

Síndrome alcohólico fetal: Patogenia de las alteraciones cerebrales

Consuelo Guerri*

*Instituto de Investigaciones Citológicas de la Caja de Ahorros de Valencia

RESUMEN

El consumo de etanol durante la gestación puede inducir un espectro continuo de efectos adversos que incluyen: aumento en el número de abortos espontáneos, disminución del peso del neonato, alteraciones en la conducta y desarrollo psicomotor del niño, etc., dependiendo de la cantidad, período de exposición al alcohol y grado de alcoholismo materno; aunque existen otros factores de riesgo que pueden agravar los efectos tóxicos del alcohol sobre el feto. En el extremo de estas alteraciones se encuentra el Síndrome Alcohólico Fetal (SAF). Este síndrome, que es en la actualidad la causa reconocible más frecuente de retraso mental, su frecuencia oscila entre 1.9/1.000 niños nacidos en EE.UU. a 1/1.00 en indios Canadienses, siendo en España de ~ 2/1.000. Sus principales características incluyen dismorfismo facial, retraso en el crecimiento pre y postnatal y disfunciones del sistema nervioso central, incluyendo retraso mental. Esta última alteración es la manifestación más constante e importante del SAF y su patogenia no ha sido esclarecida. A este respecto, hemos demostrado que el etanol retrasa el desarrollo neuronal y sináptico y probablemente también la formación de conexiones sinápticas. También altera la estructura de las membranas de las células nerviosas. Estas alteraciones pueden desempeñar un papel central en el mecanismo de la microcefalia, retraso mental y otras disfunciones del sistema nervioso de los hijos de madres alcohólicas.

Palabras clave: Síndrome alcohólico fetal, embriopatía, alcohol, acetaldehído, alteraciones cerebrales.

SUMMARY

Alcohol consumption during pregnancy can induce a continuum range of adverse offspring effects including increased spontaneous abortions, decreased birth weight, neonatal behavioral effects, alterations in mental and motor development, etc., depending on the amount, period of exposure and pattern of alcohol intake, although other risk factors may exacerbate the effects of alcohol on the foetus. In the extreme of these effects is the Fetal Alcohol Syndrome (FAS), the most frequent recognizable cause of mental retardation in human being. Frequencies range from 1.9/1.000 newborns in EE.UU. to 1/1.00 in Canadian indians, being ~2/1000 in Spain. Characteristic findings in this syndrome are: facial dysmorphism, prenatal and postnatal deficiency and central nervous system dysfunc-

Correspondencia:

Consuelo Guerri. Instituto de Investigaciones Citológicas. Amadeo de Saboya, 4. 46010 - Valencia.

tion. The latter is the most constant and important consequence of FAS and its pathogenesis remains unclear. In this context, we have shown that ethanol delays neural and synaptic development and probably the formation of synaptic connections as well as alters the structure of the neural cell membranes. These alterations may play a major role in the mechanism (s) of microcephaly mental retardation and other nervous system dysfunctions in the offspring of alcoholic mothers.

Key words: *Fetal alcohol syndrome, embriopathy, alcohol, acetaldehyde, brain alterations.*

1. INTRODUCCION

Los efectos negativos del alcohol sobre el desarrollo fetal se conocen desde tiempos inmemorables. Según el Antiguo Testamento, un ángel anunció a la madre de Sansón «Concebirás y parirás un hijo; desde hoy no has de beber vino ni fuerte licor» (Jueces, 13: 3-4). Esta misma inquietud se muestra en las primitivas leyes de los cartagineses, las cuales recomendaban a los recién casados abstenerse de tomar bebidas alcohólicas, para prevenir la concepción durante la intoxicación alcohólica.

En los últimos 300 años hay muchas observaciones y trabajos que igualmente apoyan la creencia que el alcoholismo materno puede dañar a la descendencia. Entre éstos cabe destacar la «Epidemia de Ginebra» en Inglaterra (1720-1750), en la que suprimieron las restricciones en la destilación y venta de esta bebida. El colegio de médicos realizó una petición al Parlamento por la aparición de «niños débiles, enfermizos, tremulosos y con apariencia de viejos» debido al consumo de alcohol por sus madres.

En 1968 LEMOINE y cols. (31) publicaron una serie de anomalías comunes en 127 hijos de padres alcohólicos; entre estas cabe destacar «bajo peso al nacer y crecimiento somático disminuido, microfalia, retraso psicomotor permanente, etc.». Sin embargo, no fue hasta 1973, cuando JONES y SMITH (27,28) describen una serie de malformaciones comunes en 11 niños descendientes de madres alcohólicas, denominando a esta nueva entidad clínica «Sín-

drome alcohólico fetal» (SAF). Este nuevo patrón de malformaciones no semejante a ningún otro síndrome malformativo congénito engloba principalmente las siguientes alteraciones: 1) Un cuadro particular de dismorfismo facial, 2) disfunción del sistema nervioso central, 3) retraso en el crecimiento pre y postnatal, 4) distintas malformaciones de sistemas orgánicos importantes (Tabla 1 y 2).

A este síndrome algunos autores como MAJEWSKI (36) lo denominan embriofetopatía alcohólica, en base a que la calificación de síndrome debe restringirse a alteraciones en las que se conozca o sospeche una etiología genética (35).

FRECUENCIA DEL SINDROME ALCOHOLICO FETAL

La incidencia de aparición de SAF depende de muchos factores, entre ellos caben destacar: 1º) Reconocimiento de este nuevo síndrome por los clínicos. 2º) Realización de historias clínicas detalladas de la madre (consumo de etanol antes y durante la gestación, consumo de cafeína, nicotina, etc.) Este punto es de gran importancia para que se pueda relacionar malformaciones en el niño y consumo de etanol por la madre, sin embargo, hay que considerar que en países como España, en que el consumo de alcohol forma parte de la vida cotidiana, es muy difícil de determinar este factor. 3º) Mayor o menor consumo de etanol en el país o en regiones concretas. Todos estos factores hacen que la frecuencia de SAF varíe enormemente en-

Tabla 1. Principales características del Síndrome Alcohólico Fetal.

CARACTERISTICAS	MANIFESTACION
ALTERACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:	
Intelectuales	Retraso mental moderado (media de 60).
Neurológicas	Microcefalia.
Comportamiento	Escasa coordinación, hipotonía, irritabilidad e irritabilidad en la infancia, problemas de aprendizaje.
DEFICIENCIAS EN EL CRECIMIENTO:	
Prenatal	« 2 DS de longitud y peso.
Postnatal	« 2 DS de longitud y peso (2/3 por debajo de la curva de crecimiento normal), tejido adiposo escaso.
CARACTERISTICAS FACIALES	
Ojos	Fisuras palpebrales cortas, pliegues epicánticos.
Nariz	Chata y respingada, filtrum hipoplásico.
Maxila	Hipoplásica.
Boca	Bermellón superior delgado, dientes pequeños.
Mandíbula	Retrognatia en la infancia, micrognatia o relativa prognatia en la adolescencia.

tre países e incluso entre regiones de un país determinado.

En la tabla 3, se muestra la frecuencia de aparición del SAF en algunos países. Como se puede observar en base a los pocos estudios que poseemos, la frecuencia del SAF parcial es muy superior en Europa a la del SAF completo. Al mismo tiempo se puede observar en la misma tabla, que en EE.UU. hay una gran variabilidad de la frecuencia del SAF dependiendo de la región estudiada. Parte de esta variable es debida a las diferentes características de la población estudiada. Así, los trabajos realizados por HANSON y cols. (25) en Seattle se llevaron a cabo sobre una población mayoritariamente blanca (aunque incluyeron madres indias, sujetas a un alto

riesgo), mientras que en Boston (OUELLETTE y cols.) (45) lo fue sobre una población principalmente negra.

Actualmente, se sabe que hay grupos con alto riesgo tales como ciertas poblaciones de indios Americanos (Nuevo Méjico) y Canadienses, cuya frecuencia de SAF es muy elevada (1:170, 1:100) (1). Aunque no sabemos con exactitud dichos factores de riesgo, sin embargo se cree que factores tales como: alteraciones genéticas de las enzimas del metabolismo del etanol, hábitos de bebida, cantidad de alcohol consumida, posiblemente tipo de bebida, etc., podrían estar implicados en la elevada frecuencia del SAF en dichas poblaciones.

Con relación a la frecuencia del SAF con otros síndromes malformativos, estadísti-

Tabla 2. Características asociadas con el Síndrome Alcohólico Fetal (Tomado de ref, 11)

REGION	FRECUENTE*	OCASIONAL**
OJOS	Ptosis	Miopía, microftalmia, blefarofimosis.
OREJAS	Rotación posterior	Concha poco desarrollada
BOCA	Crestas palatinas laterales prominentes	Labio leporino o paladar hendido, dientes con esmalte defectuoso.
CARDIACA	Soplos, especialmente en niños pequeños	Defectos septales auriculares y ventriculares, alteraciones en los grandes vasos, tetralogía de Fallot.
RENOGENITAL	Hipoplasia labial	Hipospadias, hidronefrosis, riñones aplásicos, displásicos o hipoplásicos, duplicaciones uretrales.
CUTANEA	Hemangiomas	Hirsutismo en la infancia.
ESQUELETAL	Pliegues palmares, Pectus excavatum	Contracturas en flexión, uñas hipoplásicas, clinodactilia, escoliosis, síndrome de Klippel-Feil, hemivertebbras.
MUSCULAR		Hernias diafragmáticas y umbilicales, diástasis de los rectos.

*26-50% de los pacientes; **1-25% de los pacientes

Tabla 3. Frecuencia del Síndrome Alcohólico Fetal (SAF) en diferentes países

PAIS	SAF-PARCIAL	SAF-COMPLETO	AUTOR
FRANCIA	1/212	1/ 700	DEHAENE y col, 1981 (14)
SUECIA	1/350	1/ 600	OLEGARD y col., 1979 (43)
ESPAÑA		2/1.000	CAHUANA y GAIRI, 1985(57)
EE.UU. (Cleveland)		1/2.500	SOKOL y col, 1981 (58)
EE.UU. (Sattle)		1/ 750	HANSON y col., 1978 (25)
EE.UU. (Boston)		1/ 350	OUELLETTE y col., 1977 (45)
Nuevo Méjico (Indios)		1/ 170	AASE, 1981 (1)
Canadá (Indios)		1/ 100	AASE, 1981 (1).

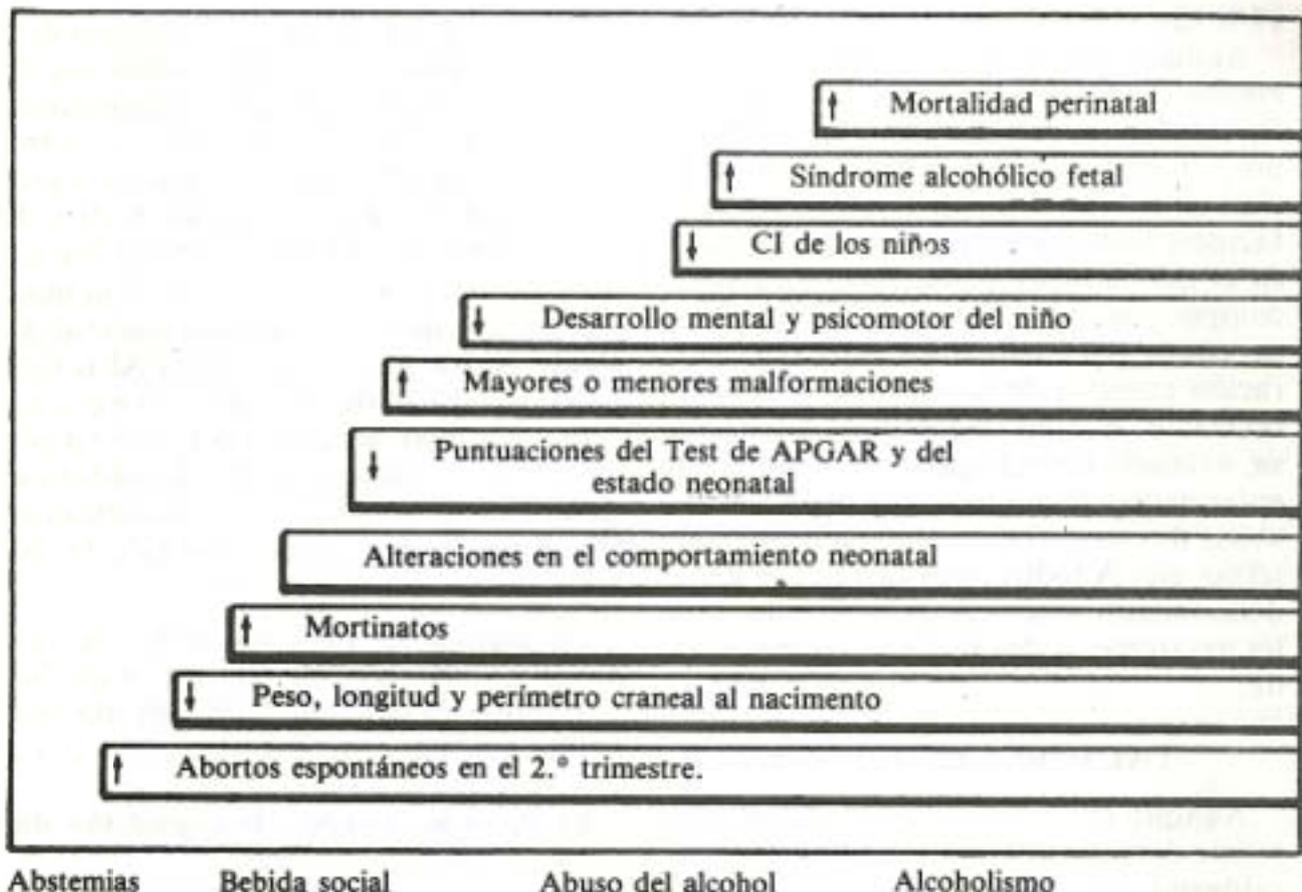


FIGURA 1. Espectro de los efectos del alcohol sobre el feto en relación con el consumo de alcohol materno (tomado de STREISSGUTH y MARTIN (63)).

cas recientes realizadas en EE.UU. y Canadá indican que el SAF es la causa principal de retraso mental (1'9/1.000), estando por encima del síndrome de Down (1'25/1.000) y de defectos de cierre del tubo neural (1/1.000) (3).

RELACION ENTRE EL CONSUMO DE ALCOHOL MATERNO Y GRAVEDAD DE LOS EFECTOS DEL ALCOHOL SOBRE EL FETO

Aunque el síndrome alcohólico fetal se presenta entre el 30% y el 45% de los hijos nacidos de bebedoras crónicas, con un consumo diario importante, actualmente no se ha podido establecer un límite máximo de consumo que permita predecir un daño fetal definido, ni un límite mínimo que excluya la posibilidad de afectación fetal. En la Fig. 1 se presentan algunos resultados de estudios estadísticos en los que

se ha tratado de relacionar pautas y dosis de consumo de alcohol por la madre y efectos sobre la descendencia. Como se puede observar en dicha figura, la gravedad de los efectos sobre la descendencia es gradual y está directamente relacionada con el consumo de alcohol por la madre. Al mismo tiempo, se puede observar que el consumo de alcohol durante el 1.º y especialmente el 2.º trimestre de la gestación incrementa el riesgo de abortos espontáneos (26,59).

Los niños que presentan SAF son los afectados de forma más grave, presentando normalmente mayor retraso en el crecimiento, mayor dismorfismo y mayor probabilidad de retraso mental. Estos niños son normalmente hijos de madres alcohólicas o madres que han consumido elevadas cantidades de alcohol, llegando a observarse un incremento del riesgo de mortalidad perinatal que se ha calculado del

17% (28, 59, 63, 64).

Aunque la frecuencia e intensidad de las anomalías fetales parece depender de la cantidad de alcohol consumido por la madre, sin embargo la mayor o menor afectación en el niño depende también de otros factores tales como: período de gestación en el que la noxa actúa, niveles de otros compuestos que derivan del metabolismo del etanol (tal como el acetaldehído), alteración genética de las enzimas que metabolizan el alcohol (alcohol deshidrogenasa, aldehído deshidrogenasa), estado de la enfermedad alcohólica de la madre, uso y abuso de otras drogas, estado nutricional materno, etc. A todos estos factores se les ha denominado «factores de riesgo» los cuales pasaremos a describirlos con más detalle.

FACTORES DE RIESGO

Aunque en la actualidad, está ampliamente demostrado que el alcohol es un teratógeno, sin embargo cabe preguntarse, ¿por qué sólo una proporción de la descendencia de madres alcohólicas tienen hijos con SAF, y al mismo tiempo, ¿por qué mujeres que ingieren alcohol sin demasiada frecuencia durante su embarazo engendran niños con malformaciones diversas? Parece que el consumo de alcohol materno durante el embarazo es el principal factor responsable del desarrollo de SAF, pero existen otros factores los cuales predisponen o favorecen la aparición de malformaciones en la descendencia. Algunos de ellos, que se consideran de «alto riesgo», se enumeran a continuación:

a) Dosis de alcohol

En base a los estudios realizados, parece que la dosis de alcohol es uno de los factores de más alto riesgo. Aunque aún no ha sido fijada la dosis mínima de etanol, sí que podemos hablar de una relación dosis efecto como se puede observar en el siguiente esquema (6).

Consumo etanol (ml/día)	0	30	60	90	120
Riesgo de malformaciones fetales	10%	20%	30-50%		

Según datos publicados, la ingesta de 8 a 20 gr. de etanol/día, hay autores que no observaron anomalías fetales importantes, mientras otros encuentran una mayor frecuencia de malformaciones que en el grupo control (13,66). La ingesta de 21 a 40 gr. de etanol/día pueden aparecer formas parciales de SAF o lo que se denomina efectos asociados al consumo materno de alcohol durante la gestación (FAE). Con esta dosis se han descrito abortos espontáneos, descenso del peso del recién nacido (60-160 gr. menos), aumento de malformaciones, aunque otros autores encuentran alteraciones fetales importantes (25, 29, 30, 33).

La ingesta de más de 50 gr. de etanol/día, se ha considerado un riesgo importante para el feto (11, 26, 30) con aparición de niños con SAF parcial o total.

b) Períodos críticos de exposición durante el embarazo

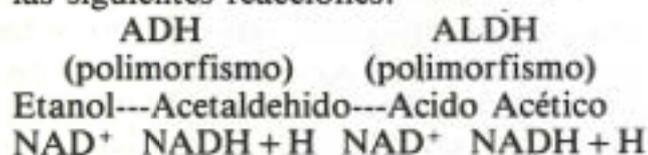
Aunque el crecimiento del feto es vulnerable a los efectos teratogénicos del etanol durante todo el desarrollo, su susceptibilidad es mayor durante el período comprendido entre la gastrulación y la organogénesis (hasta la 12 semana en humanos y 2.ª semana en ratas). Antes de este período, los agentes teratogénicos producen muerte preferentemente y malformación fetal. Así, durante el período de fecundación e implantación (desde el momento de la concepción hasta 17.º día de gestación en humanos y 2.º en ratas), donde la actividad mitótica es notable, el alcohol produce aborto o reabsorción del producto de la concepción.

En el período embrionario o período de organogénesis, se producen malformaciones funcionales o morfológicas; especialmente los primeros 60 días de este período son los más susceptibles al etanol como cualquier noxa teratogénica. Posteriormente, en el período fetal, se produce la diferenciación, crecimiento y desarrollo del feto. Durante este período, el feto es relativamente resistente a malformaciones anatómicas, pudiendo sufrir daño celular o alteracio-

nes en la diferenciación de sus tejidos, lo que dará lugar en último término, a un retraso en el crecimiento y a diversas alteraciones funcionales (2).

c) Susceptibilidad genética

El genotipo materno juega un importante papel en la aparición del SAF. Se sabe que existen diferencias individuales en la velocidad de eliminación del etanol. Cuanto mayor sea la capacidad metabólica de la madre de eliminar esta droga, menor será el tiempo de exposición del feto al alcohol, y por tanto menor el riesgo de aparición de malformaciones en la descendencia. Las diferentes velocidades de eliminación del etanol y acetaldehído, dependen fundamentalmente de los diferentes patrones isoenzimáticos de las enzimas alcohol deshidrogenasa (ADH) y aldehído deshidrogenasa (ALDH) (5). Estas dos enzimas son las principales encargadas de metabolizar el etanol en el hígado (20), mediante las siguientes reacciones:



Como hemos comentado anteriormente, cualquier variación en los niveles de estas enzimas o carencia de alguna de ellas (ej. ALDH en la población oriental (5), podían dar lugar a mayores o menores niveles de alcohol o acetaldehído en la madre y por tanto en el feto. Así Veghelyi (68) publica el caso de una madre que había tenido un niño con SAF y cuyos niveles de acetaldehído eran 140 μ M tras la ingesta de etanol de 0.5 ml./Kg. (niveles normales de acetaldehído 2-8 μ M).

Por otra parte, hay que considerar que además de las diferencias genéticas en la madre hay también diferencias genéticas fetales. De hecho, se han observado importantes diferencias de susceptibilidad fetal al alcohol en gemelos, tanto univitelinos como bivitelinos (8, 16, 46, 57).

d) Alteraciones en la nutrición

El alcohol además de ser una droga, es un falso nutriente, pues su oxidación com-

pleta produce 7.1 Kcal./g. Esto hace que los alcohólicos voluntariamente reduzcan su ingesta alimentaria por parcial satisfacción de sus requerimientos calóricos diarios, lo que conlleva a un estado de malnutrición primaria por inanición.

Además, los procesos de absorción (motilidad intestinal anormal, enteropatías...), metabolismo (alteraciones hepáticas...) y eliminación (emesis, diuresis, diarreas...) de nutrientes en individuos alcohólicos crónicos se encuentran profundamente alterados produciendo malnutriciones secundarias (38).

Junto a esta malnutrición materna, el consumo crónico de alcohol produce al mismo tiempo alteraciones en el transporte de nutrientes a través de la barrera placentaria (17). Por tanto, es posible, que el feto no reciba los aportes necesarios para su normal desarrollo. Este estado de malnutrición fetal es un factor de riesgo importante en la aparición de SAF/FAE (18).

e) Uso de otras drogas

El abuso en el consumo de tabaco, cafés y otras drogas (heroína, metadona, LSD, dolantina, barbitúricos...), frecuentemente van asociadas con la ingesta de alcohol. Aunque no se ha descrito ningún caso de SAF típico por la ingesta de estas drogas, cabe pensar que su administración, junto al consumo crónico de etanol, potenciarán la acción teratogénica del alcohol (69).

d) Estadío de la enfermedad alcohólica materna

El estado de salud materno, así como su edad, número de hijos, recursos económicos y cuidado ginecológico durante el embarazo, etc. pueden de alguna forma potenciar la acción teratogénica del alcohol.

Este factor no ha sido considerado como factor de riesgo importante hasta hace 4 ó 5 años, sin embargo actualmente se piensa que es uno de los principales factores asociados a la frecuencia de aparición del SAF. Así, la totalidad de niños afectados son SAF con descendientes de madres alcohólicas de al menos 5-10 años de con-

sumo de alcohol.

Uno de los principales autores que ha puesto énfasis en estos factores de riesgo ha sido Majewski. Este autor clasifica la embriofetopatía alcohólica (EA o SAF) en tres grados de severidad según el dismorfismo y alteraciones del sistema nervioso central en los niños afectados (EA 1-3). Al mismo tiempo, ha tratado de relacionar estos tres grados de afectación en los niños con diferentes variables en las madres, tales como: años de consumo de alcohol, cantidad de alcohol consumida durante la gestación, fase del alcoholismo materno. Majewski llega a la conclusión que la fase de la enfermedad alcohólica de la madre está relacionada con el grado y la frecuencia de afectación en su descendencia o en la aparición y gravedad de la embriofetopatía alcohólica (34, 35).

En animales experimentales nosotros también hemos demostrado que este factor de riesgo es uno de los más importantes en la frecuencia de aparición de malformaciones fetales. De hecho, en ratas hembras alcohólicas de un año de consumo de alcohol, la descendencia más gravemente afectada (malformaciones fetales, reabsorciones, etc.) correspondió a aquellos animales cuyo daño hepático producido por el alcohol era más marcado (55).

De todos estos estudios llegamos a la conclusión que el estadio de la enfermedad alcohólica de la madre junto con la dosis de alcohol ingerida, son los dos factores fundamentales en la mayor o menor frecuencia de aparición de SAF o FAE.

AGENTE CAUSAL EN EL MECANISMO DE LA TERATOGENESIS DEL SÍNDROME ALCOHOLICO FETAL ¿ETANOL O ACETALDEHIDO?

El etanol, sustancia de bajo peso molecular y soluble tanto en lípidos como en agua, tras su ingesta, difunde rápidamente a todos los tejidos y compartimentos del organismo, incluyendo feto, placenta, útero y líquido amniótico. Por tanto, los niveles de alcohol en el feto son iguales o superiores a los que posee la madre (39,52).

Hay que considerar que el feto todavía no posee las enzimas que metabolizan el etanol (los niveles del alcohol deshidrogenasa son 5% de los adultos) (48) y por tanto los niveles de alcohol persisten durante más largos períodos de tiempo en el feto que en la madre (37, 52).

Por todas las características descritas y por su toxicidad, la mayoría de estudios implican al etanol como principal factor etiológico en el SAF; sin embargo el acetaldehído (primer producto del metabolismo del etanol) podría estar implicado. De hecho, se sabe que el acetaldehído es mucho más tóxico que el etanol y que a concentraciones bajas es citotóxico, mutagénico y teratogénico (40, 68). Además, la administración de acetaldehído a animales experimentales gestantes, produce los mismos síntomas que cuando se administra etanol (alteraciones a nivel del sistema nervioso central, malformaciones fetales, disminución de peso en las crías, etc.) (44). Sin embargo hasta muy recientemente no se ha podido demostrar que el acetaldehído pase la barrera placentaria y por tanto pueda ejercer efectos tóxicos en el feto.

Nuestro laboratorio ha sido uno de los primeros en demostrar que el acetaldehído está presente en el feto, pero a menores concentraciones que las que se encuentran en sangre materna. Además, los niveles de acetaldehído a los que está expuesto el feto dependen del estadio de gestación; en fases tempranas la concentración en el feto sería de un 45% con respecto a la concentración materna, alcanzando hasta un 70-75% en fases más avanzadas o al final de la gestación (52). Este gradiente de concentraciones de acetaldehído entre madre-feto, no es debido a una metabolización de este compuesto por la placenta, puesto que aunque este órgano posee aldehído deshidrogenasa, sus niveles son tan bajos que es improbable que desempeñen ningún papel fisiológico (53).

De todos esos estudios podemos llegar a la conclusión, de que aunque el etanol pueda ser el principal agente causal responsable del SAF, el acetaldehído debe de ser

considerado como factor de riesgo importante en los efectos fetotóxicos de este síndrome. Este factor de riesgo llega a ser más importante en determinadas situaciones, tales como el alcoholismo crónico o en personas que tienen alguna alteración o mutación de enzima aldehído deshidrogenasa, en que los niveles de acetaldehído en sangre se encuentran más elevados (5, 32).

Por otra parte, durante la lactancia, período importante en el desarrollo de cerebro, el alcohol y el acetaldehído pasan a la leche pudiendo interferir con dicho proceso. Nuestros resultados demuestran para la rata, que la concentración de etanol en la leche es similar a la de la sangre, y que la de acetaldehído es sólo del orden de la mitad de la concentración sanguínea materna (24).

ALTERACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. POSIBLES MECANISMOS NEUROQUÍMICOS

Una de las afecciones más importantes y constantes de la exposición prenatal y alcohol y por tanto del SAF, son las alteraciones que se producen a nivel del sistema nervioso central. Al nacer, los niños con SAF son en general temblorosos irritables, hipersensibles al sonido y presentan un reflejo de succión débil y dificultades en la alimentación (62). Durante la infancia se observa con frecuencia hipotonía y retrasos en el crecimiento. En la etapa preescolar los niños con SAF suelen ser hiperactivos, distraídos y con una deficiente función motora, tanto de los movimientos finos como de los groseros (61). En varios casos se han observado defectos en el tubo neural (9, 19, 35). En los casos en los que se realizó la autopsia (10, 47) se ha apreciado un menor tamaño cerebral, así como anomalías en la morfogénesis cerebral tales como: hidrocefalia interna y externa, cortex extremadamente delgado en algunas zonas con alteraciones en las migraciones neuronales y gliales, ausencia de bulbos olfatorios y de cuerpo calloso, cerebelo hipoplásico y con pliegues pequeños.

Hay que destacar, que las alteraciones a nivel del sistema nervioso central no sólo se observan en niños con SAF, sino que actualmente se conoce que la exposición fetal al alcohol, durante períodos críticos en el desarrollo del cerebro, puede producir alteraciones importantes a nivel neuroquímico y funcional que pueden conllevar a un mayor o menor retraso mental. Así, niños que poseen sólo una de las características del SAF, pueden presentar distintas conductas de inadaptación y efectos sobre el sistema nervioso central más sutiles, entre los que se encuentran trastornos en el aprendizaje, problemas en el habla y el lenguaje, hiperactividad y problemas de atención (60).

Para investigar el mecanismo por el que el alcohol interfiere a nivel del sistema nervioso central, hemos reproducido este síndrome en animales experimentales, debido a la obvia dificultad que supone trabajar en humanos. Así, utilizando descendientes de ratas hembras alcohólicas crónicas, pudimos reproducir un gran número de alteraciones similares a las descritas en el SAF, tales como: malformaciones fetales, gran mortalidad perinatal, disminución en el peso corporal y cerebral tanto en el nacimiento como en el período postnatal (23, 56), alteraciones hepáticas (49, 50, 51) y hormonales (15, 23), etc.

Paralelamente a la disminución que se observa en el peso de cerebro, la exposición prenatal al alcohol conlleva a un menor desarrollo de algunas enzimas fundamentales en la formación y función del sistema nervioso central, tales como (Na + K) ATPasa, acetilcolinesterasa, Ca⁺⁺ ATPasa, etc. Como es sabido, todas estas enzimas se desarrollan principalmente durante el período postnatal. Tomando como ejemplo la enzima (Na + K) ATPasa, enzima ligada a membrana y de gran importancia en la transmisión del impulso nervioso, hemos observado una disminución significativa del desarrollo de esta enzima en animales prenatalmente expuestos al alcohol (22). Este mismo patrón se presenta en el resto de las enzimas mencionadas, lo que

sumo de alcohol.

Uno de los principales autores que ha puesto énfasis en estos factores de riesgo ha sido Majewski. Este autor clasifica la embriofetopatía alcohólica (EA o SAF) en tres grados de severidad según el dismorfismo y alteraciones del sistema nervioso central en los niños afectados (EA 1-3). Al mismo tiempo, ha tratado de relacionar estos tres grados de afectación en los niños con diferentes variables en las madres, tales como: años de consumo de alcohol, cantidad de alcohol consumida durante la gestación, fase del alcoholismo materno. Majewski llega a la conclusión que la fase de la enfermedad alcohólica de la madre está relacionada con el grado y la frecuencia de afectación en su descendencia o en la aparición y gravedad de la embriofetopatía alcohólica (34, 35).

En animales experimentales nosotros también hemos demostrado que este factor de riesgo es uno de los más importantes en la frecuencia de aparición de malformaciones fetales. De hecho, en ratas hembras alcohólicas de un año de consumo de alcohol, la descendencia más gravemente afectada (malformaciones fetales, reabsorciones, etc.) correspondió a aquellos animales cuyo daño hepático producido por el alcohol era más marcado (55).

De todos estos estudios llegamos a la conclusión que el estadio de la enfermedad alcohólica de la madre junto con la dosis de alcohol ingerida, son los dos factores fundamentales en la mayor o menor frecuencia de aparición de SAF o FAE.

AGENTE CAUSAL EN EL MECANISMO DE LA TERATOGENESIS DEL SÍNDROME ALCOHOLICO FETAL ¿ETANOL O ACETALDEHIDO?

El etanol, sustancia de bajo peso molecular y soluble tanto en lípidos como en agua, tras su ingesta, difunde rápidamente a todos los tejidos y compartimentos del organismo, incluyendo feto, placenta, útero y líquido amniótico. Por tanto, los niveles de alcohol en el feto son iguales o superiores a los que posee la madre (39,52).

Hay que considerar que el feto todavía no posee las enzimas que metabolizan el etanol (los niveles del alcohol deshidrogenasa son 5% de los adultos) (48) y por tanto los niveles de alcohol persisten durante más largos períodos de tiempo en el feto que en la madre (37, 52).

Por todas las características descritas y por su toxicidad, la mayoría de estudios implican al etanol como principal factor etiológico en el SAF; sin embargo el acetaldehído (primer producto del metabolismo del etanol) podría estar implicado. De hecho, se sabe que el acetaldehído es mucho más tóxico que el etanol y que a concentraciones bajas es citotóxico, mutagénico y teratogénico (40, 68). Además, la administración de acetaldehído a animales experimentales gestantes, produce los mismos síntomas que cuando se administra etanol (alteraciones a nivel del sistema nervioso central, malformaciones fetales, disminución de peso en las crías, etc.) (44). Sin embargo hasta muy recientemente no se ha podido demostrar que el acetaldehído pase la barrera placentaria y por tanto pueda ejercer efectos tóxicos en el feto.

Nuestro laboratorio ha sido uno de los primeros en demostrar que el acetaldehído está presente en el feto, pero a menores concentraciones que las que se encuentran en sangre materna. Además, los niveles de acetaldehído a los que está expuesto el feto dependen del estadio de gestación; en fases tempranas la concentración en el feto sería de un 45% con respecto a la concentración materna, alcanzando hasta un 70-75% en fases más avanzadas o al final de la gestación (52). Este gradiente de concentraciones de acetaldehído entre madre-feto, no es debido a una metabolización de este compuesto por la placenta, puesto que aunque este órgano posee aldehído deshidrogenasa, sus niveles son tan bajos que es improbable que desempeñen ningún papel fisiológico (53).

De todos esos estudios podemos llegar a la conclusión, de que aunque el etanol pueda ser el principal agente causal responsable del SAF, el acetaldehído debe de ser

4. ANDERSON, R.A.J.; WILLINS, B.R.; OSWALD, C.; ZANCVALD, L.J.D. (1983). Male reproductive tract sensitive to ethanol, a critical overview. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 185, pp. 305-310.
5. BOSRON, W.F. and LI, T.K. (1986). Genetic polymorphism of human liver alcohol and aldehyde dehydrogenases, and their relationship to alcohol metabolism and alcoholism. *Hepatology*, 6, pp. 502-510.
6. CAHUANA, A. y GAIRI, J.M. (1985). Incidencia de la embriofetopatía alcohólica y relación con el consumo de alcohol por la mujer gestante. En: *Síndrome Alcohólico Fetal*. Fundación Valgrande, Epgraf. Madrid, pp. 149-160.
7. CAHUANA, A. y GAIRI, J.M. (1985). Síndrome alcohólico fetal en España. En: *Síndrome Alcohólico Fetal*. Fundación Valgrande, Epgraf. Madrid, pp. 163-176.
8. CHRISTOFFER, K.K. and SALASFSKI, I. (1975). Fetal alcohol syndrome in dizygotic twins. *J. Pediatr.* 87, pp. 963-967.
9. CLARREN, S.K. (1981). Recognition of fetal alcohol syndrome. *Jama* 245, pp. 2.436-2.439.
10. CLARREN, S.K.; ALVORD, E.C.; SUMI, S.M. y cols. (1978). Brain malformations related to prenatal exposure to ethanol. *J. Peds* 92, pp. 64-67.
11. CLARREN, S.K. and SMITH, D.W. (1978) The fetal alcohol syndrome. *N. Eng. J. Med.* 298, pp. 1.063-1.067.
12. DANDORF, C.H. (1926). Alcohol and sex ratio in mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 23, pp. 300-308.
13. DAVIS, P.J.M.; PARTRIDGE, J.W.; STORSS, C.N. (1982). Alcohol consumption in pregnancy. How much is safe?. *Arch. Dis. Child.* 57, pp. 940-943.
14. DEHAENE, P.; CREPIN, G.; DELAHOUSSE, G.; QUERLEN, D.; y Cols. (1981). Aspects épidémiologiques du syndrome d'alcoolisme foetal. *Noiv. Press. Med.* 10, 2.639-2.643.
15. ESQUIFINO, A.; SANCHIS, R.; GUERRI, C. (1987). Effect of prenatal alcohol exposure on sexual maturation of female rat offspring. *Neuroendocrinology* 44, pp. 483-487.
16. FALCON, J.; DOMENECH, E.; BUENOL, A. y MOYA, M. (1980). Síndrome alcohólico fetal. Estudio de tres hermanas, dos de ellas gemelas. *Rev. Esp. Pediat.* 36, pp. 35-42.
17. FISHER, S.E.; ATKINSON, M.; BURNAP, J.K. y Cols. (1982). Ethanol-associated selective fetal malnutrition: A contributing factor in the fetal alcohol syndrome. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 15, pp. 197-201.
18. FISHER, S.E.; ATKINSON, M.; HOLZMAN, F. y Cols (1981). Selective fetal malnutrition: New concept in the fetal alcohol syndrome. *Pediat. Res.* 15, pp. 533. 535.
19. FRIEDMAN, J.M. (1982). Can maternal alcohol ingestion cause neural tube defect? *J. Peds.* 101, p.p 232-234.
20. GUERRI, C. (1984). Alteraciones enzimo-metabólicas en el hígado alcohólico. En: *Hepatopatía alcohólica. Reunión Nacional de la Sociedad Española de Hepatología* (León, 1982), pp. 21-28.
21. GUERRI, C. (1987) Synaptic membranes alterations in rats exposed to alcohol. In: *Advances in Biomedical Alcohol Research* (K. Lindros, R. Ylikahri, K. Kiianna, eds.) Pergamon Press., Oxford, New York, pp. 467-472.
22. GUERRI, C. and GRISOLIA, S. (1982). Effect of prenatal and postnatal exposure of alcohol: Changes in (Na+K) ATPase. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 17, pp. 927-932.
23. GUERRI, C.; ESQUIFINO, A.; SANCHIS, R. and GRISOLIA, S. (1984). Growth, enzymes and hormonal changes in offspring of alcohol fed rats. In: *Mechanisms of alcohol damage utero. Ciba Foundation, Symposium 105*, Pitman, London, pp.85-102.

24. GUERRI, C. and SANCHIS, R. (1986). Alcohol and acetaldehyde in rat's milk following ethanol administration. *Life Sciences* 38, pp. 1.543-1.556.
25. HANSON, J.W.; STREISSGUTH, A.P. and SMITH, D.W. (1987). The effects of moderate alcohol consumption during pregnancy on fetal growth and morphogenesis. *J. Pediatr.* 92, pp. 457-460.
26. HARLAP, S. and SHIONO, P. (1980). Alcohol, smoking and the incidence of spontaneous first and second trimestre abortions. *Lancet*, 2, pp. 176-180.
27. JONES, K.L. and SMITH, D.W. (1973). Recognition of fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet*, 2, pp. 999-1.001.
28. JONES, K.L.; SMITH, D.W. and STREISSGUTH, A.P. (1974). Outcome in offspring of alcoholic women. *Lancet* 1, pp. 1.076-1.078.
29. KAMISKI, M.; FRANK, M. y Cols. (1981). Moderate alcohol use and pregnancy outcome. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 3, pp. 173-181.
30. LARSSON, G. (1983). Prevention of fetal alcohol effects. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 62, pp. 171-178.
31. LEMOINE, P.; HARROUSSEAU, H.; BORTEYRU, J.P. y Cols. (1968). Les enfants de parents alcooliques: anomalies observées. A propos de 127 cas. *Quest. Med.* 21, pp. 476-482.
32. LINDROS, K.O.; STOWELL, A.; PKKARAINEN, P. and SALASPURO, M. (1980). Elevated blood acetaldehyde levels in alcoholics with accelerated ethanol elimination. *Pharmac. Biochem. Behav.*, 13, pp. 119-124.
33. LITTLE, R.E. (1977). Moderate alcohol use during pregnancy and decreased infant birth weight. *Amer. J. Pub. Health.*, 67, pp. 1.154-1.156.
34. MAJEWSKI, F. (1979). Die alkoholembrionopathie: Fakten und Hypothesen. *Erg. Innewre Med. Kinderheilk.* 43, pp. 1-55.
35. MAJEWSKI, F. (1985). Sintomatología Clínica de la Embriopatía Alcohólica. En: *Síndrome Alcohólico Fetal*. Fundación Valgrande. Eppgraf. Madrid, pp. 15-43.
36. MAJEWSKI, F.; BIERICH, J.R.; LÖSSER, H.; MICHAELIS, R.; LEIBER, B. and BETTECKEN, F. (1976). Zur Klinik und Pathogenese der alkoholembrionopathie. *Munch. Med. Wschr.*, 118, pp. 1.635-1.642.
37. MAN, L.I.; BHAKTHAVATHSALAN, A. and LIN, M. (1975). Placental transport of alcohol and its effect on maternal and fetal acid-base balance. *Am. J. Obs. Gynecol.* 122, pp. 837-844.
38. MITCHELL, M.C. and HERLONG, H.F. (1986). Alcohol and Nutrition. *Ann. Rev. Nutr.*, 6, pp. 457-474.
39. NICHOUX, M. (1899). Sur la passage de l'alcool ingéré de la mère au fœtus, en particulier chez la femme. *Com. Rend. Seance Soc. Biol. Filial.*, 51, 980-982.
40. OBE, G. (1981). Acetaldehyde not ethanol is mutagenic. In: *Progress in Environmental Mutagenesis and Carcinogenesis* (A. Kappas, ed.) Elsevier, Amsterdam, pp. 19-23.
41. OBE, G. (1984). Karzinogenese und mutagene Wirkung von Alkohol. In: *Klinische Genetik des Alkoholismus* (K.D. Zang, ed.) Kohlhammer Verlag, pp. 148-164.
42. OBE, G.; BRODMANN, R.; FLEISCHER, R. y Cols. (1985). Mutagene und karzinogene Wirkungen von Suchstoffen. In: *Biologie der Sucht* (W. Keup, ed.) Springer Verlag. Berlin, pp. 377-386.
43. OLEGARD, R.; SABEL, K.G.; ARONSON, M. y Cols. (1979). Effects on the child of alcohol abuse during pregnancy. *Acta Paed. Scand. Suppl.*, 275, pp. 112-212.
44. O'SHEA, K.S. and KAUFMAN, M.H. (1979). The teratogenic effect of acetaldehyde: Implications for the study of the fetal alcohol syndrome. *J. Anat.* 128, pp. 65-76.

45. OUELLETE, E.M.; ROSSET, H.L.; ROSMAN, N.P. and WEINER, L. (1977). Adverse effects on offspring of maternal alcohol abuse during pregnancy. *N. Eng. J. Med.* 297, pp. 528-530.
46. PALMER, R.H.; OUELLETE, E.M.; WARNER, L.; LEICHMANS, L. (1974). Congenital malformations in offspring of a chronic alcoholic mother. *Pediatrics* 53, pp. 490-494.
47. PEIFER, J.; MAJEWSKI, F.; FISCHBACH, H. y Cols. (1979). Alcohol embryo-and fetopathy. *J. Neurol. Sci.* 41., pp. 125-137.
48. PIKKARAINEN, P.H.; RAIHA, N.C.R. (1967). Development of alcohol dehydrogenase activity in human liver. *Pediat. Res.* 1, pp. 165-168.
49. RENAUI-PIQUERAS, J.; GOMEZ-PERRETA, C.; GUERRI, C.; SANCHIS, R. (1985). Qualitative and quantitative ultrastructural alterations in hepatocytes of rats prenatally exposed to ethanol with special reference to mitochondria, Golgi apparatus and peroxisomes. *Virchows. Arch.* 405, pp. 237-251.
50. RENAUI-PIQUERAS, J.; GUERRI, C.; MIRAGALL, F.; GOMEZ-PERRETA, C.; BAGUENA-CERVELLERA, R. (1985). Alterations in the cytochemical activity of several phosphatases in hepatocytes from rats prenatally exposed to alcohol. *Virchows. Arch (B)* 49, pp. 249-259.
51. RENAUI-PIQUERAS, J.; MIRAGALL, F.; GUERRI, C.; BAGUENA-CERVELLERA, R. (1987). Prenatal exposure to alcohol alters the Golgi apparatus of newborn rat hepatocytes. A cytochemical study. *J. Histochem. Cytochem.*, 35. pp. 221-228.
52. SANCHIS, R. and GUERRI, C. (1985). Acetaldehyde and alcohol levels in dams and fetuses at different gestation stages. *Alcohol*, 2, pp. 267-270.
53. SANCHIS, R. and GUERRI, C. (1986). Alcohol metabolizing enzymes in placenta and fetal liver. Effect of chronic ethanol intake. *Alcoholism. Clin. Exp. Res.*, 10, pp. 39-45.
54. SANCHIS, R.; GUERRI, C.; RENAUI-PIQUERAS, J. and GRISOLIA, S. (1984). Effect of prenatal and postnatal alcohol intake on brain development. In: *Developmental Neuroscience: Physiological Pharmacological and Clinical Aspects* (F. Caciagli, E. Giacolbini and R. Paleotti, eds.) Elsevier Sci. Publi., Amsterdam, pp. 217-223.
55. SANCHIS, R.; SANCHO-TELLO, M.; CHIRIVELLA, M. and GUERRI, C. (1987). The role of maternal alcohol damage on the ethanol teratogenicity in the rat. *Teratology* (en prensa).
56. SANCHIS, R.; SANCHO-TELLO, M. and GUERRI, C. (1986). The effect of chronic alcohol consumption on pregnant rats and their offspring. *Alcohol and Alcoholism*, 21, pp. 295-305.
57. SANTOLAYA, J.M.; MARTINEZ, G.; GOROSTIZA, E. y Cols. (1978). Alcoholismo fetal. *Drogalcohol*, 4, pp. 183-192.
58. SOKOL, R.J.; MILLER, S.F.; DEBANNE, S. y cols. (1981). The Cleveland NIAAA protective study the first year. *Neurobehav. Toxicol. Teratol*, 3, pp. 203-209.
59. SOKOL, R.J.; MILLER, S.I. and REED, G. (1980). Alcohol abuse during pregnancy: An epidemiological study. *Alcoholism. Clin. Exp. Res.*, 4, pp. 135-145.
60. STREISSGUTH, A.P. and La DUE, R.A. (1975). Alteraciones psicológicas y del comportamiento en niños expuestos al alcohol antes del nacimiento. En: *Síndrome Alcohólico Fetal*. Fundación Valgrande. Epgraf, Madrid, pp. 109-129.
61. STREISSGUTH, A.P.; HERMAN, C.S. and SMITH, D.W. (1987). Intelligence, behavior and dysmorphone-

- sis in the fetal alcohol syndrome. A report on 20 patients. *J. Pediat.* 92, pp. 363-367.
62. STREISSGUTH, A.P.; LANDESMAN-DWYER, R.; MARTIN, J.C. y Cols. (1980). Teratogenic effects of alcohol in humans and laboratory animals. *Science*, 209, pp. 353-361.
 63. STREISSGUTH, A.P.; MARTIN, J.C. (1983). Prenatal effects of alcohol abuse in humans and laboratory animals. In: *The Pathogenesis of Alcoholism* (B. Kissin and H. Begleiter, eds.) *Plenum Press*, vol 7, pp. 539-589.
 64. STOCKARD, C.R. (1914). Study of futher generations of mammals from ancestors treated with alcohol. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 11, pp. 136-139.
 65. SULLIVAN, W.C. (1988). A note of influence of maternal inebriety on the offspring. *J. Men. Sci.*, 45, pp. 489-503.
 66. TENNES, K. and BLACKARD, C. (1980). Maternal alcohol consumption, birth weight and minor physical anomalies. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 138, pp. 774-780.
 67. VAN THIEL, D.H.; GAVALER, J.S.; CABB, C.S.; SHERINS R.J.; LESTER, R. (1983). Alcohol-induced testicular atrophy) in the adult male rat. *Endocrinology*, 105, pp. 888-895.
 68. VEGHELYI, P.V.; OSZTOVICS, M. and SCASZOVSKY, E. (1987). Maternal alcohol consumption and birth weight. *Br. Med. J.*, 2, pp. 1.365-1.366.
 69. YERUSHALMY; J. (1971). The relationship of parents cigarette smoking to outcome of pregnancy implications as to the problem of inferring causation observed association. *Am. J. Epidemiol.*, 93, pp. 443-456.