

# SINDROME FETAL DE INFLUENCIA ALCOHOLICA

*Myriam Puig Abulí*<sup>1</sup>

**RESUMEN:** La asociación entre ingestión de alcohol durante el embarazo y las alteraciones malformativas de la descendencia ha sido sospechada desde tiempos inmemorables pero no fue sino hasta 1973 cuando se definió claramente que el etilismo materno produce un amplio espectro de anormalidades que incluye disfunción del sistema nervioso central (defectos del tubo neural, retardo mental, alteraciones de conducta, problemas de aprendizaje), retraso de crecimiento pre y postnatal, facies típica (microcefalia, estrabismo, microftalmia y fisuras palpebrales cortas, philtrum poco desarrollado, labio superior fino) y malformaciones diversas (genito-urinarias, cardíacas, músculo-esqueléticas). Su frecuencia es entre 0.42 a 2 por mil nacidos vivos, pero en madres alcohólicas crónicas puede ser entre 30 y 50%. La época más peligrosa para la exposición es durante el período periconcepcional y el primer mes de embarazo, pero pueden verse efectos durante todo el embarazo. El riesgo está en relación al nivel de alcohol y no se ha establecido aún ningún nivel seguro de consumo de alcohol. El pronóstico es directamente proporcional al grado de afectación y al nivel de consumo materno. No existe ninguna forma de tratamiento específico salvo la prevención. Es necesario educar a la población sobre los efectos nocivos del consumo de alcohol durante la gestación.

**PALABRAS CLAVES:** Síndrome de Alcohol-Fetal, Embriopatías, Alcohol, Feto.

## Introducción

El etilismo materno durante la gestación produce un cuadro dismórfico fácilmente identificable, que puede ser una de las causas teratógenicas más importantes en el mundo occidental, y que se ha denominado Síndrome de Alcohol Fetal (S.A.F.) (1, 2). Representa la tercera causa reconocible de deficiencia mental (3) y algunos autores han estimado que hasta 5% de todas las anomalías congénitas anatómicas pueden atribuirse a la exposición prenatal al alcohol (4).

## Evolución histórica

Esta asociación entre ingestión de alcohol durante el embarazo por parte de los padres y las alteraciones malformativas de la descendencia ha sido sospechada desde tiempos inmemoriales: En el antiguo testamento, a la futura madre de

Sansón se le apareció un ángel diciéndole: "Vas a concebir y darás a luz un hijo. Y ahora, ten cuidado, no bebas vino ni bebida embriagante, ni comas nada impuro..." (Jueces, 13,7). También en la antigua mitología griega se decía que el deforme Hefestos (Vulcano para los romanos), herrero de los dioses, era un ejemplo de esta relación entre la ingestión de alcohol por parte de los padres y las malformaciones de la descendencia (5). En Cartago y Esparta existieron leyes que prohibían el uso de alcohol a parejas recién casadas, para prevenir la concepción durante la intoxicación alcohólica. En los últimos 250 años se han reportado muchas observaciones de esta relación, en especial durante la "Epidemia de Ginebra" en la Inglaterra de los años 1720 a 1750; de esta época vienen las primeras observaciones del síndrome de alcohol fetal desde la antigüedad clásica; incluso en los famosos artículos, los "Pickwick Papers", Charles Dickens (1836), hacía referencia a una mujer alcohólica con un hijo deforme y de modo irónico hablaba de Betsy Martín como "una viuda, un hijo y un ojo" (6).

<sup>1</sup> Médico Pediatra

En 1899 Sullivan, médico de la prisión de Liverpool, publicó un estudio sobre 600 hijos de 120 madres alcohólicas y observó tasas más elevadas de mortinatos y mortalidad en niños menores de 2 años de vida. No encontró correlación con los hábitos alcohólicos de los padres y relacionó los defectos y la muerte infantil con la concepción durante la intoxicación. Describió además que la abstinencia forzada de alcohol durante el embarazo, debida en muchos casos a que las mujeres estaban en prisión, hacía que estas tuvieran niños normales, aún cuando anteriormente habían tenido embarazos "alcohólicos" con niños malformados. En un estudio ingenioso publicado en 1901, Bezzola revisó las historias de nacimientos en Suiza entre los años 1880 y 1890 y encontró un aumento en el nacimiento de subnormales, nueve meses después de los festivales de vino, existiendo también en esos meses una baja de los nacimientos normales (6).

A partir de 1919, cuando comienza la ley seca americana, se produce una disminución de artículos sobre este tema en la literatura médica tanto de Estados Unidos como de Europa. Hacia 1942, la opinión de que el alcohol era perjudicial para la descendencia estaban controvertidas, se atribuían las alteraciones observadas en hijos de alcohólicos a deficiencias nutricionales y al mal ambiente familiar en el que crecían estos niños (6).

Estas creencias motivaron posiblemente el retraso en la descripción del síndrome. Sin embargo poco a poco fueron apareciendo artículos que volvían a las teorías primarias.

En 1968, Lemoine (7) publicó en una revista médica francesa poco conocida, un trabajo con 127 pacientes, hijos de madres alcohólicas, en el que describía las características morfológicas de este síndrome, incluyendo el peso bajo al nacer, el retraso de talla, de crecimiento y desarrollo, así como las anomalías cardiovasculares y craneofaciales.

En 1970, Ulleland (8) asoció el alcoholismo materno con 41% de los niños de bajo peso al nacimiento para su edad gestacional.

En 1973, Jones, Smith, Ulleland y Streissguth (9) redescubrieron el síndrome y publicaron sus 8 casos en la revista *Lancet* con lo que su difusión fue mayor; el resumen del trabajo era el siguiente: "Ocho niños no relacionados, de tres grupos étnicos diferentes, todos nacidos de ma-

dres alcohólicas crónicas, presentan un patrón similar de defectos craneofaciales, cardiovasculares y de miembros asociados con deficiencia de crecimiento de comienzo prenatal y retraso de desarrollo. Esta parece ser la primera asociación reportada entre alcoholismo materno y morfogénesis aberrante en la descendencia". Sus hallazgos completaban un ciclo histórico. El olvido de la era de prohibición y el escepticismo de la década de los 40 quedaban atrás. Tres meses después, Jones y Smith publicaron tres nuevos casos y utilizaron el término "Síndrome de Alcohol Fetal (1).

Estas observaciones despertaron un interés mundial, ya que es bien sabido que el etilismo es la toxicomanía más frecuente en nuestra sociedad. En Venezuela el consumo de alcohol anual per capita es de aproximadamente 70 litros, siendo por esto el primer consumidor de alcohol en América Latina (10). No se conoce con exactitud la proporción de consumo en mujeres, por lo general, estas tienden a permanecer más en el anonimato que los varones, aunque esto ha variado en los últimos años (11) y por eso es importante indagar siempre los antecedentes etílicos de la madre, sobre todo el consumo de alcohol durante el período periconcepcional y primeros meses del embarazo.

#### *Frecuencia*

No se conoce con exactitud, se ha calculado en ciertas zonas entre 0.42 y 2 casos por 1.000 nacidos vivos (más o menos como el síndrome de Down), con una frecuencia de expresiones parciales de 3 a 5 mil nacidos (1, 3, 12, 13). Cuando se trata de madres alcohólicas, Jones encontró una mortalidad perinatal del 17% y entre los que sobrevivieron, el 44% eran deficientes mentales ( $CI \leq 80$ ), mientras que 32% tenían suficientes estigmas físicos como para ser incluidos dentro del SAF (14). En madres alcohólicas el riesgo de problemas serios en el feto en desarrollo es entre 30 y 50% (3).

#### *Etiopatogenia*

El momento crucial para su efecto teratogénico parece ser durante el primer mes de gestación aunque pueden verse efectos distintos en otras épocas del embarazo (4).

Los mecanismos de toxicidad del alcohol en el feto son aún desconocidos. Parecen estar en

relación con el nivel de alcohol en la sangre ya que atraviesa libremente la barrera placentaria y alcanza en el feto concentraciones iguales a las de la madre. El etanol y sus metabolitos (acetaldehído) pueden actuar alterando directamente el metabolismo embrionario fetal (15-19) ya que tanto uno como el otro pueden afectar la síntesis proteica y la de ácidos nucleicos (20). Otros han postulado que el efecto del etanol sería una consecuencia del estado de malnutrición materna que afectaría a su vez al feto (15-18,21). También se ha dicho que el etanol o sus metabolitos podrían actuar obstaculizando el metabolismo de nutrientes específicos que fueron necesarios para el desarrollo fetal (22, 23), como es el caso de los oligoelementos entre ellos del zinc (24, 25). Finalmente el alcohol podría actuar produciendo aniones de oxígeno y otros radicales libres capaces de producir mutaciones en el DNA, de inactivar proteínas o de aumentar la peroxidación lipídica que afecta las membranas celulares (26).

#### *Influencia de una simple exposición o del abuso crónico*

Durante el desarrollo fetal, el efecto de la exposición aguda única, o por breves períodos, da lugar a un amplio espectro de manifestaciones, desde la muerte fetal, hasta efectos teratogénicos en cerebro, ojos, corazón y extremidades que han sido principalmente demostrados en animales (5). Sin embargo, casi todos los pacientes con el SAF típico nacen de madres alcohólicas crónicas que ingieren alcohol diariamente o en grandes cantidades de un modo intermitente. La evidencia sugiere que el consumo crónico de 90 cc de alcohol absoluto (6 bebidas\*) \*[Una bebida = 23 cc alcohol o aproximadamente 360 cc de cerveza; 100 cc de vino; 45 cc de ginebra, whisky, cognac, ron etc.] constituye el mayor riesgo para el feto (2). Con niveles de ingesta menores (30 a 60 cc) la incidencia es menor pero sí se ven efectos, a veces parciales, somáticos o sólo intelectuales. *No se ha establecido aún ningún nivel "seguro" de consumo de alcohol.* Incluso niveles de ingesta menores de 30 cc de alcohol absoluto por día pueden tener efectos leves que sólo pueden hacerse obvios cuando el niño llegue a la escuela (2, 11, 15, 21, 27-30).

#### *Clínica*

Las anormalidades debidas al efecto teratogénico del alcohol se pueden agrupar en cuatro categorías:

1. Disfunción del Sistema Nervioso Central
2. Retraso del crecimiento
3. Facies dismórfica característica
4. Malformaciones variables

#### *1. Disfunción del Sistema Nervioso Central*

El retraso mental es uno de los problemas más importantes que se asocian a la teratogenicidad del alcohol. Casi el 90% de los pacientes estudiados se encuentran por debajo del percentil 3 del coeficiente intelectual promedio para su edad. Hay asociación a malformaciones anatómicas cerebrales, sobre todo en relación a falta o interrupción de la migración neuronal (2, 3, 12, 16, 19).

En el 80% de los casos se observa una microcefalia, no sólo con respecto a edad cronológica sino también con la edad talla (2), generalmente es de aparición prenatal y refleja un crecimiento cerebral deficiente.

Se han encontrado pacientes con mielomeningocele y experimentalmente se producen con frecuencia defectos del tubo neural en los animales de laboratorio sometidos a etilismo crónico.

Funcionalmente, el 70% de pacientes con SAF presentan disfunción motora para movimientos finos. Los recién nacidos son irritables, tremulosos, con reflejo de succión débil e hiperacusia, algunos han descrito estas anormalidades como un síndrome de privación por el alcohol (2, 3).

En niños mayores se han observado trastornos de aprendizaje y con cierta frecuencia cuadros de hiperactividad.

#### *2. Retraso de crecimiento*

La mayoría presentan un déficit de crecimiento manifiesto al nacimiento, tanto de peso como de talla (más del 80% están por debajo del percentil 3). Por lo general, hay poca recuperación de peso postnatal y la mayoría se mantiene siempre por debajo de dos desviaciones standard del promedio para su edad (2, 3, 7, 12). Los pliegues cutáneos se encuentran por debajo del tercer percentil (2, 29).

#### *3. Facies dismórfica característica*

Más que la deficiencia mental o el retraso de crecimiento es la facies peculiar la que va a agrupar a estos pacientes en una misma entidad clínica. Vista en general, la cara del SAF es tan

típica como la del síndrome de Down y se puede sospechar ya desde el período neonatal (2, 3, 12, 29) (Figura 1 y 2).

*Nivel ocular:* El crecimiento del ojo, como el de todo el sistema nervioso, se afecta y puede llegarse a ver una microftalmía. Lo típico es observar fisuras parpebrales cortas. Con frecuencia presentan estrabismo, ptosis y epicantus. Y más raramente miopía y blefarofimosis.

*Nivel nasal:* Naríz en forma de silla de montar, corta, con puente ancho y orificios evertidos.

*Nivel bucal:* Hipoplasia del labio superior con vermilion fino, filtrum hipoplásico, comisuras caídas, paladar ojival, ocasionalmente fisura palatina y labio leporino. La mandíbula es pequeña



Figura N° 1.—Varón de 10 años de edad que consultó por retraso en el desarrollo somático y psicomotor. Madre alcohólica, fallecida por cirrosis hepática. Recién nacido a término pequeño para edad gestacional (peso 2.000 g). Peso y talla al ingreso: por debajo del percentil 3. En la foto pueden observarse: Fisuras parpebrales cortas. Hipertelorismo. Naríz con puente ancho. Hipoplasia del labio superior con vermilion fino, filtrum hipoplásico.



Figura N° 2.—Varón de 4 años de edad que ingresó para intervención por estrabismo convergente. Peso, Talla y Perímetro cefálico al ingreso por debajo del percentil 3. Retraso psicomotor (edad de desarrollo 2 años y 9 meses). Presentó hidronefrosis izquierda. En la foto se observan los rasgos faciales: Estrabismo, epicanthus bilateral, fisuras parpebrales cortas, nariz con puente ancho, boca pequeña en forma de acento circunflejo con labio superior con vermilion fino, microretrognatia.

al nacer y esta micrognatia relativa a veces persiste, aunque en otros ocurre lo contrario. Mala oclusión dentaria.

*Nivel auricular:* La rotación posterior del helix es frecuente con alteraciones diversas del pabellón.

Esta exhaustiva descripción no implica, por supuesto, que se den todas estas malformaciones al mismo tiempo. Esto dependerá de la mayor o menor penetración clínica.

#### 4. Malformaciones variables

*Anomalías de piel y articulaciones:* Limitación articular, hirsutismo frontal, nevus cutáneos, hipoplasia ungueal, surcos palmares aberrantes.

*Anomalías óseas:* Escoliosis, espina bífida, polidactilia, pectus excavatum o carinatum, xifoideas corto, displasia de caderas.

*Anomalías musculares.* Hernias. Diastasis de rectos. Contracturas en flexión.

*Anomalías cardiorrespiratorias:* Cardiopatías congénitas, principalmente defectos septales. Obstrucción de la vía aérea superior (31).

*Anomalías genitourinarias:* Malformaciones renales: hidronefrosis, ectopia, hipoplasia. Hipoplasia genital, hipospadias, criptorquidia. Para algunos autores son las más susceptibles al efecto de niveles moderados de consumo de alcohol y se ha encontrado una relación entre los niveles de consumo y la aparición de anomalías genitourinarias (28).

### *Diagnóstico*

Ninguna de las alteraciones del SAF es patognomónica, no obstante, el fenotipo (hipomentalia, retraso de crecimiento, dismorfia facial) asociado a unos antecedentes de alcoholismo materno nos facilita su identificación.

En cuanto al diagnóstico prenatal se ha encontrado que de niveles bajos de alfa-fetoproteína y beta-1-glicoproteína específica del embarazo en alcohólicas crónicas podrían predecir el riesgo de SAF en aproximadamente la mitad de los casos (32).

### *Diagnóstico diferencial*

Se puede hacer con múltiples síndromes que cursan con dismorfias craneofaciales similares: Cornelia de Lange, Dubowitz, Edwards, Appert, Noonan. Un diagnóstico incorrecto y su confusión con otros síndromes puede llevar a un informe genético inapropiado acerca de las posibilidades de futuros niños malformados. De hacerse un diagnóstico correcto, el alcoholismo materno podría controlarse en caso de futuros embarazos (2).

### *Pronóstico*

Dependerá del grado de afectación pues cuanto más grave es el patrón malformativo inicial mayores alteraciones dismórficas y psicológicas se observan en etapas posteriores (3). En 1985 Streisguth (33) publicó una evaluación del seguimiento de los 11 primeros niños publicados por su grupo en 1973. Uno se perdió al seguimiento y dos habían muerto, uno durante el período neonatal después de episodios de apnea y el otro por ahogamiento a la edad de 3½ años. De los 8 restantes todos presentaban retraso mental y de crecimiento y dismorfias faciales. Como hallazgos médicos significativos presentaban mala alineación y malaoclusión dentaria, otitis media crónica con pérdida auditiva por disfunción tubárica, esotropía y/o miopía con hipoplasia del nervio óptico en dos casos. En cuanto al coeficiente mental: 4 pacientes presentaban inteligencia limítrofe y cuatro presentaban retraso profundo. Por otra parte, tres de las cuatro madres de los niños más gravemente afectados murieron de causas alcohólicas dentro de los 6 años del nacimiento de los niños lo que indica que la gravedad del alcoholismo materno es también un factor importante al evaluar el pronóstico del SAF (3,33).

### *Tratamiento*

Según el grado de gravedad ya que es un tratamiento fundamentalmente sintomático de los problemas que pueden presentarse. Siendo como en todo, la mejor forma de tratamiento la:

### *Prevención*

Información, el mejor conocimiento del síndrome llevará a estrategias más efectivas para la prevención. Las campañas de divulgación de las influencias nefastas del alcohol en la descendencia deberán comenzar por los profesionales del área de la medicina, maestros y sobre todo a través de los medios de comunicación social, para llegar así a la población general.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Jones K.L., Smith D.W.: Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet*, 2: 999, 1973.
2. Puig M. Arce A., De Juana R., Leandro S.V. y Villa I.: Síndrome de Alcohol Fetal. *Rev. Univ. Navarra* 23. 3: 198-208, 1979.
3. Jones K.L.: Fetal Alcohol Syndrome. *Pediatrics in Review*, 8 (4) 122-6, 1986.
4. Ernhart C.B.; Sokol R.J.; Martier S.; Moron P.; Nadler D.; Ager J.W. y Wolf A.: Alcohol teratogenically in the human: A detailed assessment of specificity, critical period, and threshold. *Am. J. Obstet Gynecol*, 156: 33-9, 1987.
5. Hinkers H.J.: The influence of alcohol on the fetus. *J. Perinat Med.* 6: 3, 1978.
6. Warner R.H.; Rosett H.L.: The effects of drinking on offspring. *J. Stud Ale* 36: 1395, 1975.
7. Lemoine P.; Harousseau H.; Borteyru I.P.; Menuel S.C.: Les enfants des parents alcooliques. Anomalies observées a propos de 127 cas. *Quest medical*, 25: 476, 1968.
8. Ulleland C.N.; Wennberg R.P.; Igo R.P.; Smith N.J.: The offspring of alcoholic mothers. *Pediatr Res*, 4: 474, 1970.
9. Jones K.L.; Smith D.W.; Ulleland C.N.; Streissguth A.P.: Pattern of malformation in the offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet*, 1: 1267, 1973.
10. División Estadísticas. Dirección Renta Interna. Ministerio de Hacienda. República de Venezuela, 1986.
11. O'Connor M.J.; Brill N.J.; Sigman M.: Alcohol Use in Primiparous Women Older Than 30 years of Age: Relation to Infant Development. *Pediatrics*, 78: 444-50, 1986.
12. Clarren S.K.; Smith D.W.: "The Fetal Alcohol Syndrome". *N. Engl J. Med.* 298: 1063, 1978.
13. Olegard R.; Sabel K.G.; Aronson M.: Effects on the Child of Alcohol Abuse during Pregnancy. *Acta Paediatr Scand (suppl. 275)*: 112-121, 1979.
14. Jones K.L.; Smith D.W. Streissguth A.P.; Myranthopoulos N.C.: Outcome on offspring of chronic alcoholic women. *Lancet* 4; 1: 1076, 1974.
15. Hanson J.W.; Streissguth J.W.; Smith D.W.: The effects of moderate alcohol consumption during pregnancy on fetal growth and morphogenesis. *J. Pediatr*, 92: 457, 1978.
16. Clarren S.K.; Alvord E.C.; Sumi S.M.; Streissguth A.P.; Smith D.W.: Brain malformations related to prenatal exposure to ethanol. *J Pediatr*, 92: 64, 1978.
17. Kumar S.P.: Fetal alcohol syndrome. Mechanisms of teratogenesis. *Ann Clin Lab Sci* 12: 254, 1987.
18. Abel E.L.: Consumption of ethanol during pregnancy: A review of effects on growth and development of offspring. *Human Biology*, 54: 421, 1982.
19. West L.J.; Maxwell D.S.; Noble E.P.; Solomon D.H.: Alcoholism. *Ann Intern Med.*, 100: 405-415, 1984.
20. Dreosti I.E.; Ballard J.; Belling B.; Record I.R.; Manuel S.J.; Hetzel B.S.: The effect of ethanol and acetaldehyde on DNA synthesis in growing cells and on fetal development in the rat. *Alcoholism* 5: 357, 1981.
21. Rosett H.L.; Weiner L.; Lee A.; Zuckerman B.; Dooling E.; Oppenheimer E.: Patterns of alcohol consumption and fetal development. *Obstet Gynecol* 61: 539, 1983.
22. Fisher S.E.; Atkinson M.; Holzman F.; David R.; Van Thiel D.H.: Selective Fetal Malnutrition: New Concept in the fetal Alcohol Syndrome. *Pediatr Res*. 15: 533, 1981.
23. Fisher S.E.; Inselman L.S.; Duffy L.; Atkinson M.; Spencer H.; Chang B.: Ethanol and Fetal Nutrition. Effect of Chronic Ethanol Exposure on Rat Placental Growth and Membrane-Associated Folic Acid Receptor Binding Activity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 4 (4): 645, 1985.
24. Villa Elizaga I.; Puig Abulí M.; Pérez Afonso F.: Interacción del déficit de Zinc con alcoholismo agudo y/o crónico en ratas Wistar. En el Libro de la III Reunión Científica del Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social. Valencia-España, p. 22, 1984.
25. Flynn A.; Marties S.S.; Sokol R.J.; Miller S.I.; Golden N.L.; Villano B.C.: Zinc Status of Pregnant Alcoholic Women: A Determinant of Fetal Outcome. *Lancet* 1: 572, 1981.
26. Keen C.L.; Tamura T.; Lonnerdal B.; Hurley Ls; Halsted C.H.: Effect of Chronic Ethanol feeding on the activity of superoxide dismutase in monkeys. *Am J. Clin Nutr* 35: 836, 1982.
27. O'Connor M.J.; Brill N.J.; Sigman M.: Alcohol Use in Primiparous Women Older Than 30 years of Age: Relation to Infant Development. *Pediatrics* 78: 444-50, 1986.
28. Mills J.L.; Graubard B.I.: Is Moderate Drinking During Pregnancy associated With an Increased Risk for Malformations? *Pediatrics* 80: 309-314, 1987.
29. Graham J.M.; Hanson J.W.; Darby B.L.; Barr H. M.; Streissguth A.P.: Independent Dysmorphology Evaluations at Birth and 4 Years of Age for Children Exposed to Varying Amounts of Alcohol in Utero. *Pediatrics* 81: 772-778, 1988.

30. Smithells R.W.; Smith I.J.: Alcohol and the Fetus. Arch Dis Child 59: 1113-4, 1984.
31. Usowicz A.G.; Golabi M.; Curry C.: Upper airway obstruction in Infants with Fetal Alcohol Syndrome. Am J. Dis Child 140: 1039-41, 1986.
32. Halmesmaki E.; Autti I.; Granstrom; Heikinheimo M.; Raivio K.O.; Ylikorkala O.: Alfa-Fetoprotein, Human Placental Lactogen, and Pregnancy-Specific B 1-Glycoprotein in pregnant Women who drink: Relation to Fetal Alcohol Syndrome. Am J Obstet Ginecol 155: 598-601, 1986.
33. Streissguth A.P.; Clarren S.K. y Jones K.L.: Natural History of the Fetal Alcohol Syndrome: A 10 year Follow-up of Eleven Patients. Lancet 2: 85-91, 1985.