

Abreviaciones y acrónimos utilizados en este artículo:

AGA = Alteración de la glucemia en ayunas

AMPK = Proteína quinasa activada por adenosin monofostato

ATG = Alteración de la tolerancia a la glucosa

DM2 = Diabetes Mellitus tipo 2

HbA 1c = Hemoglobina glucosilada

IDF = International Diabetes Federation

IMC = Índice de masa corporal

SOPQ = Síndrome de ovarios poliquísticos

otras aún no bien conocidas (anorexígena, disminución de absorción intestinal de glucosa, aumento nº de receptores de insulina, potenciación acción de la insulina). La magnitud del descenso de la glucemia es similar al de las sulfonilureas, tanto en presencia como en ausencia de obesidad. Además, tienen efectos favorables sobre los lípidos (reducción de triglicéridos, LDL y colesterol total) y no producen aumento de peso (incluso pueden producir pérdida de peso), ni hiperinsulinemia, ni hipoglucemia.

Dada su capacidad para reducir la glucemia sin producir incremento de peso, y su acción beneficiosa sobre los lípidos plasmáticos, la metformina es el fármaco de elección para pacientes obesos o dislipémicos con DM2, mientras no existan contraindicaciones.

Mecanismo de acción: Tienen efecto antihiper-glucemiante a través de acciones extrapancreáticas.

Su principal mecanismo de acción es el aumento de la sensibilidad a la insulina en tejido hepático: disminución de la glucogenolisis (liberación hepática de glucosa) y neoglucogénesis (formación de glucosa a partir de otros sustratos como aminoácidos o glicerol).

También aumenta la sensibilidad a la insulina en tejido periférico (principalmente en músculo), directa e indirectamente (por disminución del efecto tóxico de la hiperglucemia). La metformina no tiene efecto directo sobre la célula beta.

Eficacia: Su eficacia es igual que la de las sulfonilureas en el tratamiento inicial de la DM2, tanto en presencia como en ausencia de obesidad. La metformina reduce la glucemia basal sobre 60-70 mg/dl y la HbA 1c en 1,5 - 2%. Además de sus efectos sobre la glucemia, tienen efectos favorables sobre los lípidos, independientemente de la mejora en el control glucémico (reducción de triglicéridos, LDL y colesterol total).

Otros potenciales beneficios se asocian a una falta de aumento de peso (incluso pueden producir pérdida de peso), no producción de hiperinsulinemia, y no causa hipoglucemia.

Es el único fármaco para el tratamiento de la DM2 que hasta el momento ha demostrado disminuir la morbimortalidad cardiovascular.

Indicaciones: La DM2 de inicio asociado a dieta y ejercicio. Se considera el fármaco de elección en DM2 con sobrepeso u obesidad. En el último consenso ADA-Grupo Europeo así como en las guías inglesas se considera el fármaco de inicio en todos los DM2, incluido no obesos.

Efectos secundarios: Alteraciones gastrointestinales: (diarreas, náuseas, vómitos, dolor abdominal),

alteraciones gustativas, acidosis láctica (descrita fundamentalmente con la fenformina y butformina), efecto anorexígeno y otros más raros (sabor metálico y reducción de los niveles de vitamina B12).

Los problemas gastrointestinales, fundamentalmente diarrea y disconfort abdominal, son el principal efecto adverso y ocurren en el 20-30% de los pacientes. Suelen ser moderados y transitorios, y se pueden minimizar disminuyendo la dosis. En un 5% de los pacientes no se consigue la tolerancia y hay que retirar la medicación. La metformina puede interferir con la absorción de vitamina B12, a largo plazo, pero raramente esto tiene significación clínica. La acidosis láctica es rara cuando se usa correctamente.

Se ha publicado una frecuencia de 8,4 casos por 100.000 pacientes-año. En una revisión de la Colaboración *Cochrane* 2003, no se encuentran diferencias entre la incidencia de acidosis láctica en diabéticos tratados con metformina y diabéticos tratados con fármacos orales distintos a ésta.

Interacciones: Alcohol (riesgo de acidosis láctica por sinergismo).

Contraindicaciones: *Absolutas:* insuficiencia renal (creatinina en plasma > 1,5 mg/dl en varones o > 1,4 mg/dl en mujeres, o filtrado glomerular < 60 ml/m), alcoholismo, insuficiencia hepática, insuficiencia respiratoria, desnutrición importante, gestación o lactancia.

Relativas: uso de contrastes yodados, frecuentes infecciones, insuficiencia cardíaca congestiva, preparación quirúrgica. En todos estos casos está contraindicada temporalmente mientras dure la situación. Es importante advertir al paciente que debe suprimir la toma de biguanidas 24-48 horas antes de una intervención quirúrgica y del empleo de pruebas con contraste.

Utilización: Se recomienda comenzar con 500 mg, incrementando gradualmente de acuerdo a la respuesta individual, la FDA aprueba una dosis máxima de 2,55 gr, en Europa la dosis máxima es de 3 grs.

INDICACIONES FUTURAS

1) PREVENCIÓN DE LA DIABETES: los estudios: *Diabetes Prevention Program* (DPP)⁷, *Indian Diabetes Programme* (IDPP)⁸ y el de *Wenying* (China)⁹ muestran eficacia en pacientes con glucemia alterada en ayunas, que recibieron metformina con o sin cambios sobre el estilo de vida. Actualmente, las declaraciones de consenso de la IDF y la ADA apoyan la intervención farmacológica con metformina cuando la intervención sobre el estilo de vida no logra controlar el riesgo de diabetes en sujetos con estados

“prediabéticos” de ATG y la AGA⁶, disminuyendo así los factores de riesgo cardiovascular.

2) SINDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO Y LA INFERTILIDAD: Son cada vez mayores los datos que apoyan los efectos beneficiosos de metformina en esta patología: Reino Unido^{10,11}, EE.UU^{12,13} y Australia¹⁴ en los últimos 5 años. Tienen peso las recomendaciones del *UK National Institute for Health and Clinical Excellence* (2004), que respaldan la adición de metformina a los regímenes de mujeres con sobrepeso y SOPQ resistente a clomifeno¹⁰, y una declaración de opinión de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (2005), que considera que el tratamiento con metformina podría beneficiar a la mayoría de las mujeres con SOPQ¹².

3) ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA. Se relaciona con factores de riesgo cardiometabólico, asociados a resistencia a la insulina y al síndrome metabólico. Alrededor de la mitad desarrollan fibrosis hepática y 17% progresa a cirrosis en periodos de hasta 7 años, el 71% a diabetes en un periodo de 13,7 años^{15,16}. Se han evaluado estudios aleatorizados, diagnosticados por biopsia hepática; donde los efectos de la metformina se asoció a una mejoría de los índices de la función hepática (GPT-GOT), de la sensibilidad a la insulina, péptido C, glucosa plasmática, el IMC y el colesterol plasmático

4) LIPODISTROFIA ASOCIADA A VIH. La mitad de los pacientes que reciben la terapia antirretroviral de gran actividad, especialmente los tratados con inhibidores de la proteasa del VIH, desarrollan una lipodistrofia característica con redistribución de la grasa, atrofia del tejido subcutáneo, con o sin acúmulo de grasa en otras áreas como las vísceras. Está asociada a resistencia a la insulina, pudiendo presentar alteraciones cardiometabólicas, como dislipemia, disglucemia y alteración de la coagulación. Siete estudios aleatorizados evidencian que la combinación de metformina y ejercicio fue más eficaz que metformina sola en la mejoría de los factores de riesgo cardiometabólico, incluida la obesidad abdominal, la tensión arterial y los niveles de insulina.

5) POTENCIAL DE METFORMINA EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD NEOPLÁSICA. Los datos experimentales indican que la enzima proteína quinasa activada por AMP (AMPK) desempeña algún papel en los mecanismos moleculares responsables de las acciones metabólicas beneficiosas de metformina. Se ha identificado un supresor tumoral, *LKB1*, como regulador retrógrado de la AMPK, planteándose la hipótesis de una posible acción antineoplásica de metformina. Dos análisis observacionales a gran escala realizados en pacientes con DM2 detectaron una reducción significativa de

las tasas de mortalidad por cáncer en los pacientes tratados con metformina en comparación con los pacientes tratados con otras terapias.

REFERENCIAS

1. Clement S. **Guidelines for glycaemic control.** *Clin Cornerstone* 2004; 6(2):31-9.
2. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. **Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes.** *Diabetes Care* 2009; 32(1): 193-203.
3. **Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).** UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131): 837-53.
4. Hale DE. **Type 2 diabetes and diabetes risk factors in children and adolescents.** *Clin Cornerstone* 2004; 6(2): 17-30.
5. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. **Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis.** *BMJ* 2003; 327(7421): 951-3.
6. Smith DO, LeRoith D. **Insulin resistance syndrome, prediabetes, and the prevention of type 2 diabetes mellitus.** *Clin Cornerstone* 2004; 6(2): 7-6
7. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. **Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin.** *N Engl J Med* 2002; 346(6): 393-403.
8. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. **The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1).** *Diabetologia*. 2006; 49(2): 289-97.
9. Wenying, Y., Lixiang, L., Jinwu, Q., Guangwei, L., Zhiqing, Y., Xiaoren, P. (2001) The preventive effect of acarbose and metformin on the IGT population from becoming diabetes mellitus: a 3 year multicenter prospective study. *Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17, 131-134
10. National Institute for Health and Clinical Excellence. **Guideline CG11 Fertility.** Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG11/guidance/pdf/English>
11. Royal College of Obstetrics and Gynaecologist. **Polycystic ovary syndrome: what it means for your longterm Elath.** Disponible en: <http://www.rcog.org.uk/index.asp?PageID=1119>
12. American Association of Clinical Endocrinologists. **Position statement on metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome.** Disponible en: <http://www.aace.com/pub/pdf/guidelines/PCOSpositionstatement.pdf>
13. American College of Obstetricians and Gynecologists. **Polycystic ovary syndrome. Summary of guidelines.** Disponible en: <http://www.guideline.gov>
14. Norman, R.J., Kidson, W.J., Cuneo, R.C., Zacharin, MR. (2001) Metformin and intervention in polycystic ovary syndrome. *The Medical Journal of Australia*, 174, 580-583
15. Gill HK, Wu GY. **Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: effects of weight loss and a review of popular diets. Are low carbohydrate diets the answer?** *World J Gastroenterol* 2006; 12(3): 345-53.
16. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, Ozgurtas T, Deveci S, Tuzun A, et al. **Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis.** *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19(5): 537-44.

Consumo de Alcohol durante el Embarazo: Múltiples Efectos Negativos en el Feto

Alcohol Consumption during Pregnancy: Many Adverse Effects on the Fetus

Jorge Alberto Fuentes Soliz¹, Orlando Vladimir Vidal Lia¹, José Marcos Fuentes Moya², Dr. Edgar Lopez³

¹Estudiante de 2^{do} año de Medicina, Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba, Bolivia

²Estudiante de 1^{er} año de Medicina, Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba, Bolivia

³Docente de Embriología y Genética, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba, Bolivia.

Correspondencia a:

Jorge A. Fuentes S.
jorgebeto-fuentes@hotmail.com

Palabras claves: embarazo, feto, síndrome alcohólico fetal.

Keywords: pregnancy, fetus, Fetal alcohol syndrome.

Abreviaturas utilizadas en este artículo:
FAS = Fetal alcohol syndrome [Síndrome alcohólico fetal]

Recibido para publicación:

7 de Agosto de 2009

Aceptado para publicación:

10 de Octubre de 2009

Citar como:

Rev Cient Cienc Med 2009;12(2): 26-31

RESUMEN

Los efectos de la exposición prenatal al alcohol pueden ser identificados prácticamente en todo el cuerpo, produciendo entre otros: graves anomalías neurológicas y del crecimiento, déficit cognitivo y académico, trastornos psicológicos, problemas de comportamiento y dificultades para una vida independiente, además de aumentar el riesgo de aborto espontáneo, el nacimiento prematuro y la mortinatalidad.

El término trastorno del espectro alcohólico fetal es asignado a un gran conjunto de presentaciones clínicas presentes en el feto que son producidas por el consumo de alcohol en la madre durante el embarazo. El Síndrome Alcohólico fetal representa el tipo más grave de estas presentaciones, y es una afección que incapacita tanto mental como físicamente de por vida, debido a que, a pesar de la investigación sobre tratamientos actualmente no existe cura. Por último es importante saber que todos los defectos causados por la exposición prenatal al alcohol son totalmente prevenibles.

ABSTRACT

The effects of prenatal exposure to alcohol can be identified virtually the entire body, producing among other things: serious neurological abnormalities and growth, cognitive and academic deficits, psychological disorders, behavioral problems and difficulties for independent living, in addition to increasing the risk of miscarriage, premature birth and stillbirth.

The term fetal alcohol spectrum disorder is assigned to a wide range of clinical presentations in the fetus are caused by alcohol consumption during pregnancy. Fetal alcohol syndrome is the most serious of these presentations, and a condition that is both mentally and physically disabled for life because even though the research on treatments currently no cure. Finally it is important to know that all the defects caused by prenatal exposure to alcohol is totally preventable.

INTRODUCCIÓN

Aunque muchas mujeres son concientes de que beber durante el embarazo puede causar defectos de nacimiento, muchas no saben que el consumo leve también puede dañar al feto debido a que el alcohol pasa a través de la placenta y en el cuerpo inmaduro del feto, el alcohol se descompone mucho más lentamente, por lo cual el nivel de alcohol en la sangre de este puede ser más elevado y permanecer así más tiempo que en la sangre de la madre¹⁻³.

La exposición prenatal al alcohol es una de las principales causas de retraso mental, siendo la primera causa 100% prevenible. Es un problema de salud pública mayor mostrando efectos de gran alcance sobre la sociedad debido a que causa diversos problemas para el niño, en el periodo embrionario y el resto de su vida, lo cual afecta a sus familias y nuestras comunidades^{1,4,5,6}.

Visión histórica del alcohol como teratógeno

Los posibles efectos perjudiciales de la exposición prenatal al alcohol se conocen desde hace tiempo.

Un ejemplo de esto es el pasaje bíblico encontrado en Jueces 13:7, que señala lo siguiente:

“Escucha, concebirás y criarás un hijo, y desde ahora, no beberás vino ni tragos fuertes”⁴.

Numerosos estudios en animales y en seres humanos a fines del siglo XIX y principios del siglo XX demostraron efectos perjudiciales de la exposición prenatal al alcohol.

En 1967 un médico francés, Philip Lemoine describió un patrón común de anomalías en hijos de mujeres que habían consumido alcohol durante el embarazo, a este patrón en 1973 Ken Jones, David Smith y asociados lo denominaron Síndrome Alcohólico Fetal⁴.

¿Qué es síndrome alcohólico fetal?

Es un término que se refiere a problemas físicos, mentales y de crecimiento que se pueden presentar en un bebé cuando la madre toma alcohol durante el embarazo. Es una de las causas conocidas más comunes de retraso mental y es la única causa que es totalmente prevenible. Además de ser una afección que incapacita tanto mental como físicamente de por vida^{2,7}.

Los bebés con este síndrome son anormalmente pequeños al nacer y no suelen ponerse al día en el crecimiento. Tienen rasgos faciales característicos, incluidos los pequeños ojos, un labio superior delgado y piel lisa en lugar del surco normal entre la nariz y labio superior. Sus órganos pueden formarse inadecuadamente produciendo: cardiopatías congénitas, alteraciones esqueléticas, pliegues palmares alterados y anomalías urogenitales entre otros. Muchos bebés tienen un cerebro que es pequeño y anormalmente formado y la mayoría tienen algún grado de discapacidad mental, mala coordinación, un breve lapso de atención, problemas emocionales y de conducta^{1,2,4}.

Los adolescentes y adultos con FAS suelen tener problemas psicológicos, de comportamiento y conducta criminal, dificultad para mantener un empleo y vivir independientemente².

El FAS: solo una pequeña muestra de los efectos

Es importante saber que el FAS sólo representa un punto en la escala de efectos de la exposición prenatal al alcohol. En un extremo puede estar la muerte fetal y el FAS y en el otro extremo efectos aislados^{6,8,9}.

Representa sólo una pequeña muestra de los efectos de la exposición prenatal al alcohol porque para tener el diagnóstico, el individuo debe cumplir cuatro criterios:

- 1) Patrón específico de anomalías faciales: fisuras palpebrales cortas, un philtrum plano o indefinido, y un labio superior delgado, también puede apreciarse pliegues de epicanto, puente nasal bajo, mandíbula poco desarrollada y anomalías menores del pabellón auricular.
- 2) Hay retardo de crecimiento pre y postnatal; pequeños al nacer y pequeños al menos hasta la pubertad.
- 3) Tiene que haber evidencia de disfunción del sistema nervioso central, física (microcefalia, etc.) o conductual (retardo mental, problemas de conducta, etc.).
- 4) Historial de exposición prenatal al alcohol.

Los niños con FAS y los expuestos a grandes cantidades de alcohol, pero todas sin las características necesarias para ese diagnóstico, tienen un deterioro parecido, y sólo entre 10% y 40% de los hijos de abusadoras crónicas de alcohol se diagnostican con FAS ya que muchos de los casos no cumplen con todas las

características clínicas. Por esta razón se han utilizado muchos términos para describir a los niños que tienen algunos síntomas clínicos pero no todos, entre los cuales encontramos: FAE, efectos alcohólicos fetales; ARBD (*Alcohol Related Birth Defects*) defectos congénitos relacionados con el alcohol; ARND (*Alcohol Related Neurobehavioral Disorder*) trastorno neuroconductual secundario al alcohol. Cada uno tiene sus limitaciones y no se ha aceptado una terminología común por lo que es frecuente utilizar el término “Trastorno del espectro alcohólico fetal” (TEAF o FASD por sus siglas en inglés) que encierra a todos los anteriores^{1,4,6,9,10}.

DIAGNÓSTICO DIFÍCIL

El diagnóstico es la primera medida para ayudar a los niños y sus familias¹. Sin embargo hay múltiples problemas a la hora de hacer un diagnóstico de FAS, los más importantes son: Primero, el diagnóstico es difícil de hacer en un recién nacido¹¹. Segundo, las características del rostro pueden atenuarse a medida que el individuo llega a la adultez^{4,6}. Tercero, historial de exposición prenatal al alcohol puede no estar disponible o no existe. Cuarto, embarazadas rara vez mencionan el consumo de alcohol, debido al estigma social asociado a él¹¹. Quinto, falta de conocimiento, capacidad o autoconfianza en médicos para dar el diagnóstico⁶. Sexto, la ausencia de rasgos faciales, pues prácticamente son los que lo caracterizan^{1,6}.

Hay necesidad de criterios de diagnóstico para aquellos que carecen de rasgos faciales ya que algunas investigaciones sostienen son específicos de la exposición durante el primer trimestre de embarazo, para esto son útiles los avances en marcadores que detectan etil esteroides de ácidos grasos alterados en el meconio, esto podría ser útil para la identificación de los recién nacidos de madres, que bebieron cantidades excesivas de alcohol en el segundo o tercer trimestre^{6,9,11,12}.

Por último es importante destacar que un diagnóstico puede reducir el riesgo de discapacidad y ofrecer esperanza, en cambio la falta de este resulta en una oportunidad perdida para el tratamiento temprano en el niño y la intervención con la madre para evitar que se repita en el futuro^{1,6,11}.

¿Cuán comunes son los problemas relacionados con el alcohol?

Algunas investigaciones sostienen que la prevalencia del FAS varía entre 0,2 y 120 por 1000 nacidos vivos¹¹. En Bolivia no existen datos sobre este tema.

Algunas cifras de prevalencia encontradas son: 0,06 por 1000 nacidos vivos en Australia¹³. Uno a tres por 1000 nacidos vivos en Canadá⁶; 3,7 a 7,4 por

Discapacidades primarias

- Pequeños para su edad gestacional o talla pequeña en comparación con niños de la misma edad.
- Bajo peso al nacer (menor a 2.500 g, OMS).
- Anomalías faciales y cambios estructurales del SNC.
- Deterioro en la plasticidad neuronal de la corteza cerebral.
- Bajo rendimiento académico, especialmente en matemáticas.
- Discapacidades en el aprendizaje y el razonamiento abstracto.
- Discapacidades del desarrollo (p. ej. retardo en el habla).
- Retardo mental o bajo QI; (con promedio de 72,26 siendo 100 el normal).
- Mala memoria visual y verbal.
- Déficit en la función motora y mala coordinación.
- Déficit visual, con alteraciones de los órganos sensoriales, y a nivel cortical.
- Problemas de comportamiento y emocionales.
- Capacidad de razonamiento y juicio deficiente.
- Depresión, ansiedad y conducta hiperactiva.
- Problemas de atención y habilidades sociales.
- Dificultades para dormir y problemas de succión en la lactancia.

Discapacidades secundarias

- Problemas de salud mental (presentes en más de 90%).
- Fracaso escolares (especialmente en matemáticas).
- Problemas con la justicia (en más de 50% de los mayores de 12 años).
- Conductas sexuales impropias.
- Abuso de alcohol y drogas.

Tabla 1: Características de los efectos del alcohol en el desarrollo del niño



Figura 1: A izquierda se muestra el cerebro de un niño de 5 días de edad portador de FAS; a la derecha, un control. Fuente: Riley E: Síndrome Alcohólico Fetal, y Efectos del Alcohol⁴

cada 1000 niños en Lazio, Italia, 68,0 a 89,2 por 1000 nacidos vivos en algunas poblaciones de Sudáfrica¹³ y 0,2 a 2,0 por 1000 nacimientos en Estados Unidos (CDC, 2005)

Como podemos observar la prevalencia varía ampliamente según la población estudiada y los métodos de vigilancia utilizados, además de que puede haber factores étnicos, culturales y regionales que afectan las cifras.

La prevalencia del trastorno del espectro alcohólico fetal que agrupa a todos los individuos que sufren los efectos de la exposición prenatal al alcohol, también es variable y mucho más alta que la correspondiente al FAS. Se estima en 1% en Estados Unidos y Canadá, o sea uno de cada 100 niños. Por esto es considerado la principal causa de retraso mental en el mundo occidental superando la prevalencia combinada de otros dos trastornos comunes que causan este problema, Síndrome de Down y espina bífida. Nos llama la atención un reciente estudio en la región de Lazio, Italia, donde la prevalencia fue de 20.3-40.5 por 1000

lo que significaría que casi 4 de cada 100 niños está afectado^{4,15,14}.

Múltiples efectos de la exposición prenatal al alcohol

El consumo de alcohol durante el embarazo además de aumentar el riesgo de aborto espontáneo, el nacimiento prematuro y la mortinatalidad (las mujeres que tomaban cinco o más bebidas a la semana tenían un 70 por ciento más probabilidades de tener un bebé muerto²) causa múltiples efectos (tabla 1). Con discapacidades primarias (los niños pueden presentar algunas o todas las características) y/o secundarias (aquellas con las cuales el individuo no nace, y que se podrían eventualmente superar con una intervención apropiada).

DAÑOS ESTRUCTURALES EN EL ENCÉFALO

El encéfalo del feto es uno de los órganos más afectados. Estudios de imagen han puesto de manifiesto anomalías anatómicas en numerosas estructuras en todo el espectro de trastornos, incluyendo el cuerpo calloso, vermis cerebelar, ganglios basales, hipocampo, bulbo olfatorio y la corteza cerebral. También frecuente reducción desproporcionada del tamaño de los ganglios basales y menos orden en el tálamo y putamen. Además de todo lo anterior en autopsias de niños con FAS son visibles: microcefalia, hidrocefalia, disgenesia cerebral y heterotropías neurogliales^{4,17,18,19,20}.

En niños con FAS el cerebro es especialmente afectado (Fig. 1) pues puede ser dañado en cualquier momento por su desarrollo durante todo el embarazo^{3,6}. Otra anomalía que se ha visto es la agenesia del cuerpo calloso que sin ser común, ocurre con más frecuencia (~6%) que en la población general (0,1%) pudiendo ser la causa más común de agenesia del cuerpo calloso⁴ (Fig. 2). Además se ha visto daño en el cerebelo, en especial en las células granulares y de Purkinje, con reducción substancial de su número (Fig. 3).

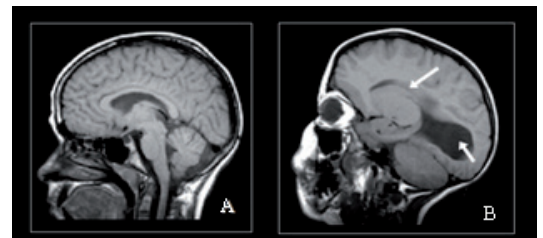


Figura 2: A: Cerebro control. B: Cerebro de niña que tuvo exposición prenatal al alcohol. Tiene agenesia del cuerpo calloso y la gran zona oscura en la parte posterior del cerebro es en esencia un espacio vacío. Fuente: Modificado de Riley E: Síndrome Alcohólico Fetal, y Efectos del Alcohol⁴

Costo económico

En la mayoría de los casos, los costos para la sociedad de los individuos afectados por el alcohol son muy altos. El estimado más reciente del Instituto Nacional sobre el Abuso de Alcohol y Alcoholismo en Estados Unidos indica que el FAS le cuesta a ese país más de 4 billones de dólares anuales entre gastos directos (sistema de salud, social, de justicia) y costos indirectos (mortalidad, morbilidad, discapacidad, encarcelamiento). Por esta razón si una intervención tiene un costo inferior a 850 000 dólares por caso evitado sería considerado “rentable en general”. Por otro lado el costo de por vida para cada niño con trastorno del espectro alcohólico fetal sería de 2 millones de dólares o más³.

MECANISMOS POSTULADOS PARA LOS EFECTOS DEL ALCOHOL

Se han postulado varios mecanismos mediante los cuales el alcohol podría causar daños. Parece alterar el metabolismo del cerebro permanentemente en múltiples áreas⁶. Afectación de la adhesión, migración y comunicación celular.

Cambios en la fluidez de las membranas celulares.

Cambios en los niveles de calcio intracelular lo que modificaría numerosas cascadas de señalización⁸.

Alteración de la proliferación y diferenciación básica en lugar de iniciar la muerte celular en sí (células progenitoras neuronales fueron resistentes a la apoptosis, pero sensibles a alteraciones en la expresión de moléculas de adhesión celular)²¹.

Se permite la supervivencia de células que normalmente deberían eliminarse²².

Mayor producción de radicales libres, el estrés oxidativo causa apoptosis.

Afecta a receptores de glutamato y a casi todos los neurotransmisores y neuromoduladores (especialmente poliaminas importantes en el desarrollo, la plasticidad, el aprendizaje y la memoria)²³.

Afecta más a neuroglías que a neuronas, en particular a oligodendrocitos que son los productores de mielina en el SNC, por tanto la materia blanca es más afectada que la gris^{6,17}.

Modelos animales y alcohol prenatal

Importantes contribuciones a la comprensión de los efectos de la exposición al alcohol durante el embarazo provienen de estudios en modelos animales, estos son importantes por la magnitud de la concordancia entre los modelos animales y los humanos (Fig. 5). Además son importantes porque: muchos estudios no se podrían hacer en humanos, los factores de confusión se pueden controlar, nos ayudan a com-

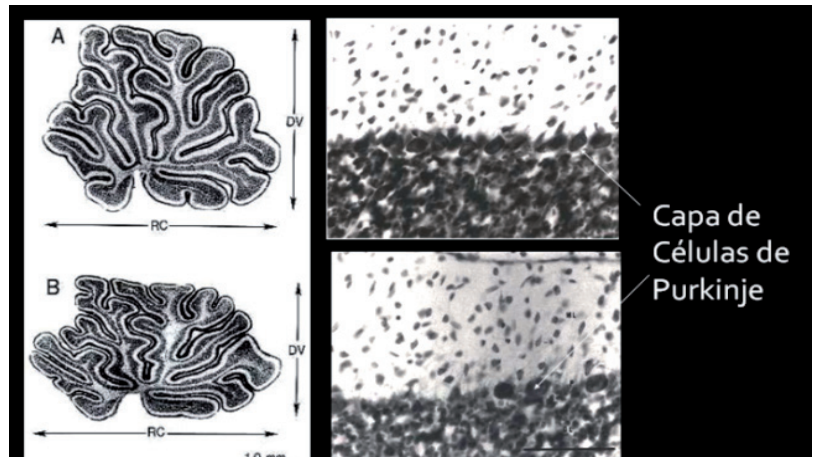


Figura 3: A la derecha, arriba, un sujeto control. Abajo hay un animal con exposición prenatal al alcohol, nótese la reducción del número de células de Purkinje. Fuente: Riley E: Síndrome Alcohólico Fetal, y Efectos del Alcohol⁴

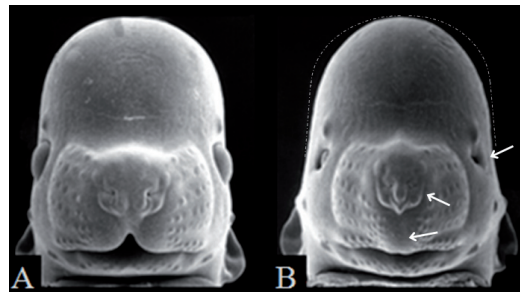


Figura 4: A: Ratón control. B: Ratón con exposición prenatal al alcohol que comparte las características típicas craneofaciales del síndrome alcohólico fetal (flechas), nótese también la microcefalia. Fuente: Riley E: Síndrome Alcohólico Fetal, y Efectos del Alcohol⁴

prender de qué manera el alcohol causa daño, podemos evaluar los resultados fisiológicos y la disponibilidad de sujetos para investigar es mucho mayor^{11,24}.

FACTORES DE RIESGO

Numerosos factores pueden aumentar el riesgo de sufrir los efectos por exposición prenatal al alcohol:

- 1) Beber gran cantidad en poco tiempo es más dañino que la exposición crónica a bajas cantidades^{4,24}.
- 2) El momento del desarrollo en que se produce la exposición al alcohol.
- 3) Factores genéticos (tres alelos de alcohol deshidrogenasa [ADH2] dan diferentes niveles de esta)⁶.
- 4) Nutricionales, la paridad de la madre y las interacciones sinérgicas con otras drogas⁴.
- 5) La mediana de reconocimiento del embarazo es de 31 días (mujeres podrían consumir alcohol sin saber que están embarazadas)^{4,11}.
- 6) La pobreza está fuertemente asociada al consumo de alcohol antes y durante el embarazo⁶.
- 7) Beber en el embarazo aun no es reconocido como un riesgo en países de Europa y el Mediterráneo.
- 8) Sólo el 24% de los libros obstétricos desde 1990