial Médica Panamericana 2007 pp. 270

Figura 17. Formación del filtrum labial. Moore K. Embriología Clínica: el desarrollo del ser humano 7^a edición Madrid, España. Editorial Elsevier España 2005 pp. 223

Figura 18. Metabolismo del etanol. Rang HP, Date MM, Ritter JM, Moore PK. Farmacología 5^a edición Madrid España. Editorial Elsevier España 2007 pp. 606

Figura 19. Metabolismo de etanol y el SOME. Katzung BG. Farmacología básica y clínica. 9^a edición México, editorial El manual moderno 2005 pp. 370

Figura 20. Representación esquemática del metabolismo hepático oxidativo del etanol y sus efectos. Gemma S, Vichi S, Testai E. Metabolic and genetic factors contributing to alcohol induced effects and fetal alcohol syndrome. *Rev. Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2007; 31: 223

Figuras 21 y 22 Pliegues palmares y oídos “vías de tren”, Niño con FAS. Manning M, Hoyme H. Fetal alcohol spectrum disorders: A practical clinical approach to diagnosis. *Rev. Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2007; 31: 233, 232

Figuras 23 y 24. Comparación de la cara en un corte frontal, comparación facial de un niño con un feto de rata. Sulik K, Genesis of alcohol- induced craniofacial dysmorphism. *Exp Biol Med* 2005; 230: 369, 370.

Figura 25. Niño con FAS. Manning M, Hoyme H. Fetal alcohol spectrum disorders: A practical clinical approach to diagnosis. *Rev. Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2007; 31: 233

Figuras 26 y 27. Medición de fisuras palpebrales, Guía de labio y filtrum. Manning M, Hoyme H. Fetal alcohol spectrum disorders: A practical clinical approach to diagnosis. *Rev. Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2007; 31: 231, 232

Figura 28. Niño con FAS. Sulik K, Genesis of alcohol- induced craniofacial dysmorphism. *Exp Biol Med* 2005; 230: 367

Figura 29. Representación de las diferencias esquelto-dentales. Gir A, Aksharanugraha K, Harris E. A cephalometric assessment of children with

fetal alcohol syndrome. Rev. Am J Orthod Dentofac Orthop 1989; 95: 324

Figura 30. Medidas lineales trazadas en la cefalometría. Naidoo S, Harris A, Swanevelder S, Lombard C. Foetal alcohol síndrome: a cephalometric analysis of patients and controls. European Journal of Orthodontics 2006; 28: 255

Figura 31. Ecografía. Moore K. Embriología Clínica: el desarrollo del ser humano 7ª edición Madrid, España. Editorial Elsevier España 2005 pp. 115

Figura 32. Niña con FAS. Manning M, Hoyme H. Fetal alcohol spectrum disorders: A practical clinical approach to diagnosis. Rev. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 2007; 31: 233

Gráficas:

Gráfica 1 y 2. Representación del estudio. Fuente Directa