

28



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

CARACTERISTICAS RELEVANTES DE
PUBLICACIONES CIENTIFICAS SOBRE
EL SINDROME DEL FETO
ALCOHOLIZADO. DURANTE EL
PERIODO DE 1993 - 1998

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:

LOURDES CALDERON BONI

278572

ASESOR: DR. LUIS ALBERTO GAITAN CEPEDA



CIUDAD UNIVERSITARIA

MAYO DEL 2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

Capítulo 1

| | |
|--|----|
| I. Introducción | 4 |
| I.1 Antecedentes Históricos | 4 |
| I.2 Aspectos Epidemiológicos | 6 |
| I.3 Factores Sociales y Socioeconómicos | 9 |
| I.4 Características Clínicas | 11 |
| Falta de desarrollo Intra y Extra Uterino | 11 |
| Disfunción del Sistema Nervioso Central | 12 |
| Anomalías en órganos y articulaciones incluyendo alteraciones craneofaciales | 14 |

CAPITULO II

| | |
|-------------------------------|----|
| II Planteamiento del Problema | 16 |
|-------------------------------|----|

CAPITULO III

| | |
|-------------------|----|
| III Justificación | 16 |
|-------------------|----|

CAPITULO IV

| | |
|--------------|----|
| IV Hipótesis | 17 |
|--------------|----|

CAPITULO V

| | |
|---------------------------|----|
| V Objetivos | 18 |
| V.1 Objetivo General | 18 |
| V.2 Objetivos Específicos | 18 |

CAPITULO VI

| | |
|---|----|
| VI Material y Métodos | 19 |
| VI.1 Método de Registro | 19 |
| VI.2 Análisis Estadísticos de los datos | 20 |

CAPITULO VII

| | |
|--------------------------------|----|
| VII Resultados | 21 |
| VII.1 Resultados Cuantitativos | 21 |
| Humanos | 22 |
| Animales | 27 |
| VII.2 Resultados Cualitativos | 32 |
| Humanos | 32 |
| Animales | 35 |

CAPITULO VIII

VIII. Discusión

40

BIBLIOGRAFÍAS

46

I. INTRODUCCIÓN

I.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Existen antecedentes de los daños que puede provocar el alcohol desde la antigüedad en pasajes bíblicos, como en la historia de Sansón, en donde cuenta la historia que un ángel se le apareció a su madre avisándole de su embarazo y especificándole que no podía consumir bebidas fuertes ni vino, así como tampoco comer alimentos sucios. Podemos encontrar otros pasajes en donde indican que el alcohol causa defectos en el nacimiento, como el de los nazaritas los cuales enlistan sus 2 principales injurias que son: beber alcohol y cortarse el cabello durante el embarazo. Este anuncio de prohibir bebidas alcohólicas no son los únicos ya que a las madres de Isaac e Ismael, Juan el Bautista y Jesús de Nazaret, se les aparecieron a cada una ángeles que les recomendaban no consumir bebidas fuertes ni vino durante el embarazo para tener hijos sanos y fuertes (1).

El Síndrome del Feto Alcoholizado, es una dismorfología, que se asocia a la ingesta de bebidas alcohólicas durante el embarazo; caracterizada por alteraciones craneofaciales, peso bajo intra y extrauterino y retardo mental (2).

Hasta hace cerca de 20 años el peligro del consumo de alcohol en mujeres embarazadas no se relacionaba con el retraso de crecimiento fetal. El primer reporte de casos de afección en fetos por consumo de alcohol en embarazadas fue en 1950

en Francia. Posteriormente en 1968 Leimone y Col. describieron la deficiencia en el desarrollo fetal, retraso mental y un inusual rango de defectos en 127 niños nacidos de madres alcohólicas (3).

En 1972 Ullelond encontró una deficiencia en el crecimiento pre y posnatal en 8 de 12 niños nacidos de madres alcohólicas. Basados en esos reportes, Jones y Smith en 1973 introdujeron el termino de "Fetal Alcohol Syndrome, FAS" (Síndrome del Feto Alcoholizado, SFA) para describir un patrón de anomalías encontrados en niños nacidos de mujeres alcohólicas. La definición de Jones y Smith fue significativa porque este Síndrome está bien delineado y clínicamente es reconocible, además de presentarse específicamente en hijos de mujeres bebedoras de alcohol durante su embarazo (4).

Durante los siguientes 5 años, más de 100 pacientes con SFA fueron reportados. La más reciente descripción fue concentrada en pacientes más afectados en donde el Síndrome era más reconocible (4).

El diagnóstico del SFA es complicado, porque el mecanismo por el cual el alcohol causa daño fetal no es del todo conocido.(5).

I.2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Se ha estimado la incidencia de SFA en el mundo occidental en 1.9 casos por 1000 nacimientos vivos y de 3.5 por 1000 para efectos fetales de alcohol, esto es con una incidencia de 36 000 infantes al año en Estados Unidos (6).

En Estados Unidos se sabe que del 86 al 87 % de mujeres en edad reproductiva beben alcohol y que cerca del 80 % de la población femenina han bebido alcohol por lo menos una vez al año (7). En México esta cantidad es de alrededor del 40 %; por otra parte, en nuestro país los grupos de edad en que se consume mayor cantidad de alcohol están entre los 14 y 34 años, existiendo aproximadamente 100 hombres alcohólicos por cada 40 mujeres alcohólicas en edad de procrear (8).

En nuestro país, estudios epidemiológicos reportan que entre la población de 18 a 65 años de edad, la frecuencia de embriaguez es de 60.4% en hombres y de 0.4% en la comunidad femenina. El 12.5% de los hombres y el 0.6% de mujeres eran dependientes al alcohol; sin embargo estas cifras no se pueden determinar como exactas, debido a que la población femenina es educada para rechazar al ofrecimiento de una copa, y por ello cuando se les pregunta si es consumidora de alcohol, se enfrenta al tabú y a las expectativas sociales que existen a su alrededor, y es por esto que niega el hecho (9).

Asimismo, se estima que en México, el consumo de alcohol per capita en el año de 1989 fue de 66 litros para la población en general, y de 4.7 litros para adolescentes, asociándose este hecho al consumo de tabaco (10).

Para poder tener un punto de vista epidemiológico más veraz al respecto forzosamente se tiene que considerar que los grupos de menor prevalencia de FAS, presentan características raciales orofaciales que pueden ser factores predisponentes sobre el diagnóstico del SFA. Por ejemplo: Un grado moderado de hipoplasia en el tercio medio de la cara es una característica de muchos grupos de nativos americanos y esto se debe tomar en cuenta cuando se examinan los niños de esas comunidades. Algo similar pasa con los niños negros, ya que su borde del labio superior es similar al de los niños con SFA. Además la estatura de los nórdicos y centro africanos puede compensar la corta estatura de niños con SFA. Por todas estas características es importante hacer estudios exhaustivos para el correcto diagnóstico del Síndrome del Feto Alcoholizado (6).

En Estados Unidos, los datos epidemiológicos sugieren que el rango de SFA tiende a ser más alto en negros e indios que en blancos de nivel socioeconómico similar y área de residencia (2). Reportes recopilados por el Centro de Prevención y Control de enfermedades sugieren que 4.6 millones de nacimientos en aproximadamente 1200 hospitales de Estados Unidos, muestran significativa diferencia entre los grupos raciales (11).

En otro estudio epidemiológico (mayo, 1983) únicamente un tercio de bebés nacidos de madres alcohólicas mostraron SFA, el otro tercio se clasificó como normal, y el último tercio no se clasificó como SFA, pero mostraron déficit mental (12).

En la comunidad de San Mateo Capulhuac, México, se encontró que el 30% de mujeres embarazadas y en etapa de lactancia, consumen arriba de 2 litros de pulque por día, un 3% de bebidas alcohólicas se fabrican del fermento del jugo del agave . En muchas áreas rurales del Centro de México, el pulque es usualmente consumido junto a las carnes formando parte de la dieta normal desde la niñez temprana. Las mujeres beben pulque especialmente durante el embarazo y la lactancia, porque creen que se aumenta la producción de leche y provee de energía adicional en kilocalorías (13).

I.3 FACTORES SOCIALES Y SOCIOECONÓMICOS

En varios estudios de Abel y Sokol entre 1987 (11) y 1991 (14), han presentado estimaciones del costo económico en Estados Unidos de América acerca del SFA. Estos autores en 1987, estimaron un costo de \$321 millones de USD basados en el 1.9 niños con SFA por 1000 nacidos vivos. En 1991 Abel y Sokol dicen que el costo es menor de 75 millones de USD, esto es basados en un rango de 0.33 niños con SFA por cada 1000 niños nacidos vivos, la incidencia fue baja debido a que no se consideraron estudios retrospectivos de indios y otros grupos raciales que incidían en elevar el rango (14 y 15).

Harwood y Napolitano (1985), usando la incidencia de 1, 1.6 y 5 niños con SFA por cada 1000 niños nacidos vivos, su estimación económica fue de 1.95 a 9.69 mil millones de dólares.(16).

Todos los estudios incluyeron el costo del cuidado para niños con SFA que tenían bajo peso, cirugías de labio y paladar hendido, alteraciones cardíacas, defectos audiológicos entre otros daños (17).

El costo para el cuidado de SFA con retraso mental de moderado a severo, fue estimado en 321 millones de USD.

Rice y Col. (17) usa la incidencia de Abel y Sokol, y estudió el costo para los padres en un niño con SFA mayor de 21 años; el costo fue el 80% de 1.61 miles de millones de dólares y el 20% restante es el costo del cuidado de gente con SFA relacionado con retraso mental (17 y 18).

Para conducir las estimaciones del total del costo de un solo caso de SFA, es de más ayuda estimar el costo anual de todos los casos de FAS en Estados Unidos.

Harwood y Napolitano estimaron el costo de vida para un paciente con SFA que viva 68 años relacionado con un niño normal nacidos en 1980, y calcularon \$596,000 USD por cada niño con SFA, donde el 68 % representa gastos directos para el tratamiento y cuidados en el hogar, y el 32% restante, representa la pérdida de su productividad (16).

En general, los esfuerzos para prevenir este Síndrome producen una ganancia neta en cada caso adicional de SFA, con esto se concluye que a mayor prevención, menor gasto.

Un estimado conservador calculó que el costo asociado con SFA en Estados Unidos es de 8 321 millones de dólares, mientras que la rehabilitación del retraso mental representa el 11% del presupuesto anual de todas las instituciones de retraso mental en ese país (19).

I.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Falta de Desarrollo Intra y Extra Uterino

La característica más común del SFA es el retraso del crecimiento prenatal, característica muy importante, ya que el peso al nacimiento es un predictor de morbi-mortalidad posnatal. El promedio de peso al término para estos niños es de alrededor 2000 gr., mientras que el peso promedio de niños nacidos en Estados Unidos es de cerca de 3 300 gr. (20)

El alcohol reduce el peso natal, aún en ausencia de otros efectos observables producto del alcoholismo. En un estudio prospectivo que involucró más de 800 mujeres, se encontró que por cada onza de alcohol absoluto (aproximadamente dos bebidas consumidas por día) ingeridas en el periodo final del embarazo, se reduce el peso natal 160 gr. (20)

La exposición al alcohol puede inducir retraso de desarrollo intrauterino por uno o varios mecanismos como: efecto directo tóxico por etanol o su metabolito, el acetaldehído, hipoxia crónica, hipoglucemia fetal, incorporación disminuida de aminoácidos dentro de las proteínas fetales, interferencia con el paso de aminoácidos a través de la placenta y el papel del cinc (21).

El consumo de bebidas alcohólicas durante el embarazo no sólo afecta el crecimiento fetal por efecto directo del etanol, sino también por factores concomitantes que producen una disminución del peso materno, el alcohol disminuye la ingesta de alimento y agua (22).

Disfunción del Sistema Nervioso Central

Estas alteraciones son las que se pueden considerar más agresivas como el retraso mental, pueden existir alteraciones en el comportamiento, en la inteligencia y en el proceso de aprendizaje, lo cual se hace evidente durante el desarrollo posnatal (20).

Se observa deficiencia en el crecimiento cerebral total, alteración en el número de neuronas, desarrollo y maduración aberrante de las neuronas que sobreviven al ataque del alcohol (20). Además existe una disminución en la proliferación de las neuronas del tubo neural, siendo el problema más frecuente y mejor comprobado la mala migración neuronal, dando como resultado ectopias neuronales en toda la corteza cerebral así como en las meninges (heterotopias neurogliales leptomeningeales). Hallazgos similares: nervios y quiasma ópticos ausentes, encefalocele, displasia cerebral y cerebelar fueron identificados utilizando un modelo primate no humano. Por otra parte, se ha comprobado falta de mielinización de tractos nerviosos en el sistema nervioso periférico, lo cual fue corroborado en el nervio óptico (23).

Es evidente una relación directa entre dosis de etanol y cantidad de daño cerebral y/o neuronal, reportándose malformaciones en el cerebro medio y anterior , heterotopías y desplazamiento de edemas de malformaciones cerebrales menores como desorganización de capas corticales y células granulares dentahipocampales, disminución del crecimiento circunferencial y del área del cerebelo (24).

El mecanismo de alteración y mala migración neuronal seguida a la ingesta aguda y/o crónica de etanol no es conocida pero varias hipótesis han sido propuestas. Hallazgos en necropsias de sujetos con SFA, así como de modelos experimentales animales, han demostrado que existe un bloqueo de las síntesis de las proteínas necesarias para la integración del citoesqueleto neuronal , teniendo como consecuencia una mala maduración del neuroblasto. El etanol causa necrosis focal y daño a la vasculatura en desarrollo, pudiendo resultar en alteración de la migración neuronal. La desorganización cortical generalizada puede ocurrir como resultado de daño de fibras radiales gliales, las cuales guían la correcta migración de los neuroblastos hacia la corteza cerebral. Por lo anterior se ha concluido que el daño depende en gran medida del tiempo gestacional en que se aplique la dosis de etanol. La concentración de alcohol en sangre desempeña un papel crítico en la teratogénesis (25).

Todo lo anterior se traduce en retraso mental, deficiencia mental o inteligencia apenas limítrofe, principal característica clínica relacionada con trastornos del sistema nervioso del SFA (26).

Anomalías en Órganos y Articulaciones incluyendo Alteraciones Craneofaciales

Las alteraciones craneofaciales distintivas son los pliegues epicánticos, fisuras palpebrales cortas, puente nasal deprimido, filtrum ausente, borde del bermellón delgado, labio superior grueso, hipoplasia del tercio medio de la cara y microdoncia, estas características sugieren una conformación holoprosencefálica (26).

Se ha propuesto que los diferentes patrones de malformaciones inducidas a diferentes tiempos de exposición son producto de características cambiantes de muerte celular programada, lesiones oculares y lesiones asociadas al aparato estomatognático (23).

Las lesiones oculares son las más frecuentes, se han informado ptosis palpebral, estrabismo, arterias retinianas tortuosas, lesiones de la mácula óptica, miopía e hipoplasia del segundo par craneal (27).

Los sujetos con SFA muestran incidencia incrementada de infecciones, con disminución de su inmunocompetencia; hay disminución importante en los aspectos dependientes de las células T inmunitarias, especialmente el timo, así como un defecto funcional en la respuesta T celular a la estimulación secundaria a interleucina 2 (21).

Con respecto al desarrollo craneofacial, este síndrome se caracteriza por una hipoplasia del tercio medio de la cara con pseudoprognatismo (28). Sin embargo se ha cuestionado el que exista verdaderamente una alteración craneofacial, ya que los datos reportados por Gir y colaboradores muestran que las dimensiones de la base del cráneo son simétricamente normales, y que la prominencia frontal observada, en combinación con la longitud total corporal, produce la impresión de un tercio medio disminuido (25). Y ya que la literatura es contradictoria en relación a que existen cambios verdaderos en el crecimiento del macizo maxilofacial en sujetos expuestos a etanol in útero, se propone analizar en un modelo experimental animal, las características cefalométricas asociadas al SFA (29).

Experimentalmente, utilizando como modelo animal ratas, se ha podido producir disminución en: Longitud craneal superior, longitud del diastema maxilar, longitud maxilar, longitud palatina, anchura palatal, anchura rostral y anchura craneal superior (30).

Intraoralmente se describe paladar ojival, paladar hendido (no es común), mal arreglo de los arcos dentales, maloclusión clase III (31), maloclusión clase II con sobremordidas horizontal y vertical exageradas, hipoplasia del esmalte, dientes Hutchinson y alta incidencia en caries (32).

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los temas principalmente abordados por las revistas científicas sobre el Síndrome del Feto Alcoholizado en humanos y cuáles en animales?; ¿Cuál es el porcentaje de los artículos con resultados teratogénicos asociados con el alcohol?.

III. JUSTIFICACIÓN

Los datos anteriormente mencionados muestran que existe gran posibilidad, teórica al menos, de que en nuestro país se reúna las condiciones necesarias para la presentación del Síndrome del Feto Alcoholizado, y a pesar de no contar con datos reportados de prevalencia, es probable que el SFA se encuentre subdiagnosticado e infravalorado en su importancia y trascendencia entre nuestra población.

La información experimental acerca del rol del etanol como teratógeno ha sido ampliamente abordada, utilizando múltiples modelos animales, así como experimentales in-vitro. La divulgación de estos resultados científicos definitivamente redundará en una mejor comprensión del efecto teratogénico del etanol.

A pesar de su prevalencia y la gran posibilidad de que existan muchos más casos de SFA, en nuestro país no se le ha dado la importancia que tiene. No existen campañas de difusión alertando de las relaciones existentes entre el beber alcohol durante el embarazo y daño orgánico y tisular fetal.

No se ha alertado a la población acerca de la necesidad de considerar al etanol como teratógeno, y poner en marcha campañas de prevención. Se calcula que si se dejara de beber alcohol durante el embarazo se disminuiría hasta en un 20% la cantidad de débiles mentales mundiales.

La comparación del crecimiento de la literatura que relaciona el embarazo y el alcoholismo, nos permite valorar el crecimiento en este rubro de investigación y tener una mayor visión del conocimiento teratogénico del etanol.

En México es indispensable concientizar a la población general, así como a los dueños, directivos y trabajadores de las grandes compañías de bebidas alcohólicas, para hacerles saber sobre los efectos teratogénicos del alcohol e invitarlos a promover leyendas de alerta en sus etiquetas promocionales sobre los riesgos de beber alcohol durante el embarazo.

IV. HIPÓTESIS

Por ser un estudio descriptivo no experimental, no se requiere de hipótesis.

V. OBJETIVOS

V.1 OBJETIVO GENERAL

Describir y organizar cuantitativa y cualitativamente las publicaciones científicas que relacionen el uso del alcohol con el embarazo durante el periodo de 1993 - 1998. Esta comparación permitirá una estimación del crecimiento de artículos de alcohol relacionado con el embarazo.

V.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.- Describir la cantidad de artículos científicos relacionados con efectos teratogénicos del alcohol publicados por año.

- 2.- Determinar la cantidad de artículos científicos con resultado positivo asociados al tema.

- 3.- Describir en que órganos y/o sistemas se han reportado efectos teratogénicos atribuibles al alcoholismo materno.

- 4.- Determinar en que órganos y/o sistemas se han reportado efectos teratogénicos atribuibles al alcoholismo materno por año.

- 5.- Determinar si existen diferencias cualitativas con respecto al daño teratogénico por alcohol entre los reportes realizados en modelos experimentales animales y casos étnicos humanos.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

Se registraron todos los artículos publicados en revistas científicas indexadas, referentes al Síndrome del Feto Alcoholizado y específicamente sobre los efectos teratogénicos del etanol. Para tal fin se utilizaron bancos de información computarizada: Med-Line Compact Cambridge, Internet Pub-Med (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubMed>). El periodo de búsqueda abarca de 1993 - 1998. La estrategia de búsqueda incluyó los siguientes encabezados relacionados al alcohol: alcohol, etanol, alcoholismo, bebidas alcohólicas, FAS. Después los encabezados fueron combinados con: embarazo / fetal.

VI.1 MÉTODO DE REGISTRO

El total de artículos se agruparon por año de publicación.

Una vez agrupados se procedió a la depuración de la información eliminando los artículos no asociados a aspectos concretos de teratogénesis por etanol.

Al terminar, los artículos ya separados por año, fueron agrupados según el principal objetivo de investigación; en : cadena bioquímica o metabolito; Sistema Nervioso Central, Sistema Nervioso Periférico, Oro-Facio-Dentales, orgánicos y comportamiento.

Posteriormente se analizaron cada uno de los artículos tomando como reporte positivo cuando en sus resultados y conclusiones señalaron efectos, cambios y/o alteraciones bioquímicas, morfológicas, fisiológicas o del comportamiento de órganos blanco, directa o indirectamente asociados a la ingesta del etanol.

Para ser considerado reporte positivo se tomó en cuenta únicamente el resultado reportado, no analizándose aspectos particulares inherentes a especialistas del campo afín, ni tampoco se tomó en cuenta aspectos concretos o específicos de la discusión de cada artículo en particular.

Cuando en los resultados o conclusiones no se mencionó específicamente que existe una relación directa del etanol o sus metabolitos en lo observado, se tomó como reporte negativo.

VI.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICOS DE LOS DATOS

Se obtuvieron promedios de reportes positivos por cada una de los campos de estudio por año y se determinó la tendencia de publicaciones en los últimos años, se utilizaron pruebas para datos no paramétricos con un nivel de significancia estadística del 95% ($p < 0.05$).

VII. RESULTADOS

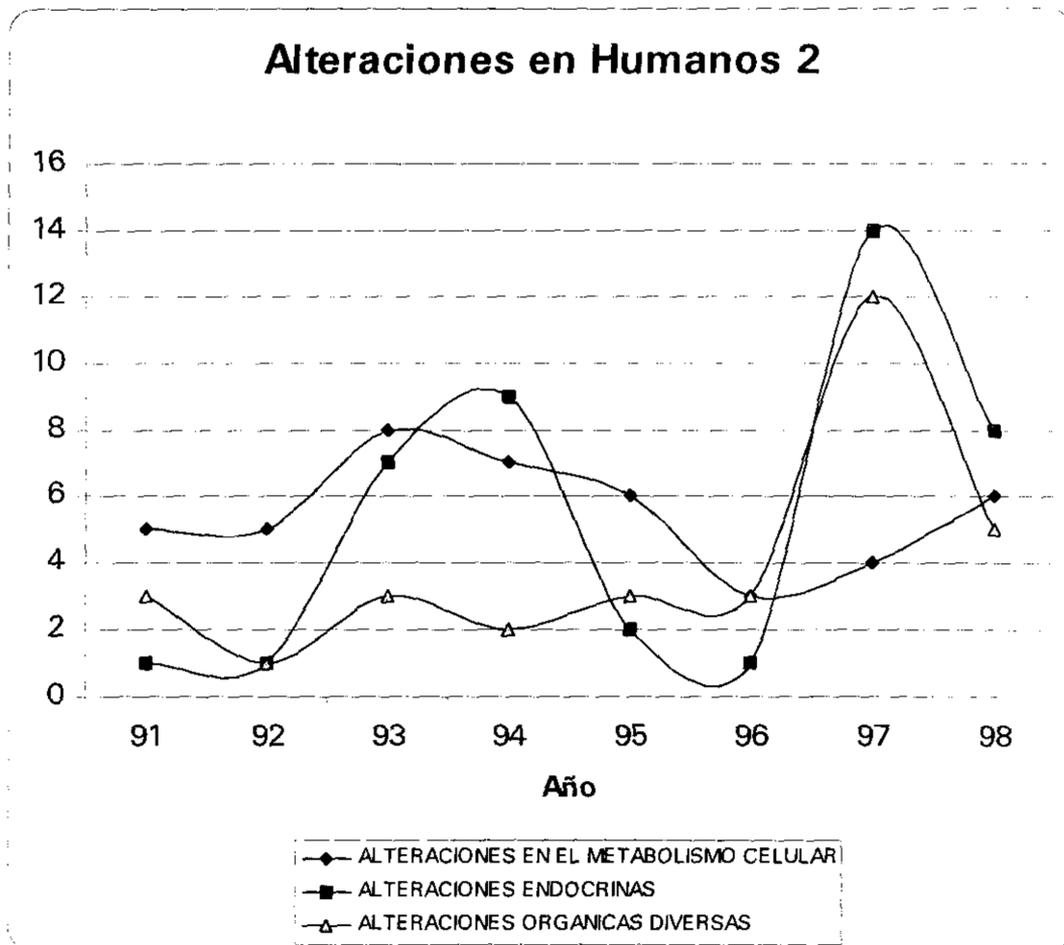
VII.1 RESULTADOS CUANTITATIVOS

El total de artículos recuperados (del año 1991 a 1998) fue de 490, de los cuales 275 corresponden a alteraciones en modelos experimentales animales y 215 a traumas en humanos. El promedio de artículos relacionados a alteraciones asociadas a la ingesta materna de etanol es de 62 artículos publicados al año; siendo el año 1993, el año donde se ubicarán menos artículos con 27 y el año 1994 con 91 artículos donde se publicaron más. Sin tomar en cuenta estos dos años (1993 y 1994), se puede observar una tendencia a aumentar el número de artículos publicados por año de 1991 a 1998.

Del total de artículos revisados (490), sólo se encontraron 4 reportes de alteraciones negativas; esto representa el 0.85% del 99.15% que si describen algún tipo de alteración.

En el caso de las alteraciones en el metabolismo celular se observa una tendencia mínima a disminuir por el contrario en las alteraciones endocrinas y en órganos diversos, se observa que el número de artículos publicados tienden a aumentar. Esto se muestra en la gráfica 2.

Gráfica 2



Sistema Nervioso Central:

Se identificaron 156 artículos y en alteraciones del comportamiento 151, dando un total de 307. En el año de 1995 se publicaron 26 artículos, este es el año donde menos artículos sobre SNC y alcoholismo materno se encontraron. Al contrario de este año, 1996 fue donde se publicaron más. El promedio de publicaciones que reportan algún tipo de alteraciones en el Sistema Nervioso Central es de 38 artículos por año.

Alteraciones Craneofaciales:

En alteraciones craneofaciales en seres humanos, el número de artículos publicados de 1991 a 1998 fue de 101. El año que más publicaciones se hicieron acerca de este tema fue en 1991 con 25 artículos y el año donde menos se publicaron fue 1998 con 4 artículos. El promedio de artículos publicados por año fue de 12.

Alteraciones del Desarrollo:

En cuanto a las alteraciones del desarrollo, se encontraron 83 artículos que tratan de estas lesiones; donde el año en que se hicieron mayor número de publicaciones fue 1998 con 12 artículos y 1993 fue donde se publicaron menos con 6 artículos. El promedio de publicaciones de estas alteraciones por año es de 10 artículos.

Alteraciones del Metabolismo Celular:

Con respecto a las alteraciones del metabolismo celular son 44 los artículos publicados de 1991 a 1998, en donde el año en que se publicaron mayor numero de artículos fue 1993 con 8, y el año donde se publicaron menos fue 1996 con 3, siendo en promedio por año de 5 artículos.

Alteraciones Endocrinas:

En tanto que en alteraciones endocrinas se revisaron 43 artículos; en donde en los años 1991, 1992 y 1996 se publicaron el menor numero de artículos con solo 1 en cada uno de estos años. En cuanto al año 1997 se publicaron 14 siendo este, el año donde se publicaron más artículos con respecto a estas alteraciones. El promedio de publicaciones por año es de 5 artículos.

Alteraciones a diversos Organos:

Por ultimo las alteraciones que corresponden a diversos órganos se publicaron 32 artículos, siendo el año 1992 en donde se publicó menos artículos con solo 1, y el año 1997 donde se publicaron mas con 12. El promedio de publicaciones es de 4 artículos por año.

El año con más publicaciones por tema fue 1994 con 57 artículos, y el año con menos publicaciones por tema fue 1993 con 15 artículos.

El total de datos se desglosa en la tabla 1

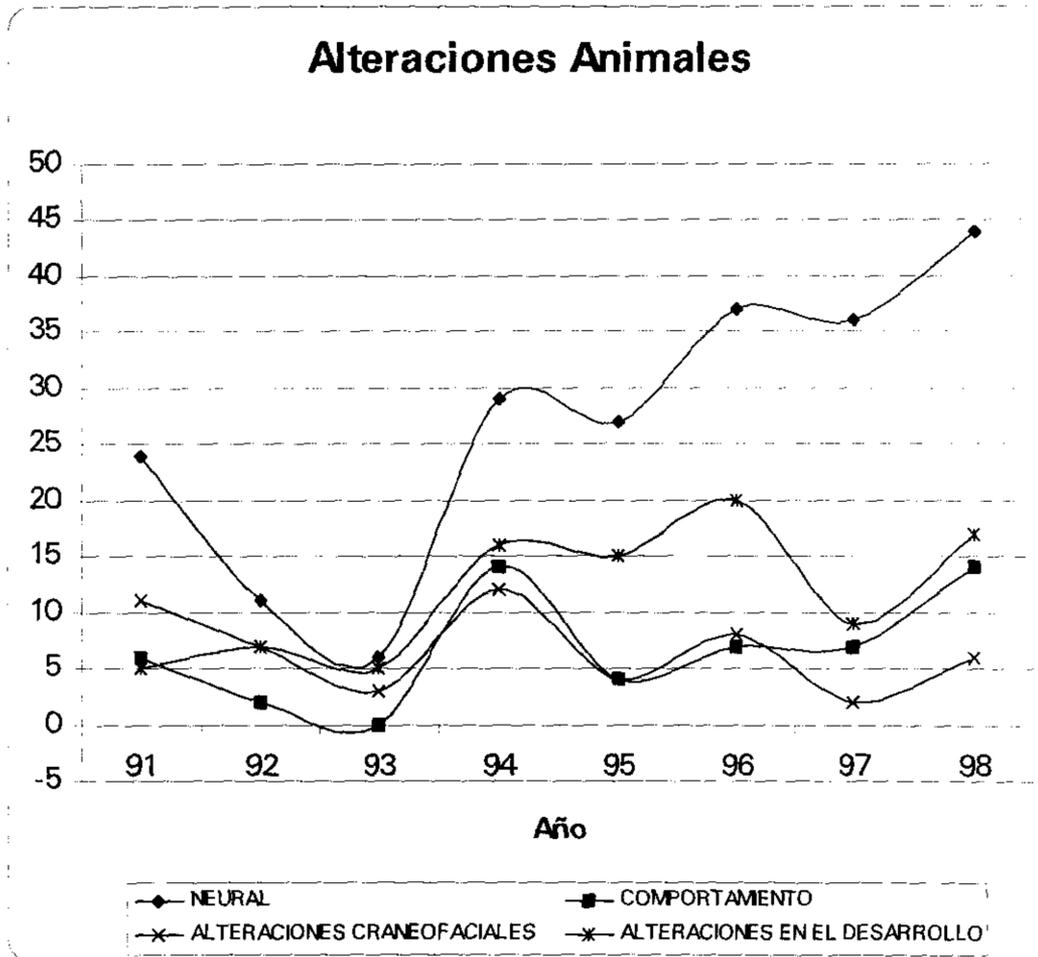
Tabla 1

| AÑOS | 91 | 92 | 93 | 94 | 95 | 96 | 97 | 98 | TOTAL |
|--|----|----|----|----|----|----|----|----|-------|
| Sistema nervioso | 10 | 15 | 12 | 19 | 12 | 26 | 21 | 29 | 144 |
| Comportamiento | 17 | 18 | 17 | 17 | 14 | 29 | 27 | 24 | 163 |
| Alteraciones en la conducta | 25 | 22 | 6 | 12 | 8 | 13 | 11 | 4 | 101 |
| Alteraciones en el desarrollo | 11 | 10 | 6 | 10 | 9 | 11 | 14 | 12 | 83 |
| Alteraciones en el metabolismo celular | 5 | 5 | 8 | 7 | 6 | 3 | 4 | 6 | 44 |
| Alteraciones endocrinas | 1 | 1 | 7 | 9 | 2 | 1 | 14 | 8 | 43 |
| Alteraciones en otros temas diversos | 3 | 1 | 3 | 2 | 3 | 3 | 12 | 5 | 32 |

ANIMALES

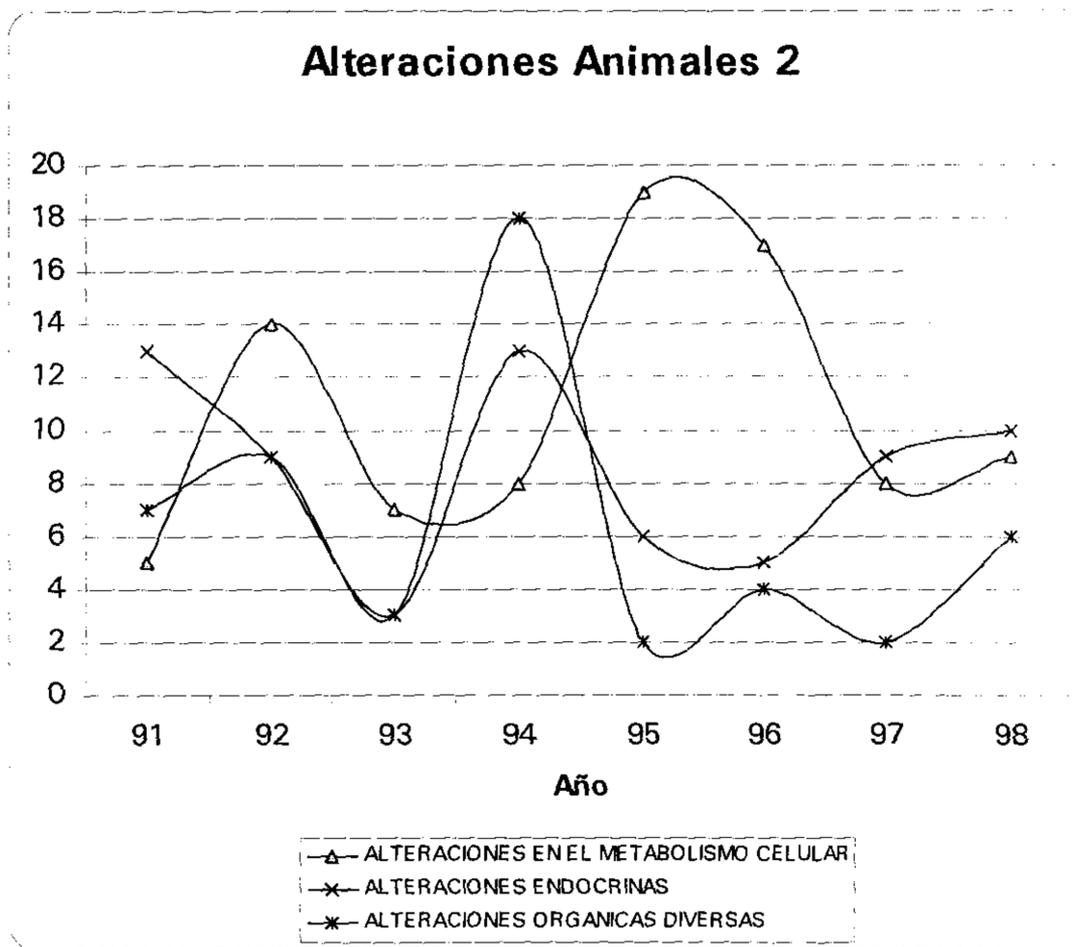
En la gráfica 3 podemos notar que las publicaciones de las alteraciones del Sistema Nervioso Central, del Comportamiento y del desarrollo tienen una tendencia al aumento; en tanto que el número de artículos de las alteraciones craneofaciales tendieron a disminuir.

Gráfica 3



Así mismo se puede notar en la gráfica 4 que las publicaciones acerca de las alteraciones en el metabolismo celular tienden a aumentar; y no así con las de alteraciones endocrinas y de diversos órganos en donde tienden a mantenerse o disminuir un poco.

Gráfica 4



Sistema Nervioso Central:

Con respecto a los estudios utilizando modelos animales experimentales, se detectaron 268 artículos que corresponden a alteraciones del Sistema Nervioso Central (214) y del Comportamiento (54). El año de 1998 fue donde se publicaron el mayor número de artículos con 58 y 1993 donde se publicaron menos con 6 artículos. El promedio por año de publicaciones es de 33 artículos.

Alteraciones Craneofaciales

En alteraciones Craneofaciales se publicaron un total de 53 artículos de 1991 a 1998. En el año 1994 fue donde se publicaron el mayor número de artículos con 12, y el año 1997 en donde se publicaron el menor con solo 2 artículos. El promedio de artículos publicados por año es de 6.6.

Alteraciones en el Desarrollo:

En cuanto a las alteraciones en el desarrollo se publicaron 94 artículos, en donde en los años 1991 y 1993 fueron en donde se publicaron menor número de artículos con 5, y el año 1996 fue donde se publicó el mayor número de artículos siendo estos 20. El promedio de publicaciones por año es de 11.7 artículos.

Alteraciones del Metabolismo Celular:

En alteraciones del Metabolismo Celular se publicaron 87 artículos. En donde el año donde se publicaron el mayor numero de articulos fue 1995 con 19, y el año donde se publicaron menos fue en 1991 con 5 artículos. El promedio de publicaciones por año es de 11 artículos.

Alteraciones Endocrinas:

En tanto que en alteraciones endocrinas se publicaron 68 artículos de animales experimentales. En el año de 1993 se publicaron 3 artículos, fue el año en donde menos artículos se publicaron; en tanto que en los años 1991 y 1994 fueron donde se hicieron mas publicaciones de estas alteraciones con 13 artículos. El promedio de publicaciones por año es de 8.5 artículos.

Alteraciones a otros Organos:

Por ultimo las alteraciones que corresponden a otros órganos, fueron 51 artículos publicados de 1991 a 1998. En los años 1995 y 1997 se publicaron el menor numero de artículos con solo 2 por año, en tanto que en 1994 fue el año donde se publicaron más con 18 artículos. El promedio de publicaciones por año es de 6 artículos.

Con estas cifras podemos darnos cuenta que se han realizado más estudios en animales experimentales de laboratorio (275) que en seres humanos (215).

El total de los datos anteriores se desglosa en la tabla 2

Tabla 2:

| AÑOS | 91 | 92 | 93 | 94 | 95 | 96 | 97 | 98 | TOTAL |
|---------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|-------|
| Alteraciones Neurológicas | 24 | 11 | 6 | 29 | 27 | 37 | 36 | 44 | 214 |
| Alteraciones del Comportamiento | 6 | 2 | 0 | 14 | 4 | 7 | 7 | 14 | 54 |
| Alteraciones Craneofaciales | 11 | 7 | 3 | 12 | 4 | 8 | 2 | 6 | 53 |
| Alteraciones del Sistema Respiratorio | 5 | 7 | 5 | 16 | 15 | 20 | 9 | 17 | 94 |
| Alteraciones del Sistema Digestivo | 5 | 14 | 7 | 8 | 19 | 17 | 8 | 9 | 87 |
| Alteraciones Endocrinas | 13 | 9 | 3 | 13 | 6 | 5 | 9 | 10 | 68 |
| Alteraciones orgánicas diversas | 7 | 9 | 3 | 18 | 2 | 4 | 2 | 6 | 51 |

VII.2 RESULTADOS CUALITATIVOS

HUMANOS

Alteraciones en el Comportamiento:

Como alteraciones en el comportamiento, definimos cualquier tipo de alteración que se relacione o induzca a una falta de integración social . De tal forma se identificaron: daño en el desarrollo cognoscitivo, con reducción en IQ; retraso mental, habilidades intelectuales disminuidas, alteraciones en la memoria y reacciones lentas. También se reporta que la ingesta materna de bebidas alcohólicas se asocia a hiperactividad; depresión, demencia, perturbaciones del sueño, distracciones, e inestabilidad en la descendencia. Se describió que los hijos de madres alcohólicas son maladaptados , con difícil percepción de señales sociales. Existen alteraciones más específicas como son un inadecuado lenguaje verbal, lento aprendizaje en lectura, escritura y cálculo. Hay en ocasiones daño en la actividad fina motora y retraso psicomotor. En pocos casos se presenta autismo.

Sistema Nervioso Central:

Existen trastornos en el Sistema Nervioso Central en diferentes niveles: A nivel orgánico: disgenesia de la cresta neural y cerebral, anomalías en el cuerpo calloso con falta del segmento anterior, daño talámico, tallo cerebral pequeño, hidrocefalia, diencefalo dañado, ruptura en la sección del cerebro medio, hipoplasia de eminencias cerebrales, alteraciones del neocortex, vermix cerebral dañado, alteración hipocampal, núcleos supraópticos faltantes, hipoplasia del nervio óptico, bulbos olfativos dañados, alteración de ganglios basales. A nivel celular se

describieron: mielogénesis dañada, astrocitos disminuidos, disminución de células Purkinje, células gliales afectadas, astroglia y neuroglia disminuidas

Alteraciones Craneofaciales:

Se describieron, alteraciones oro-facio-craneales: se puede observar circunferencia craneal pequeña, microcefalia, hipoplasia facial unilateral, dismorfología facial, holoprocencefalia, cara larga, hipertelorismo. Pliegues epicánticos, estrabismo, ptosis palpebral, miopía, microftalmos, córneas dañadas, opacificación de la lente, motilidad ocular desordenada, reducción de movimiento ocular, párpados cortos, fisuras palpebrales cortas, alteración de conductos lagrimales. Malformaciones auriculares con orejas displásicas. Alteraciones Oromaxilares: paladar ojival, labio fisurado y paladar hendido, aplasia de la úvula, bermellón del labio superior delgado, filtrum nasal mal desarrollado, mandíbula corta, barbilla voluminosa. Alteraciones Dentales: asimetría en arcadas dentales y deformación dental. Nasaes: nariz con raíz ancha en forma de silla de montar y puente nasal deprimido.

Alteraciones del Desarrollo:

Existe un desarrollo incompleto así como retraso en el crecimiento pre y posnatal, con un peso disminuido, corta estatura y anomalías físicas menores. En algunos casos puede existir nacimiento prematuro.

Alteraciones en el Metabolismo Celular:

Existen diversas alteraciones en el metabolismo celular ó en la estructura celular. Estos daños son alteración y disminución de células eucarióticas, disminución de funciones celulares, malformaciones en el ectodermo y mesodermo, hiperplasia y descomposición mesodérmica, alteración de miogénesis con disminución de células mitóticas, alteración condrosomal y gangliósida. Disminución de células inmunes como son linfocitos B y células K, alteración de inmunoglobulinas. Alteración en el metabolismo de las proteínas y glicoproteínas, de folatos, esto puede ser causado por una mala captación de nutrientes, aminoácidos y glucosa, en ocasiones puede presentarse anemia sideropénica o megaloblástica. También existe disminución de vitamina D y alteración de la síntesis del ácido retinóico. En tanto que a nivel bioquímico existe daño en la transferencia del zinc causando crecimiento fetal anormal y desequilibrio de sodio; hay alteración en la captación de biotin, daño en la cantidad de creatinina y en la hematócromatina C. Otros daños causados por este Síndrome en el metabolismo celular son: temperatura aberrante, alteración en la función placentar por daño a trofoblastos, genes teratógenos y baja resistencia sangre - vaso.

Alteraciones Endocrinas:

Este Síndrome conlleva a diversas alteraciones de tipo endocrino como es el daño en el eje hipotálamo – hipófisis – suprarrenal, con alteración en la vasopresina hipotálmica, anovulación, disminución de testosterona y esteroides. Alteración en la

hormona del crecimiento y factores del crecimiento, diabetes insípida, alteración de noradrenalina, alteraciones tiroideas de T3 y T4, hipoparatiroidismo e hipertiroidismo, y daño en la hormona gonadotrófica coriónica humana (GCH).

Alteraciones en órganos diversos:

Existen alteraciones en diferentes órganos del cuerpo como son daño en el hígado y en su metabolismo hepático; alteraciones cardiovasculares con daño en el músculo cardíaco y septo cardíaco; daños pulmonares; alteraciones en la motilidad gastrointestinal, anomalías renales, malformaciones urogenitales, alteraciones en estómago y páncreas, así como hipertrofia en clítoris.

ANIMALES

Alteraciones en el Comportamiento:

En el comportamiento animal se presentan alteraciones en su estado cognoscitivo, retardo en el aprendizaje. En casos más leves se ha detectado memoria disminuida y estados temerosos. La conducta sexual esta dañada al igual que su sistema locomotor.

Sistema Nervioso Central:

Se encuentra maduración retardada de células nerviosas así como disminución y migración neuronal. Hay alteración de células gliales, retardo en la astrogliogénesis, disminución de células Purkinje, dendritas afectadas, axones con mielina disminuida,

alteración de fibras cerebelares, alteraciones neuroectodérmicas y daño en la neuromodulación.

Se han estudiado desordenes en la actividad de la monoaminoxidasa cerebral con relación al glutatión disminuido, alteración en adrenerreceptores y neurotransmisores, daño en el flujo de sangre, oxígeno y glucosa al cerebro; el N-metilo D-aspartate (NMDA) disminuido en dendritas apicales, alteración de HSP70 en el cerebro, alteración de GABA, disminución y daño al tallo cerebral por alteración de prostaglandinas, aumento de beta endorfina cerebral y diversos cambios bioquímicos en la neuroanatomía sináptica y presináptica.

En cuanto a las alteraciones en otros órganos del sistema nervioso encontramos defectos y malformaciones del tubo neural, alteración de la espina cervical, vulnerabilidad de la cresta BAC, defectos en la cresta nerviosa por apoptosis; ruptura del segmento medio (disrrafia), alteración del cerebro anterior, lóbulo fronterizo fundido en el ventrículo lateral, cerebelo displásico, daño en hemisferios cerebrales, alteración en hipocampo y corteza occipital, bajo peso cerebral por daño al neurodesarrollo y madurez cerebral; anencefalia, daño al neocortex, daño en la estructura cerebelar, nervios dobles; bulbos olfativos ausentes, hipoplasia del nervio óptico así como tracto nervioso y quiasma óptico alterado.

Alteraciones Craneofaciales:

Se han reportado las siguientes alteraciones craneofaciales: Dismorfismo craneofacial, circunferencia craneal disminuida con ausencia o disminución de estructuras óseas, longitudes sagitales y/o coronales cortas; lento desarrollo cervico-maxilo-facial, holoprocencefalia, hipertelorismo y microcefalia. En las anomalías oculares se encuentran párpados abiertos y reducidos, alteración en el pliegue retinal, en la retina y el cuerpo vítreo, microftalmos, opacificación de la lente y motilidad ocular disminuida. Hay alteración en la audición y en el olfato. Entre los daños más comunes están la hipoplasia del maxilar, premaxila ausente, alteración de la mandíbula con peso disminuido, procesos palatinos separados con o sin labio fisurado, labio superior delgado, y filtrum liso.

Alteraciones del Desarrollo:

Se observan disminución de crecimiento, desarrollo incompleto y tamaño somático menor, con peso bajo, menor longitud, disminución de volumen de tejidos y escoliosis.

Alteración en el Metabolismo Celular:

Entre las diferentes alteraciones en el metabolismo celular se encuentran daños al sistema inmune, en su estructura celular, en su bioquímica, y en el metabolismo de las vitaminas. En el sistema Inmune se han estudiado alteraciones en quimiotáxis,

linfocitos y macrófagos disminuidos, células T deficientes, inhibición de prostaglandinas, alteración en interleucinas, disminución de timocitos y defectos en la absorción de nutrientes teniendo por consecuencia un mal estado nutritivo. En su estructura celular los defectos más comunes son alteraciones de ácidos grasos y fosfolípidos en la membrana celular, daño de ATPasinas mitocondrial, alteración del aparato de Golgi, disminución de glucosa y proteínas en tejidos, alteración en mesénquima, disminución de enzimas y división celular retardada, densidad celular disminuida, alteración en la embriogénesis, daño en la disponibilidad de oxígeno intrauterino durante la implantación del blastocito, ciclo de vida celular más corto e impedimento de adhesión célula- célula. Hay daño en la homeostasis.

Alteraciones en miocitos, miofibrosis con cambio displásico, daño en isoenzimas, en genotipos y genes. Inhibición del crecimiento epidermal en hepatocitos, las catecolaminas están alteradas, osificación retardada; acumulación de esteres de etil, ácidos grasos, ácido araquidónico, linoléico, oleico, palmitico y docosahexanoico; aumento de glutame, alteración de nitrosamina, daño en la síntesis de ADN y ARNm y alteración del plasma basal. En sus alteraciones bioquímicas se encuentran la disminución de zinc, cobre, calcio, fierro, transferrin y ferritina, así como de magnesio y potasio. También hay inhibición del ácido retinóico catalizado de la síntesis por deshidrogenasa del retinol de la vitamina A y disminución de vitamina E.

Alteraciones Endocrinas:

Existen diversas alteraciones neuroendócrinas y en general trastorno en todo el ambiente endocrino. La ingesta de etanol durante el embarazo se asocia a:

Alteración en el eje hipotálamo – pituitario – suprarrenal. La glándula pituitaria esta disminuida o displásica donde no responde a estímulos de LHRH, PMA, LH; inhibición de la hormona del crecimiento; secreción de gonadotropinas alteradas con disminución de función reproductora, disminución de estradiol, progesterona, testosterona con falta espermática y anovulación. Hay daño en el timo, en glándulas suprarrenales con alteración en la corticosterona, aumento de ACTH adrenocorticotrópico, en la dopamina y noradrenalina; alteración en la paratiroides con daño en la hormona calcitonina reguladora del calcio.

Alteración en Diversos Organos:

Daño en el pulmón, hígado, riñón, estómago, tracto urinario y mucosa intestinal. En el corazón hay daño en el primordio cardíaco, hipoxia y bradicardia. Existe osificación tardía.

VIII. DISCUSIÓN.

Debemos insistir en la excelente oportunidad que nos brinda el SFA en el sentido de que es total y absolutamente prevenible por lo que la necesidad de difundirlo se hace evidente.

Se revisaron los bancos de información, encontrando 490 artículos relacionados con los efectos del alcoholismo materno sobre los productos. El 99.15 % de reportes positivos, afirman que existen alteraciones asociadas directamente a la ingesta materna de etanol. Solamente encontramos 11 artículos en donde se reporta que el etanol no produjo efectos teratogénicos.

La enorme cantidad de alteraciones asociadas a la ingesta materna de bebidas alcohólicas, reportadas en prácticamente todos los niveles de organización bioquímicos, celulares, tisulares, orgánicos, y sistémicos, muestra que el etanol es un poderoso teratogénico que afecta prácticamente todo lo que se ha estudiado. Además el hecho de que muy diferentes especies animales se hayan utilizado para estudio (roedores, aves, mamíferos superiores, primates no humanos) y que prácticamente en todas ellas (especies) se hayan observado daño teratogénico asociado a etanol, muestra que el efecto teratogénico del etanol no es privativo de alguna especie, incluyendo los humanos; la diversidad de órganos blanco y la

diversidad de especies estudiadas, hace pensar el enorme potencial teratogénico de las bebidas alcohólicas.

Estudios prospectivos de mujeres alcohólicas que son seguidas durante el embarazo, muestran que por cada 1000 nacidos vivos se presenta el 1.9 de nacidos vivos con SFA. El hecho de que con dosis únicas de etanol en prácticamente cualquier tiempo / periodo gestacional, se han reportado tanto EFA como SFA, hace más complicado el análisis e interpretación de las prevalencias de daño teratogénico por etanol en humanos. Este hecho biológico hace posible que una gran cantidad de mujeres embarazadas estén en riesgo de SFA de su descendencia, ya que el número en promedio de mujeres en edad fértil que por lo menos beben alcohol una vez al año, hace que este importante factor tome un lugar de prevalencia alto; por lo que la posibilidad, al menos teórica de que se produzcan daños fetales asociados a etanol es muy alta. Sin embargo, a pesar de que la gran cantidad de mujeres embarazadas que beben alcohol, y la gran cantidad de modelos experimentales tienen resultados positivos, la incidencia de niños con SFA es baja: 1 ó 2 x 1/1000.

El hecho de que los modelos experimentales animales son estrictamente controlados, y evidentemente diseñados para observar los efectos teratogénicos del etanol justificaría la alta prevalencia de lesiones asociadas a este. Los datos estadísticos no muestran esta característica en los humanos, lo que hace surgir una interrogante ¿En los humanos existe un mecanismo protector?. Si esto es posible, nosotros no tenemos a la fecha, ninguna explicación para este hecho.

El SFA se caracteriza por retraso del desarrollo intra y extrauterino, alteraciones Craneofaciales y retraso mental, dañando el SNC. En general, los temas más reportados y estudiados corresponden a este patrón. Sin embargo, llama la atención que en primer lugar esta el de las alteraciones del Comportamiento. ¿Pudiera ser propuesto que el SFA, además de alteraciones craneo-faciales, del sistema nervioso y del desarrollo, deberían incluirse alteraciones en el comportamiento de los pacientes?

Llama la atención que las alteraciones en el comportamiento sean frecuentemente reportadas ya sea como único daño causado por la ingesta de etanol durante el embarazo, o como parte de un cuadro clínico complejo de SFA, por lo que se sugiere discutir la posibilidad de incorporarlo como parte integral del síndrome; por otra parte es difícil abordar por separado alteraciones en el comportamiento del daño producido en el SNC. Dicho de otra manera, ¿Todas las alteraciones en el comportamiento reportadas asociadas a la ingesta materna de etanol tienen un defecto morfológico en el SNC, como fundamento, o no?. La respuesta a esta interrogante rebasa con mucho los objetivos del presente trabajo.

Cabe mencionar que la mayor cantidad de datos es sobre el SNC, haciendo surgir una interrogante: ¿Es el SNC el sistema mas frecuentemente dañado, ó mas ampliamente dañado por el etanol?; ó ¿Es el sistema que más ha llamado la atención, y por lo tanto es el más estudiado?. ¿Si se estudiara en la mínima proporción cuantitativa del SNC otros sistemas se reportarían la misma cantidad de lesiones?. De las características primarias del SFA, las alteraciones en el SNC como

el retraso mental y las alteraciones craneofaciales son irreversibles, sin embargo se ha reportado que el retraso en el desarrollo se compensa en la pubertad, inclusive con depósito de grasa anormal (obesidad).

En las alteraciones craneofaciales y del SNC son asociadas a discapacidad en el sujeto y producen un handicap en contra del paciente. La rehabilitación de estos pacientes para poderlos integrar a la sociedad, tiene un costo elevadísimo. Cuadro 1. Por otra parte, y definitivamente más importante ponen en desventaja social a estos sujetos, la falta de atención, hiperkinesis, dificultad para realizar tareas mentales pueden asociarse directamente con conducta antisocial, y rechazarse socialmente a estos sujetos.

Cuadro 1

| <i>Estudio</i> | <i>Incidencia de SFA por 1000 nacimientos vivos</i> | <i>Costo Estimado en millones de dólares</i> |
|----------------------------|---|--|
| Abel y Sokol, 1987 | 1.9 | \$ 321 |
| Abel y Sokol, 1991 a | 1.9 | \$ 250 |
| Abel y Sokol, 1991 b | 0.33 | \$ 75 |
| Rice, 1990 | 1.9 | \$ 1,611 |
| Harwood y Napolitano, 1985 | 1.0 | \$ 1,953 |
| Harwood y Napolitano, 1985 | 1.67 | \$ 3,236 |
| Harwood y Napolitano, 1985 | 5.0 | \$ 9,687 |

Lo que hace que se necesite incrementar las medidas preventivas. Lo más simple y económico es dejar de beber o no beber durante el embarazo. Se recomienda la abstinencia total, ya que no se ha podido establecer cual es la dosis mínima capaz de producir el SFA. Se requieren campañas de difusión del problema y de alerta, por ejemplo: El membrete que contenga alguna leyenda, y avisos llamativos (posters –

displays) colocados en lugares visible en bares o sitios donde se consuman bebidas alcohólicas, advirtiendo de la posibilidad de daño fetal al hacerlo. En algunos estados de la Unión Americana, actualmente tienen leyes donde obligan a los bares y clubes nocturnos a poner letreros en sus paredes o en las botellas advirtiendo del daño que puede provocar al feto, el consumir alcohol durante el embarazo, un ejemplo de esto es el estado de Wisconsin donde la ley adquirió su validez en junio de 1985 (33).

En nuestro país, existe un área en donde se estimula la ingesta de bebidas alcohólicas en mujeres embarazadas y lactantes (cerveza y pulque) con el fin de aumentar la lactancia. Además de que en muchas áreas rurales y suburbanas el pulque es una de las pocas fuente de calorías. Se han reportado la presencia de decímetros craneales disminuidos es una situación grave en países en vías de desarrollo.

Nuestros resultados muestran que la mayoría de las alteraciones asociadas a la ingesta materna del etanol durante el embarazo son irreversibles y que en el caso de las alteraciones craneofaciales y SNC ponen en desventaja social a los pacientes, sin embargo existe una enorme paradoja a este respecto en el caso del SFA , ya que independientemente de que la mayoría de las lesiones reportadas son graves o muy graves, todas, absolutamente todas son total y absolutamente prevenibles. Este hecho, es un hecho único en el estudio de las teratogénesis y síndromes. Ningún síndrome que presente dentro de sus características malformaciones (disgenesia) semejantes o similares al SFA, son prevenibles y muy pocos son predecibles con

cierto grado de confiabilidad. Además el costo y complejidad del tratamiento para prevenirlo (el SFA), es nulo y la complejidad mínima.

El objetivo principal del presente trabajo es el demostrar la variedad y la cantidad de lesiones teratológicas del etanol y el recalcar que por mas graves y extensas que sean las lesiones, todas absolutamente todas son prevenibles.

BIBLIOGRAFÍAS:

1. **ABEL, E.L.** *Was the Fetal Alcohol Syndrome recognized in the ancient near east?* Alcohol & Alcoholism. Vol. 32, No. 1 p.p. 3 – 7, 1997.
2. **ABEL, E.L.** *Fetal Alcohol Syndrome*: Medical Economics, Col Inc. 1990.
3. **LEMOOINE P; HAROUSSEAU H.; and Cols.** *Les enfants de parents alcooliques: Anomalies observees a propos de 127 cas.*rk Academy of Sciences. Ques Medical. 21: 476 – 482, 1968.
4. **ULLELAND, C.N.** *The offspring of alcoholic mothers.* Annals of the New York Academy of Sciences. 197: 167 – 169, 1972.
5. **STREISSGUTH, A.P.; AASE, J.M.; CLARREN, S.K.; SMITH, D.F.; and Cols.** *Fetal Alcohol Syndrome in adolescents and adults. offspring of alcoholic mothers.* Journal of the American Medical Association. 265 (15): 1961 – 1965, 1991.
6. **ABEL E.L.** *Fetal Alcohol Syndrome: Tje "American Paradox".* Alcohol & Alcoholism. Vol. 33, No. 3. pp. 195 - 201, 1998.

7. **GAITAN CEPEDA. L. A. Y LABRADA LARA, S.** Síndrome del Feto Alcoholizado. Aspectos Generales y Mecanismos Teratogénicos del Etanol. Práctica Odontológica. Vol. 15. Número 2, México 1994. pp. 37 - 42.
8. **CARRADA B.T.** La farmacodependencia como problema de Salud Pública. Avances y perspectivas de prevención. Bol Med Hosp Inf Mex;; 44: 499 – 507, 1987.
9. **CASCO FLORES, M.; NATERA, R. G.** El alcoholismo en la mujer: la explicación que ellas mismas dan. Salud Mental. Vol. 16, No. 1: 24 – 29, marzo de 1993.
10. **COBOS AGUILAR, H. Y BANDA MARTINEZ, M. R.** Consumo de alcohol y adolescencia. Revista medica IMSS. MÉXICO 1993; 31:279 - 281.
11. **ABEL E.L., SOKOL, R.J.** A revised conservative estimate of the incidence of FAS and its economic impact. Alcoholism (NY). 1991: 15(3) 514 – 524.
12. **MEDINA, M.M.E.** El consumo de Alcohol y sus problemas asociados: Salud Mental. 10: 81 – 90, 1987.
13. **FLORES HUERTA, S.; HERNANDEZ MONTES, H.; ARGOTE, R. M.; VILLALPANDO, S.** Effects of Ethanol Consumption during Pregnancy and Lactation on the Outcome and Postnatal Growth of offspring. Ann Nutr Metab 1992; 36: 121 - 128.

14. **ABEL E.L. and SOKOL, R.J.** *A revised estimate of the economic impact of fetal alcohol syndrome: Galanter M. Ed. Recent Developments in Alcoholism. Vol. 9 Children of alcoholics* New York: Plenum Press. 1991 pp. 117 – 125.
15. **ABEL E.L. and SOKOL, R.J.** *Incidence of Fetal Alcohol Syndrome and economic impact of FAS. Related anomalies.* *Drug and Alcohol Dependence.* 19: 51 – 70, 1987.
16. **HARWOOD, H.J. and NAPOLITANO, D.M.** *Economic implications of the fetal alcohol syndrome.* *Alcohol Health and Research World* 10 (1): 38 – 43, 1985.
17. **RICE, D.P.** *The economic cost of alcohol abuse and alcohol dependence, 1990.* *Alcohol Health and Research World.* 17 (1): 10 – 11, 1993.
18. **RICE, D.P.** *The economic cost of alcohol and drug abuse and mental illness: 1985.* Report submitted to the office of Financing and coverage Policy of the alcohol, Drug Abuse and Mental Health Administration. Pub No. (ADM) 1690 – 1694. San Francisco. Institute for Health and Aging. University of California, 1990.
19. **WAGSTAFF A.** *Government prevention policy and relevance of social cost estimates.* *British Journal of Addiction.* 82: 461 – 467, 1987.

20. **GAITAN CEPEDA, L.A. y LABRADA LARA S.** Síndrome del Feto Alcoholizado: Características Clínicas. *Práctica Odontológica.* Vol. 15, Número 5. México, 1994. Pp 27 - 31.
21. **GINSBURG, K.A.; BLACKER, C.M.; ABEL, E.L.; and SOKOL, R.J.** Fetal Alcohol exposure and adverse pregnancy outcomes. *Contrib Gynecal Obstet,* 1991: (18) 115 - 129.
22. Alcohol Health And Research World. Special Focus: Alcohol Related Birth Defects. National institutes os health Washington D.C. Vol. 18. No. 1, 1994 pp 3 - 92.
23. **SULIK, K.K.; COOK, CC.S.; WEBSTER, W.S.** Teratogens and craneofacial malformations relationships to all death. *Developments in Alcoholism,* 1988: (103) 213 232.
24. **SIEBERT, J.R.; ASTLEY, S.J.; CLARREN, S.K.** Holoprosencephaly in a fetal macaque (macaca nestrina) following weekly exposure to ethanol. *Teratology,* 1991 (44) 29 - 36.
25. **CLARREN S.K.** Recognition of Fetal Alcohol Syndrome. *JAMA,* 1981: 245 (23) 2436 - 2439.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

26. **LABRADA LARA, S y GAITAN CEPEDA, L.A.** Síndrome del Feto Alcoholizado: Características Craneofaciales. *Práctica Odontológica.* Vol 15, Número 7. México 1994. Pp. 27 - 31.
27. **CHURCH, M.W., GERKING, K.P.** Hearing disorders in children with fetal alcohol syndrome: Finding from case reports. *Pediatrics,* 1988: 82 (2): 147 - 154.
28. **HERNANDEZ, J.C.** Morphologic effects of maternal alcohol intake on skull mandible and tooth of the offspring in mice. *Jpn J Oral Biol,* 1990: 32: 460 – 469.
29. **GIR, A.V.; AKSHARANANUGRAHA, K.; HARRIS, E.F.** A cephalometric assessment of children with fetal alcohol syndrome. *Am J Orthod Dentofac Orthop,* 1989: 95: 319 - 326.
30. **WEBBS, S; HOCHBERG, M.S.; SHER, M.R.** Fetal alcohol Syndrome report of case. *JADA,* 1988: 116: 196 - 198.
31. **STRISSGUTH, A.P.; CLARREN, S.K.; JONES, K.L.** Natural history of the fetal alcohol syndrome: a 10-year follow up of eleven patients. *Lancet* 1985: 13: 85 - 91.
32. **BARNETT, R.; SHUSTERMAN, S.** Fetal alcohol syndrome. Reviw of literature and report of case.. *JADA* 1985: 111: 591 - 593.

33. **RIS, W. H.** *Fetal alcohol syndrome: Legislation Urgently Needed.* Journal of Public Health Policy. 1988: 556 - 558.