



**ACADEMIA DE FARMACIA  
SANTA MARÍA DE ESPAÑA  
DE LA REGIÓN DE MURCIA**

# **SÍNDROME ALCOHÓLICO FETAL Y APOPTOSIS**

**Discurso de la Il<sup>ta</sup>. Sra.**

**Dra. D<sup>a</sup> BLANCA AGULLEIRO DÍAZ**

Murcia, 21 de diciembre de 2004



DISCURSO  
DE LA  
ÍLTMA. SRA. D<sup>a</sup> BLANCA AGULLEIRO DÍAZ



Excelentísimo Sr. Presidente de la Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia

Ilustrísimos Señores Académicos

Señoras y señores:

Quiero, en primer lugar, agradecer muy sinceramente a los señores miembros de la Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia el alto honor que representa el haber sido propuesta y aceptada para formar parte de tan digna institución.

El tema sobre el que versará mi disertación suscitó mi interés hace muchos años, cuando en el curso de mis investigaciones se pusieron de manifiesto imágenes que sólo cabía interpretar como un nuevo tipo específico de muerte celular. Fue por entonces cuando se publicó el trabajo que sentó las bases morfológicas de este proceso acuñando la denominación de apoptosis y, más tarde, la de muerte celular programada. Recientemente, ha despertado mi atención, y mi preocupación, la influencia del alcohol y determinadas sustancias ilícitas en el desarrollo

del sistema nervioso central donde inducen ese tipo de muerte celular. Este ha sido el motivo de la elección del tema de mi discurso de ingreso en esta Academia.

## INTRODUCCIÓN

El alcohol es una de las sustancias más comunes e importantes que afectan al desarrollo del cerebro, y su consumo durante el embarazo puede producir numerosas anomalías físicas, cognitivas y de conducta, siendo una de las causas principales, no genéticas, de defectos congénitos y de diferentes grados de discapacidad mental prevenible.

En el curso de investigaciones sobre defectos de nacimiento, se identificó un patrón específico de malformaciones, retraso del desarrollo y disfunciones del Sistema Nervioso Central (SNC) que se observaban en algunos hijos de madres alcohólicas (Jones et al., 1973), y que se denominó “Síndrome Alcohólico Fetal” (SAF) (Jones and Smith, 1973). Estudios clínicos de madres alcohólicas, que se habían realizado años antes, habían llegado ya a conclusiones similares (Lemoine et al., 1968). SAF se consideró una de las tres causas principales de retraso mental, de una frecuencia comparable al Síndrome de Down o la espina bífida. De las tres, SAF es la única conocida que se puede evitar. Posteriormente se acuñaron los términos “Efectos Alcohólicos Fetales” (FAE) (Clarren and Smith, 1978) y “Desórdenes del Neurodesarrollo Relacionados con el Alcohol” (ARND), este último recomendado para sustituir a FAE, y Defectos de Nacimiento relacionados con el Alcohol (ARBD) que se refieren a la presencia de algunas de las características del SAF en personas que probablemente habían sido afectadas por la exposición prenatal de alcohol.

La exposición prenatal al alcohol produce daños en el feto, principalmente en el sistema nervioso en desarrollo. Recientemente, técnicas de neuroimagen como la resonancia magnética, han permitido a los investigadores analizar el daño estructural en áreas específicas del cerebro de niños vivos que habían sido expuestos prenatalmente al alcohol (SAF o

ARND), y asociarlo con las alteraciones de conducta de esos niños. Estudios experimentales en modelos animales y cultivos celulares han identificado numerosos mecanismos potenciales a través de los cuales el alcohol actúa sobre el feto, muchos de los cuales dan como resultado la muerte celular programada o apoptosis. Aunque en los últimos años se ha profundizado de manera importante en el conocimiento de los mecanismos moleculares de la apoptosis, son todavía escasos los que se refieren a los relacionados con la apoptosis inducida por el alcohol. El desarrollo de técnicas como el cultivo de embriones y la manipulación del genoma de animales de experimentación, además de las nuevas tecnologías genómica y proteómica, permitirán llegar a una mayor comprensión de cómo el alcohol lesiona gravemente el sistema nervioso en desarrollo y, como consecuencia, a establecer medidas para su prevención y curación.

## **SÍNDROME ALCOHÓLICO FETAL (SAF)**

La exposición maternal al alcohol se define como una pauta de consumo excesivo de alcohol, ya sea regular o episódico, y que puede incluir indicios de dependencia alcohólica. Los niños que han sufrido exposición prenatal al alcohol pueden presentar el denominado “Síndrome Alcohólico Fetal” (SAF), y otros, como son “Desórdenes del Neurodesarrollo Relacionados con el Alcohol” (ARND) y Defectos de Nacimiento Relacionados con el Alcohol (ARBD).

El “Síndrome Alcohólico Fetal” (SAF), el más severo de los tres, comprende deficiencias en el crecimiento prenatal y postnatal, microcefalia, retraso en el desarrollo, y características faciales particulares como son frente estrecha, cisuras palpebrales estrechas, raíz nasal ancha, nariz corta, hipoplasia mediofacial, labio superior largo y fino en el que no se distingue el filtrum o surco vertical en la porción media. Con respecto al desarrollo mental, se ha determinado un coeficiente de inteligencia medio de 65, con un rango de 20 a 120, en una revisión de casos individuales de SAF. Es frecuente la irritabilidad y nerviosismo en los niños recién nacidos. Las dis-

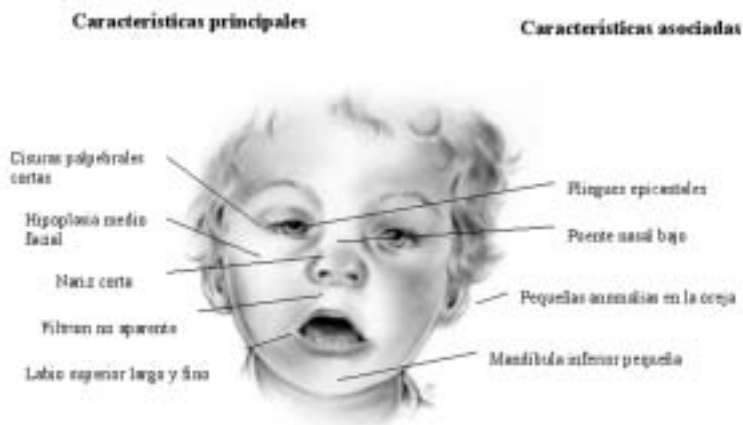


Figura 1. Características faciales de un niño SAF



Figura 2. Fotografía de la cara de una niña SAF



A



B



C



D

Figura 3. Niños SAF



Figura 4. Detalle de la cara de un niño SAF

funciones del SNC en muchos casos no son evidentes en el nacimiento o en la infancia, pero pueden manifestarse más tarde en la adolescencia y en la edad adulta. Incluyen déficit en el aprendizaje verbal y en la integración de la información visual, alteraciones en la memoria espacial y en el tiempo de respuesta lógica, problemas de concentración, de rendimiento académico y de otras habilidades cognitivas y motoras, así como, en el adulto, importantes desórdenes depresivos y sicóticos. Las técnicas de neuroimagen confirman la significativa microcefalia de los niños con SAF, y revelan importantes alteraciones en áreas específicas del cerebro tales como hipoplasia o agénesis del cuerpo calloso, atrofia cortical, tamaño reducido de los ganglios basales y del vermis cerebelar. Estas estructuras cerebrales están implicadas en funciones específicas, como procesos cognitivos y motores (cerebelo), percepción y reacciones de comportamiento (neocortex), o control del movimiento (ganglios basales).

Las formas incompletas de SAF no se diagnostican con facilidad. Se han establecido nuevas categorías, y de ellas el ARND se refiere a niños que sólo tienen las alteraciones emocionales y de conducta SAF, sin que presenten las alteraciones físicas propias del SAF. Los criterios de

diagnóstico de los diferentes síndromes, recomendados por el Instituto de Medicina (IOM) de la Academia Nacional de Ciencias de EEUU, están recogidos en la TABLA I.

### **TABLA I Criterios para el Diagnóstico de SAF y Efectos Relacionados con el Alcohol, recomendados por el IOM**

#### **Categoría 1. SAF Con Exposición Maternal al Alcohol Confirmada**

1. SAF con exposición maternal al alcohol confirmada\*
2. Modelo característico de anomalías faciales, incluyendo  
Cisuras palpebrales estrechas y anomalías en la zona premaxilar (labio superior largo y delgado, filtrum aplanado, hipoplasia medifacial)
3. Retardo en el crecimiento, como bajo peso al nacer, falta de ganancia de peso a lo largo del tiempo, peso bajo desproporcionado con la altura
4. Anomalías de neurodesarrollo del SNC, como pequeño tamaño de la cabeza al nacer; anomalías estructurales del cerebro con características neurológicas inapropiadas para la edad (habilidades motoras delicadas reducidas; pérdida de audición neurossensorial; mala coordinación motora, pobre coordinación entre manos y ojos)

#### **Categoría 2. SAF Sin Exposición Maternal al Alcohol Confirmada**

1. Características 2-4 como en categoría 1

#### **Categoría 3. SAF Parcial Con Exposición Maternal al Alcohol Confirmada**

1. SAF con exposición maternal al alcohol confirmada\*
2. Algunos componentes del modelo facial SAF  
ya sea 3, 4, o 5 abajo indicados:
3. Retardo en el crecimiento como en la categoría 1
4. Anomalías en el neurodesarrollo del SNC como en categoría 1
5. Modelo complejo de anomalías cognitivas y de conducta incompatibles con el nivel de desarrollo y no explicadas por condiciones ambientales o por antecedentes genéticos (por ejemplo, dificultades de aprendizaje; déficit en el rendimiento escolar; poco control de los impulsos; dificultad para la socialización y para mantener lazos amistosos; déficit de lenguaje; poca capacidad de abstracción; déficit específicos en habilidades matemáticas; y problemas de memoria, atención o entendimiento)

**Categoría 4. Defectos de Nacimientos Relacionados Con el Alcohol (ARBD)**

1. Exposición maternal al alcohol confirmada\*
2. Uno o más defectos congénitos, incluyendo malformaciones y displasias de corazón, hueso, riñón, visión, o de sistemas auditivos

**Categoría 5. Desórdenes del Neurodesarrollo Relacionados con el Alcohol (ARND)**

1. Exposición maternal al alcohol confirmada\*
2. Anormalidades en el desarrollo del SNC como en Categoría 1  
y/o
3. Modelo complejo de déficit cognitivos o de conducta como en la Categoría 3

\* La exposición maternal al alcohol se define como un modelo de ingestión excesiva de alcohol caracterizada por una ingestión habitual importante o por una bebida episódica fuerte (por ejemplo, una borrachera). La confirmación de este modelo puede incluir señales de dependencia alcohólica.

SNC, Sistema Nervioso Central; SAF, síndrome alcohólico fetal;

IOM, Instituto de Medicina de la Academia Nacional de Ciencias de EEUU.

Según Straton et al., 1996

## APOPTOSIS

### Caracterización morfológica de muerte celular

Se definen clásicamente dos procesos de muerte celular, la necrosis y la muerte celular programada o apoptosis, que pueden distinguirse por sus diferentes modelos de cambios morfológicos y bioquímicos.

La necrosis es considerada una muerte celular no fisiológica que tiene lugar aparentemente por estímulos extremadamente tóxicos o por un daño celular masivo. La muerte celular por necrosis se caracteriza por la hinchazón celular y por la ausencia de alteraciones morfológicas del núcleo. La integridad de la membrana plasmática se pierde al final del proceso, produciéndose la liberación del contenido celular al medio extra-

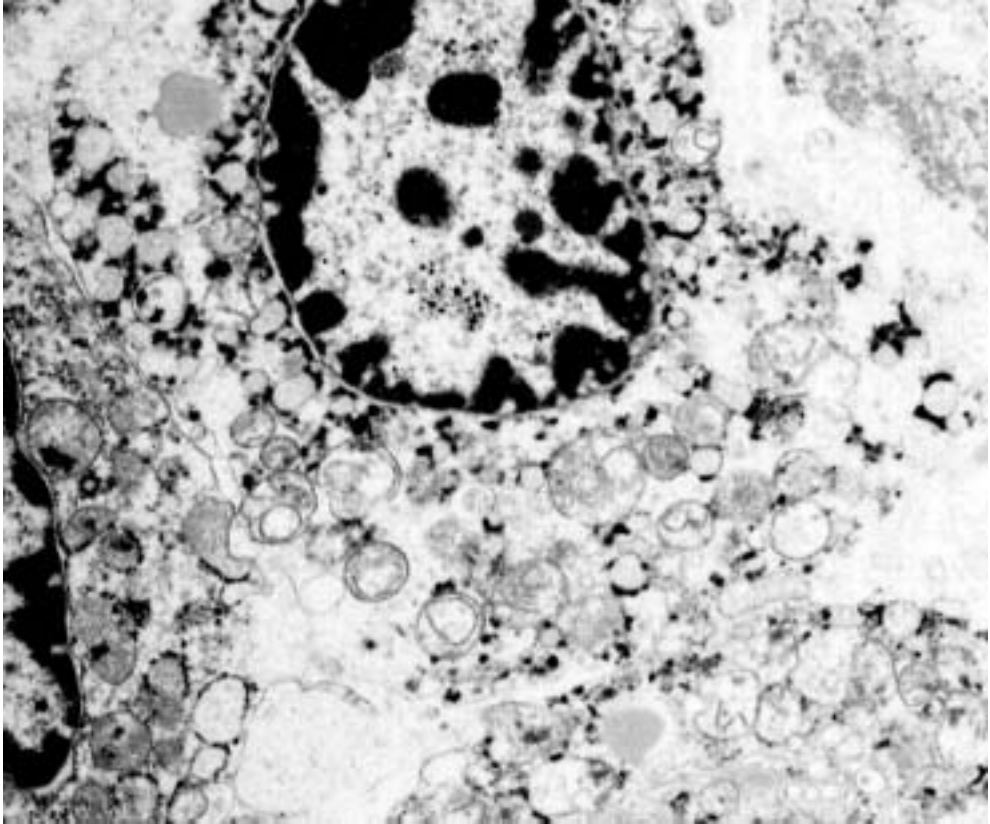


Figura 5. Necrosis de una célula tumoral

celular. La desaparición de la membrana plasmática como barrera selectiva parece ser una característica diferencial de la necrosis, y la causa de que se produzca una fuerte reacción inflamatoria, lo cual no ocurre en el caso de la apoptosis. Esta inflamación puede producir la muerte de células vecinas.

La muerte celular fisiológica se describió por primera vez teniendo en cuenta únicamente características morfológicas, y se la denominó apoptosis (Kerr et al., 1972), palabra griega que significa “caída”, tal como las hojas de los árboles o los pétalos de una flor. Se definió como una muerte celular que ocurre esporádicamente en tejidos, que no genera una reacción inflamatoria, y que podía ser programada o inducida, pero

que era morfológicamente diferente de la necrosis. Se supuso que este tipo de muerte celular podría ser un elemento esencial en la homeostasis de un tejido, equilibrando la división celular y la muerte celular. También se sugirió que la apoptosis podría ser importante en la ontogenia y en algunos procesos fisiopatológicos, ya que la causa subyacente de muchas enfermedades está relacionada con cambios en el mecanismo de la muerte celular, por ejemplo el crecimiento tumoral, que puede producirse tanto por una disminución de la mortalidad celular como por un incremento del ritmo de división celular. Por el contrario, las enfermedades degenerativas pueden deberse a una producción reducida de células o a un aumento de muerte celular.

La muerte celular fisiológica se puede considerar un suceso programado principalmente durante la ontogenia, lo que parece indicar que algún reloj molecular determina el momento en el que una célula dada deberá morir. Se cree que esto está asociado con genes específicos que son activados o desactivados para poner en marcha la maquinaria de muerte celular. Sin embargo, la apoptosis no está siempre programada, ya que importantes sucesos de transducción de señales que conducen a la muerte celular se disparan por señales externas.

Una de las etapas más tempranas de la apoptosis de una célula es el cese de comunicación con las células vecinas. Es evidente que la célula que va morir se separa de las adyacentes y se redondea. Se produce la condensación de la cromatina en forma de media luna cerca de la envoltura nuclear y la fragmentación del núcleo, las organelas permanecen intactas, la célula disminuye de tamaño y su superficie se ondula y “burbujea” separándose numerosas vesículas de diverso tamaño rodeadas de membrana denominadas cuerpos apoptóticos. Estos pueden contener sólo citoplasma o fragmentos de núcleo y otras organelas. La integridad de la membrana de los cuerpos apoptóticos no se pierde antes de ser fagocitados, ya sea por macrófagos circundantes o, más frecuentemente, por células vecinas sanas. El mantenimiento de la membrana plasmática intacta, que impide el contacto del citoplasma con el sistema inmune, parece ser la razón de la ausencia de reacción inmunitaria en la apoptosis, lo que hace a este proceso prácticamente imperceptible para el organismo.

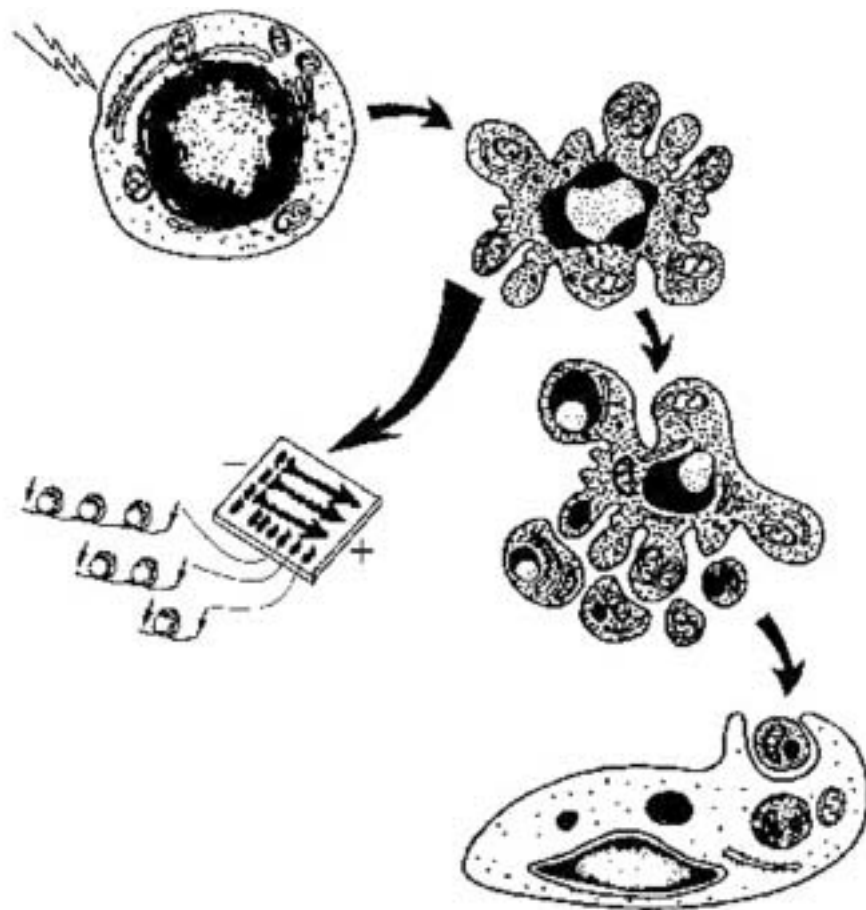


Figura 6. Características ultraestructurales de la muerte celular por apoptosis

El marcador morfológico de la apoptosis es la condensación característica de la cromatina nuclear, como hemos señalado anteriormente, y que se puede ver fácilmente con colorantes fluorescentes permeables que se unen al ADN. Una característica de la muerte celular apoptósica es la degradación del ADN genómico por una endonucleasa que produce la rotura del ADN en fragmentos que difieren en 200 pares de bases, los cuales se ponen de manifiesto con el método histológico de tinción TUNEL y dan lugar a un modelo característico en escalera con electroforesis en gel de agarosa.

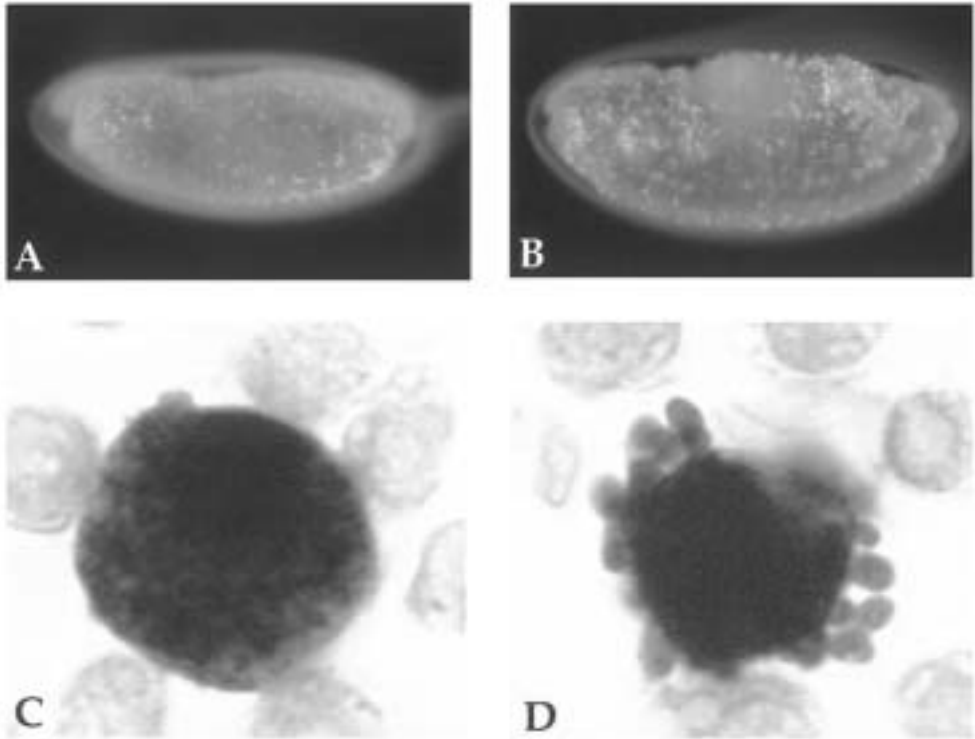


Figura 7. Distintas etapas de la apoptosis

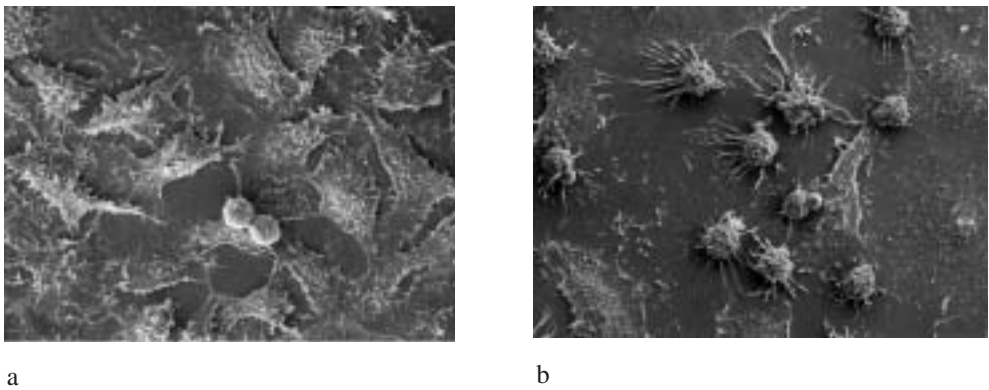


Figura 8. Células Hela normales (a) y apoptósicas (b)

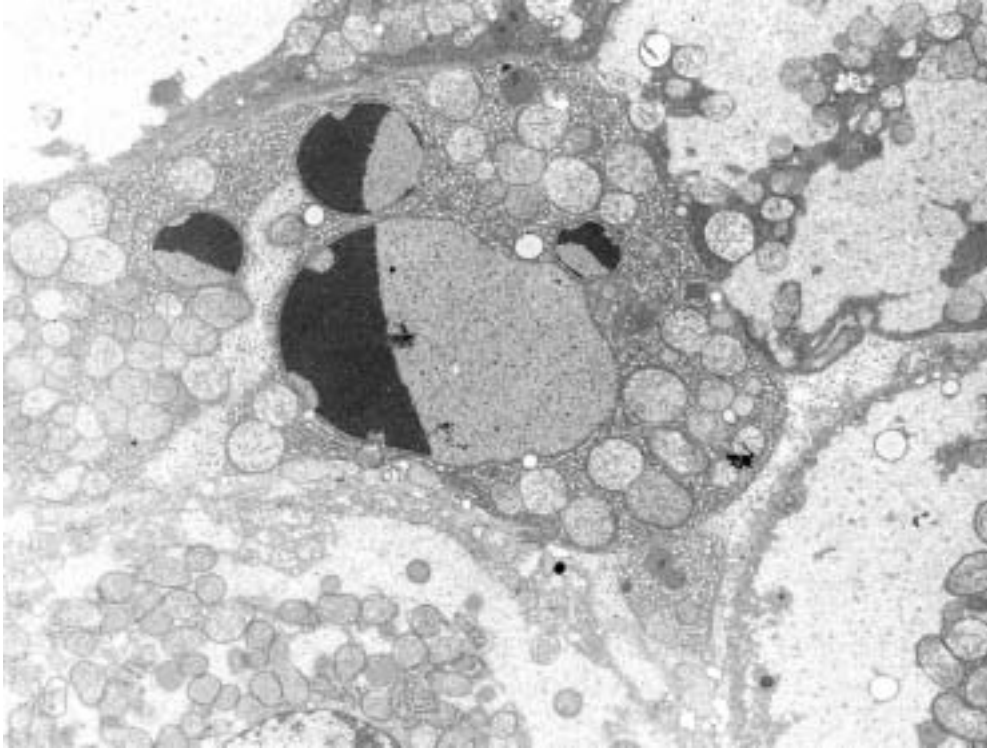


Figura 9. Muerte celular apoptótica

## **Regulación de la apoptosis**

Se ha establecido que el programa de muerte celular implica a inductores, reguladores y efectores.

### ***Inductores***

La apoptosis puede ser inducida por una gran variedad de condiciones que, en principio, no parecen tener nada en común. La misma señal puede producir apoptosis o necrosis, dependiendo aparentemente del nivel de estrés impuesto por la señal dañina. Niveles más bajos inducirán apoptosis, en la que la célula es todavía capaz de activar su propia muerte, pero

para más altos se producirá en su lugar necrosis. Aparentemente el momento decisivo es la rápida disminución de energía. Esto se debe a que la apoptosis requiere niveles normales de ATP, una repentina caída en la concentración de ATP puede sólo conducir a necrosis. *In vitro*, a la apoptosis sigue siempre la necrosis, es decir, la desintegración de la membrana.

Se consideran inductores de la apoptosis ciertos receptores de la membrana plasmática, el daño al ADN, el estrés y la alteración de la homeostasis del calcio intracelular. Los receptores de la membrana plasmática reconocen señales externas y transducen sus mensajes promoviendo la generación de segundos mensajeros o una cascada de proteínas interactivas. Estas moléculas, a su vez, desencadenan un nuevo comportamiento de la célula activando diferentes efectores.

Existen diferentes receptores de la membrana plasmática implicados en la iniciación de la apoptosis, como la familia del Receptor de Necrosis Tumoral (TNFR). Las integrinas son otra familia de proteínas de la membrana plasmática que se han relacionado con la apoptosis de células epiteliales y endoteliales. Cuando estas células se separan de la matriz extracelular o se las hace crecer en suspensión, sufren apoptosis. Por otra parte, el daño al ADN activa a p53, un gen supresor de tumores frecuentemente mutado en tumores humanos, que hace que la célula detenga su ciclo celular o sufra apoptosis.

Se consideran también inductores de la apoptosis el estrés, como la retirada de factores de crecimiento o de suero, y la alteración del calcio intracelular.

### ***Reguladores***

La apoptosis está estrictamente regulada, y el descubrimiento de genes implicados en ella ha permitido un avance significativo en el conocimiento de la muerte celular. La importancia de estos genes, por ejemplo, los de la familia bcl-2, ha sido ampliamente demostrada. Además, hay

otras proteínas no relacionadas con la familia bcl-2 que parecen modular también la apoptosis.

Las proteínas de la familia Bcl-2 se localizan en la membrana externa mitocondrial, en la envoltura nuclear y en el retículo endoplasmático. Se dividen en dos grupos principales, agonistas como Bax y antagonistas como Bcl-2, según su actividad a favor o de bloqueo de la apoptosis.

Las mitocondrias parecen ser el punto de control donde convergen diversos inductores de la apoptosis para desencadenar la muerte celular. Este papel central de las mitocondrias se debe a la presencia en el espacio intermembrana o cámara externa de diferentes inductores de la apoptosis, como son el citocromo c y el Factor Inductor de la Apoptosis (AIF). Las diversas señales apoptogénicas promueven la liberación de estas proteínas a la matriz celular, lo que activa la fase de ejecución de la apoptosis.

### *Efectores*

La apoptosis se caracteriza principalmente por cambios morfológicos específicos en el núcleo y membrana plasmática. Estos cambios son muy similares en diferentes tipos de células, lo que supone que existe una serie conservada de enzimas que producen estas modificaciones cuando se activan en la fase de ejecución de la muerte celular. Estos enzimas determinan el destino de la célula, principalmente porque sus efectos son irreversibles. Algunos de ellos son las caspasas y las endonucleasas.

Las caspasas son proteasas dependientes de cisteína caracterizadas porque escinden un residuo de ácido aspártico (**cistein aspartasas**). En general, las caspasas se localizan en el citoplasma y se presentan como proenzimas inactivos que se activan por proteólisis, y en algunos casos por autocatálisis. Se han identificado 14 caspasas en mamíferos, y de ellas un subgrupo implicado directamente en la apoptosis.

La fragmentación del núcleo y la degradación del ADN en multímeros de 200 pb son características bien establecidas de la apoptosis. Estos

dos cambios dependen de la activación de la caspasa 3. La fragmentación del núcleo implica a una proteína, Acinus, que induce a la condensación de la cromatina después de la escisión por la caspasa 3 y otra proteasa.

### **Significado funcional de la apoptosis**

Se considera que la muerte celular fisiológica se presenta sólo en organismos pluricelulares, con importantes funciones en el desarrollo y la homeostasis. Se ha propuesto que la muerte celular se divida en cinco categorías, dependiendo del papel de la célula muerta en el organismo. Primero, se consideran *células inútiles*, aquellas que no tienen función en el organismo. En general, son eliminadas en etapas muy tempranas del desarrollo, y se ha sugerido que representan vestigios evolutivos. Segundo, *células superfluas o excedentes*. Por ejemplo, el sistema nervioso, en el que parece que se produce un exceso de células, y son eliminadas las neuronas que no llegan a contactar con los sitios diana. Tercero, las *células erróneas o dañadas* que son las que se desarrollan incorrectamente o que sufren daño genético, respectivamente. Cuarto, *células obsoletas o anticuadas* que son las que han completado su función, ya sea en el desarrollo o en la homeostasis de un órgano dado. Quinto, las *células nocivas o perjudiciales* que incluyen, por ejemplo, la selección negativa de linfocitos T autorreactivos en el timo. Estas células, a menos que se eliminen, representan un riesgo de enfermedad autoinmunes.

## **APOPTOSIS Y DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

La muerte celular en el sistema nervioso en desarrollo, así como su significado potencial para la morfogénesis normal del cerebro, se ha reconocido hace muchos años. Posteriormente se demostró el papel de los factores tróficos derivados de células diana en la regulación de la histogénesis

neuronal, particularmente en el ajuste del tamaño de poblaciones neuronales con el tamaño de sus dianas postsinápticas, eliminándose las conexiones no deseadas. El establecimiento de las características morfológicas de la muerte apoptótica y su regulación molecular ha llevado a un más profundo conocimiento de los procesos apoptóticos implicados en la formación del SNC durante el desarrollo, en el que casi la mitad de todas las neuronas que se producen mueren por apoptosis cerca del tiempo de nacimiento.

Para definir las moléculas que son necesarias para regular la muerte programada de neuronas de mamíferos se han utilizado ratones transgénicos deficientes en uno o más miembros de la familia de Bcl-2 y de caspasas. Estos estudios, además, definen las vías genéticas de la muerte neuronal y revelan un papel inesperado de la muerte de las células precursoras neurales y de las neuronas inmaduras en el desarrollo del cerebro.

Bcl-2 es la molécula anti-apoptótica más característica de la familia de Bcl-2 y se expresa tanto en el sistema nervioso embrionario como en el adulto. La sobre-expresión de bcl-2 disminuye la muerte celular programada y como resultado se incrementa el número de neuronas en ciertas regiones específicas del cerebro. Otra molécula anti-apoptótica de la familia de Bcl-2, es la Bcl-X<sub>L</sub> que se expresa en relativamente altos niveles en el sistema nervioso. Se ha demostrado el incremento de apoptosis en neuronas inmaduras de ratones deficientes en ambas moléculas Bcl-2 y Bcl-X<sub>L</sub>.

Los miembros anti-apoptóticos de la familia Bcl-2 interactúan con los miembros pro-apoptóticos para regular críticamente la liberación de citocromo c mitocondrial y la muerte celular. De los miembros pro-apoptóticos de la familia Bcl-2, se ha demostrado que Bax es el más importante en el desarrollo de las neuronas. Bax se expresa a niveles relativamente altos tanto en cerebro embrionario como en el adulto y es capaz de formar heterodímeros con Bcl-X<sub>L</sub>. Parece ser que la interacción entre Bax y Bcl-X<sub>L</sub> regula la supervivencia de las neuronas durante el desarrollo del cerebro.

La acción de la familia Bcl-2 está frecuentemente mediada por la activación de caspasas. Las caspasas pueden dividirse en subgrupos ini-

ciadores y efectores, y el fenotipo apoptótico requiere típicamente la activación de una o más caspasas efectoras tales como las caspasas 3, 6 y 7. Durante la muerte programada neuronal, se ha demostrado la activación de la caspasa-3 en ciertas zonas neuroanatómicas en las que se produce apoptosis. Además, esta activación está asociada con la muerte celular programada dependiente de Bcl-X<sub>L</sub> y Bax. Por otra parte, la muerte programada de las neuronas parece estar regulada, además de por miembros de la familia Bcl-2, por la caspasa-3, caspasa-9 y APAF-1.

Los estudios genéticos han revelado la importancia de la muerte celular programada para el establecimiento del número de neuronas en subpoblaciones neuronales dependientes de factores tróficos y relacionadas con un blanco. Además, han señalado el papel significativo de la muerte celular programada de células precursoras neurales y neuronas inmaduras en la morfogénesis del cerebro y la histogénesis neuronal. La muerte presináptica puede también estar implicada en la selección de fenotipos neuronales específicos o apropiados para una región determinada, y en la eliminación de células con anomalías genéticas. Por otra parte, al eliminar genes implicados en la reparación de ADN dañado, se ha demostrado que éste es un estímulo apoptótico significativo para neuronas inmaduras en el cerebro en desarrollo.

La activación de la muerte apoptótica, además de ser un proceso normal durante el desarrollo del sistema nervioso, también se produce en varias condiciones patológicas y puede contribuir significativamente a la aparición de anomalías. La degeneración neuroapoptótica en el cerebro en desarrollo se observa después de daño hipóxico-isquémico, de traumas y de exposición al alcohol y a otros agentes ambientales, así como en ciertas enfermedades neurodegenerativas, como son la enfermedad de Alzheimer y la de Parkinson.

## PERIODOS CRÍTICOS DE SENSIBILIDAD AL ALCOHOL DEL SISTEMA NERVIOSO EN DESARROLLO

Numerosas investigaciones han demostrado la vulnerabilidad del sistema nervioso central en desarrollo a los efectos del alcohol. Se ha demostrado experimentalmente que el etanol interfiere con muchas etapas de la ontogénesis del cerebro, lo que explicaría las numerosas anomalías neurológicas y de conducta que se observan en el hombre y en animales expuestos al alcohol en diferentes momentos del desarrollo del cerebro (TABLA II).

**TABLA II**  
**Etapas de Desarrollo del SNC: Efectos de la Exposición al Alcohol**

	1º periodo 1º mes de gestación	2º periodo 2º trimestre de gestación		3º periodo 3º trimestre de gestación 2º año de vida
	Formación del tubo neural	Continuación de la diferenciación del cerebro		Crecimiento rápido del cerebro Muerte celular neural masiva Astroglíogenesis y mielinización
	Muerte celular neural	Aparición de las células madre o/y de la glía radial		
Efecto del alcohol		Proliferación y emigración neuronal	Déficit de neuronas	Conexiones neurales funcionales (Sinaptogénesis) Diferenciación del cerebelo Destacada microcefalia Desarrollo anormal de la astrogliá
Efecto del alcohol	Incremento de la muerte de las células de la cresta neural Importantes defectos del tubo neural (p.e. anencefalia, hidrocefalia, malformaciones craneofaciales)	Glía radial anormal  Migración celular anormal  Pérdida de células neurales	Déficit de astrogliá	Aumento de la muerte celular natural y la necrosis celular Alteraciones en las conexiones neurales (p.e. NCAM)  Alteraciones en el cerebelo

SNC: Sistema Nervioso Central

Según Guerri (2002) modificado

Estudios en animales han demostrado que la exposición a altos niveles de alcohol durante la etapa de gastrulación puede dar lugar a anomalías craneofaciales semejantes a las observadas en el SAF. La ingestión puntual de importantes cantidades de alcohol, así como el abuso crónico de alcohol durante la tercera semana de gestación en el hombre, está asociada con una mayor incidencia de defectos craneofaciales y problemas mentales.

Otra etapa crítica del desarrollo tiene lugar en el periodo que se corresponde con el segundo trimestre de gestación humana. En este momento, la mayoría de las partes del sistema nervioso, excepto el cerebelo, comienza a diferenciarse y se produce en algunas áreas del cerebro la generación de la glía radial, la neurogénesis y la migración neuronal. La exposición al alcohol en esa etapa produce glía radial anormal, una migración celular anormal así como la pérdida de células neuronales.

El alcohol también interfiere con el periodo de “crecimiento acelerado del cerebro” que se produce en el tiempo equivalente al tercer trimestre de gestación humana, aunque el crecimiento del cerebro continúa hasta los dos primeros años de vida. Este periodo se caracteriza por un notable desarrollo de células astrogliales y oligodendrogliales así como de la arborización dendrítica, y porque el cerebelo sufre su más rápido periodo de crecimiento. Varios estudios han demostrado que este periodo es especialmente vulnerable al daño cerebral inducido por el alcohol, produciéndose una prominente microcefalia, una pérdida neuronal severa en el hipocampo y cerebelo, una neurodegeneración apoptótica en el forebrain, y la alteración de la sinaptogénesis y del desarrollo glial.

## **MECANISMOS DEL DAÑO INDUCIDO POR EL ALCOHOL EN EL SISTEMA NERVIOSO EN DESARROLLO**

La identificación de los mecanismos que contribuyen al daño fetal inducido por el alcohol se complica por numerosos factores. Por ejemplo, no se han determinado los procesos moleculares y celulares exactos implicados en el desarrollo normal del sistema nervioso central, lo que hace difícil dilucidar el efecto que tiene el alcohol sobre este sistema. Además, el alcohol interacciona con los tejidos de múltiples formas, y esas interacciones pueden tener efectos a corto y largo plazo. Finalmente, cada persona presenta una combinación diferente de efectos relacionados con el alcohol, que está determinada por el momento, nivel, pauta y duración de la bebida de la madre así como por factores genéticos. Esta variabilidad hace difícil comparar los efectos del alcohol de una persona a otra.

Los efectos del alcohol sobre el cerebro en desarrollo son particularmente complejos. Para ciertos grupos de neuronas, el alcohol puede producir la muerte celular, mientras que para otros grupos de células interfiere con funciones celulares.

El alcohol puede disminuir el número de células en una población celular a través de diferentes mecanismos dependiendo del estado de desarrollo de las células. Por ejemplo, las neuronas en el cerebro fetal se multiplican por un proceso de división celular, y después emigran durante el desarrollo para llegar a tener una localización apropiada donde alcanzan su forma y función definitiva. Si algunos grupos de esas células son expuestos al alcohol durante la división celular, la generación de nuevas células puede reducirse por alteración de la tasa de división. Si la exposición tiene lugar en etapas posteriores de desarrollo, sin embargo, cuando las células ya no se dividen, esta misma población de células puede ser menor como resultado de la muerte celular inducida por el alcohol. Por ejemplo, las células de la cresta neural emigran a zonas apropiadas para formar el cartílago y los huesos faciales así como los nervios periféricos que inervan la cabeza y la cara. En embriones de pollo, la exposición al

alcohol antes de que las células de la cresta neural comiencen a emigrar da lugar a la muerte celular excesiva de estas células durante el periodo de emigración, y producen unas características faciales anormales semejantes a la de los niños con SAF.

A medida que las neuronas se desarrollan, pueden cambiar respecto a su susceptibilidad a los efectos del alcohol. Este cambio puede demostrarse en las células de Purkinje, localizadas en el cerebelo que está relacionado con la coordinación motora y el aprendizaje motor. Durante la división celular, la exposición al alcohol parece tener mínimos efectos sobre la generación de nuevas células de Purkinje. Sin embargo, en una etapa posterior, cuando las células comienzan a desarrollar todas las características de una neurona madura, las células de Purkinje, y quizás otras neuronas, son especialmente vulnerables a la muerte celular.

Estos ejemplos demuestran que por lo menos algunas consecuencias de la exposición al alcohol en diferentes etapas de desarrollo del SNC son originadas por diferentes mecanismos, como pueden ser: efectos sobre la división celular, sobre la supervivencia de células que están emigrando después de que la división celular haya terminado, y sobre el establecimiento de funciones y estructuras de células maduras. Aun en un estado dado de desarrollo, pueden operar diferentes mecanismos de muerte celular en respuesta a diferentes niveles de consumo maternal de alcohol y, en consecuencia, a diferentes concentraciones de alcohol en la sangre fetal. Teniendo en cuenta estos factores, pueden operar simultáneamente y secuencialmente en el tiempo múltiples mecanismos que conduzcan a un daño fetal relacionado con el alcohol.

### **Factores de crecimiento que regulan la proliferación y supervivencia celular**

Las neuronas, como todas las células, necesitan para sobrevivir recibir permanentemente de su entorno “señales de supervivencia” constituidas esencialmente por factores neurotróficos, particularmente neurotrofinas. En ausencia de estas señales, las neuronas desencadenan su progra-

ma de suicidio y mueren por apoptosis. Este fenómeno es probablemente el origen de la pérdida neuronal masiva y programada que se observa durante el desarrollo embrionario: las neuronas formadas en el curso de la fase de proliferación no dispondrán todas de un aporte suficiente de factores tróficos. La apoptosis neuronal inducida por defecto de factores tróficos permitirá a cada célula blanco ser inervada por un número apropiado de neuronas.

La exposición al alcohol interfiere con la actividad de los factores que regulan el crecimiento, la proliferación, la supervivencia y la diferenciación de las neuronas durante el desarrollo. Por otra parte, se ha demostrado que también son capaces de proteger a algunas poblaciones celulares de la neurotoxicidad inducida por el alcohol.

Son necesarios numerosos factores de crecimiento para que la división celular transcurra normalmente, incluyendo dos factores denominados “factores de crecimiento semejantes a la insulina” (IGF) I y II. Ambos IGF-I y IGF-II ejercen sus efectos por unión a receptores de IGF-I de la superficie celular. El alcohol puede interferir con la actividad del receptor de IGF-I. Como resultado, IGF-I se une a su receptor, pero la función de señal del receptor está bloqueada, la división celular mediada por IGF-I no continúa y, además, las neuronas diferenciadas mueren por apoptosis. Por otra parte, la exposición in vivo del etanol durante el desarrollo del cerebro disminuye los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y altera su receptor, perjudicando las vías intracelulares implicadas en la supervivencia celular. Estos efectos están asociados con el aumento de muerte celular por necrosis y apoptosis.

### **Expresión de receptores suicidas Fas/Apo (Apoptosis)-1**

Un importante activador de la apoptosis es el receptor Fas/Apo (Apoptosis)-1, un miembro de la familia del receptor del Factor de Necrosis Tumoral (TNF). Se ha demostrado que Fas/Apo-1 se expresa transitoriamente en el cortex cerebral en desarrollo y que su activación conduce a la inducción de muerte cerebral en células corticales por meca-

nismos dependientes de caspasas. El etanol parece inducir una susceptibilidad a señales apoptósicas a dosis bajas por aumento de la expresión de mRNAs para receptores citotóxicos como Fas/Apo-1.

### **Activación de caspasa-3**

La activación de un grupo de caspasas es un suceso clave para la inducción de la apoptosis en la mayoría, si no todas, las células de mamíferos.

Las caspasas pueden subdividirse en varios grupos según sea su estructura, función, y/o posición en la cascada apoptósica. Uno de ellos está implicado en el procesamiento de las citoquinas, un segundo inicia la cascada apoptósica, y un tercero representa los verdaderos enzimas efectores en la muerte apoptósica. La caspasa-3 parece ser la caspasa efectora predominante en el sistema nervioso en desarrollo, su activación ha sido detectada después del tratamiento con etanol y se corresponde con el patrón de neurodegeneración apoptósica que se produce simultáneamente.

### **Genes de la familia Bcl**

No todas las células expuestas a alguno de los factores que inducen la muerte celular realmente mueren. El que una célula viva o muera está determinado por el equilibrio entre ciertas proteínas que pueden activar o bloquear la apoptosis. Un grupo bien estudiado de genes que codifica proteínas relacionadas con la muerte celular es el de la familia bcl-2. Algunas de estas proteínas promueven la apoptosis, mientras que otras la impiden. Un incremento de miembros de la familia bcl-2 que evita la apoptosis puede proteger a una célula de la muerte en varias condiciones, incluyendo la exposición al alcohol.

### **Radicales libres, estrés oxidativo y disfunción mitocondrial**

Un factor principal que puede inducir apoptosis, así como necrosis, es el estrés oxidativo. Este término se refiere a las consecuencias de tener

niveles excesivos de radicales libres en las células. Los radicales libres son moléculas altamente reactivas que pueden haberse formado durante varias reacciones bioquímicas en las células. Muchos de estos radicales libres contienen oxígeno y se les da el nombre de “especies oxígeno reactivas” (ROS). Típicamente, los niveles de ROS y otros radicales libres están controlados por varias moléculas “limpiadoras”, conocidas como antioxidantes, que se encuentran normalmente dentro de la célula y que eliminan los radicales libres. Si los niveles de ROS exceden la capacidad de la célula para eliminarlos, o si los niveles normales de antioxidantes dentro de la célula son reducidos debido a una agresión tóxica, entonces puede ocurrir el estrés oxidativo. Este estrés oxidativo puede causar daño a los componentes celulares, como membranas, ADN, y proteínas. Además, el estrés oxidativo puede inducir procesos de muerte celular a través de varios mecanismos, incluyendo la liberación de factores que inducen la apoptosis.

El alcohol puede inducir el estrés oxidativo por varios mecanismos. Por ejemplo, ciertas vías del metabolismo del alcohol dan lugar a la generación de ROS. Además, el alcohol puede reducir los niveles de antioxidantes. Resultados experimentales sugieren que estos factores pueden contribuir al daño celular y a la muerte celular en el feto. El tratamiento con antioxidantes parece mejorar el daño inducido por el alcohol en modelos animales.

La formación de niveles excesivos de ROS inducida por el alcohol puede también dañar las células e inducir muerte celular por interferencia con la función de las mitocondrias. Las mitocondrias tienen una función adicional que es la de almacenar calcio y regular los niveles de calcio, lo que es particularmente crítico en neuronas. El flujo controlado de calcio del medio extracelular al interior de las neuronas es una de las etapas clave en el proceso de comunicación química entre neuronas. Para asegurar la función neuronal, los niveles de calcio en el interior de la neurona deben estar estrechamente regulados. Además las concentraciones excesivas de calcio pueden ser tóxicas para las neuronas. Por consiguiente, la capacidad de las mitocondrias para secuestrar calcio activamente es vital para el mantenimiento de la función neuronal y de su supervivencia.

El estrés oxidativo, así como la formación de niveles de exceso de ROS inducidos por el alcohol, puede también estar asociado con funciones alteradas de las mitocondrias, que incluyen su capacidad de regular los niveles internos de calcio. La disfunción de las mitocondrias puede conducir tanto a necrosis como a apoptosis. Cuando las mitocondrias llegan a ser disfuncionales, pueden sufrir un proceso denominado “transición de la permeabilidad mitocondrial”. Durante este proceso, posiblemente se abran poros o canales en la membrana externa de la mitocondria, a través de los cuales se liberan sus contenidos, incluyendo calcio y citocromo c, en el hialoplasma. Ambos pueden activar caspasas que juegan un papel fundamental en la apoptosis.

### **Efecto sobre los neurotransmisores**

Otro mecanismo importante, a través del cual el alcohol afecta desfavorablemente a la estructura y funciones del cerebro en desarrollo, es por interferencia con la actividad de neurotransmisores, sustancias químicas que permiten la transmisión de señales nerviosas de una neurona a otra. Esta transmisión ocurre en una zona de unión entre dos neuronas denominada sinapsis.

En la sinapsis, la parte de la neurona que conduce las señales nerviosas lejos del cuerpo celular de la neurona, o axón, interacciona con extensiones ramificadas, o dendritas, de la neurona vecina que recibe la señal nerviosa. Durante el proceso de transmisión, los neurotransmisores contenidos en vesículas de almacenamiento son liberados en el extremo del axón de la neurona que emite señales y atraviesa una pequeña hendidura para llegar a la neurona que recibe las señales. Allí, los neurotransmisores interaccionan con receptores específicos que inducen reacciones bioquímicas en la neurona que recibe la señal, y promueven o impiden la generación de una nueva señal nerviosa.

Existen numerosos neurotransmisores, y algunos, como son la serotonina, el glutamato y el ácido gamma-aminobutírico (GABA), también ayudan a organizar el SNC durante el desarrollo fetal. La exposición

prenatal al alcohol puede alterar las funciones de estos sistemas de neurotransmisores y producir la muerte neuronal.

**Serotonina.** La serotonina aparece pronto durante la ontogenia. La exposición prenatal al alcohol retrasa significativamente el desarrollo del sistema serotoninérgico, reduciendo el número de neuronas serotoninérgicas, retardando su emigración y alterando la interacción normal entre serotonina y sus células diana durante periodos que son probablemente esenciales para el desarrollo normal del cerebro. El crecimiento de neuronas que liberan serotonina en el área del cerebro que con el tiempo constituirá el córtex parece ser una etapa crítica en el desarrollo cortical.

Un mecanismo a través del cuál el alcohol puede retrasar el desarrollo del sistema serotoninérgico es por interferencia con las interacciones entre neuronas serotoninérgicas y los cercanos astrocitos que sostienen el crecimiento y desarrollo de esas neuronas. Estos efectos pueden persistir en el adulto y afectar profundamente sus funciones cerebrales.

**Glutamato y GABA.** El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del encéfalo y de la médula, y tiene además un papel crucial en la ontogenia del sistema nervioso. Para realizar sus acciones, el glutamato interacciona con varios receptores, incluyendo el llamado receptor N-methyl-D-aspartato (NMDA) que regula un canal permeable a los iones de calcio, potasio y sodio. El ácido gamma aminobutírico (GABA) es uno de los principales transmisores inhibitorios. Actúa en dos receptores, uno de los cuales, el GABA<sub>A</sub> es ionotrópico y activa un canal de cloruro.

Durante el desarrollo del cerebro, la interacción del glutamato con el receptor NMDA parece ser crítica para estabilizar las sinapsis que se han formado durante experiencias sensoriales y otras de comportamiento. La entrada de calcio generada en el receptor NMDA es una importante señal para el desarrollo de las neuronas, la formación de las sinapsis, y el mecanismo de aprendizaje, todo lo cual es crucial para la capacidad de adaptación del cerebro a su ambiente. La excesiva activación del receptor NMD, sin embargo, puede conducir a una alta concentración de calcio en el interior de la neurona que si es suficientemente severa o prolongada puede conducir a la muerte celular, ya sea por apoptosis o necrosis, posi-

blemente por activación de proteasas dependientes del calcio que generan radicales libres tóxicos para la célula.

La exposición al alcohol en el desarrollo puede reducir el número y/o la función de los receptores NMDA tanto durante el desarrollo temprano como en etapas posteriores. Además, se ha demostrado que la exposición al etanol durante el periodo de “crecimiento acelerado del cerebro” o periodo de sinaptogénesis causa neurodegeneración apoptósica amplia. Se cree que el etanol ejerce su acción tóxica por un mecanismo dual, por bloqueo de los receptores NMDA e hiperactivación de los receptores GABA<sub>A</sub>, ya que el etanol tiene propiedades de antagonista de NMDA y mimetiza los efectos de GABA, propiedades ambas que inducen modelos característicos de neurodegeneración apoptósica o excitotoxicidad en el cerebro de rata en desarrollo.

Las condiciones de excitotoxicidad pueden ocurrir cuando desaparecen los altos niveles de alcohol que se producen cuando la madre bebe excesivamente. En estos casos, el feto experimenta periodos de alta exposición al alcohol, seguidos de episodios de privación. Los altos niveles de alcohol inhiben agudamente la función del receptor NMDA. Durante la retirada después de una intensa exposición al alcohol, sin embargo, la estimulación del receptor NMDA por el glutamato se incrementa temporalmente y puede conducir a la excitotoxicidad. El alcohol podría así afectar a las funciones de numerosos sistemas de neurotransmisores durante periodos críticos del desarrollo del cerebro además de incrementar la muerte celular. Esto podría jugar un papel principal en las deficiencias cognitivas y de comportamiento asociadas con SAF.

### **Efectos sobre las interacciones célula-célula y célula-matriz**

El etanol, durante algunas etapas del desarrollo, puede alterar las interacciones normales célula matriz o célula-célula induciendo la apoptosis, lo que puede conducir a una serie de déficit en el cerebro en desarrollo. Las neuronas deben establecer contacto célula-célula y célula-matriz durante el crecimiento y desarrollo para sobrevivir, emigrar a su

destino final y desarrollar las conexiones apropiadas con las células vecinas. Se ha demostrado que el alcohol interacciona con componentes de la membrana celular y de la superficie celular, como son las moléculas de adhesión de células neurales (NCAM), interrumpiendo las interacciones célula-célula, induciendo la peroxidación de lípidos y cambiando las funciones de los receptores de membrana como factores de crecimiento, neurotransmisores y hormonas.

Defectos en una particular NCAM denominada L1 pueden llevar al desarrollo anormal del cerebro en el hombre, que muestra retardo mental, completa ausencia de cuerpo calloso y anormal desarrollo del cerebelo. Estas anomalías cerebrales son similares a aquéllas encontradas en pacientes con SAF, lo que sugiere que la exposición prenatal al alcohol puede también afectar a la molécula L1 y por consiguiente contribuir a varios aspectos del fenotipo SAF. Esta hipótesis se apoya en que, cuando neuronas en cultivo son expuestas a bajos niveles de alcohol, se inhibe el agrupamiento celular mediado por L1. Este efecto inhibitorio es específico para ciertas moléculas de alcohol, como el etanol, mientras que otras, como ocurre con el octanol, bloquean el efecto del etanol sobre la adhesión celular en cultivos de tejidos, e impide los efectos nocivos del etanol sobre fetos de ratones que crecen en cultivo *in vitro*.

### **Efecto sobre las células gliales**

El desarrollo normal del cerebro y de sus funciones requiere no sólo neuronas, sino también células no neuronales o gliales. Existen varios tipos de células gliales con funciones especializadas. Por ejemplo, la migración de las neuronas nuevamente formadas hasta su localización final en el cerebro en desarrollo, requiere la presencia de células que constituyen la glía radial, cuyas prolongaciones sirven como sendas o caminos que dirigen las neuronas a sus destinos apropiados. Una vez que todas las neuronas han emigrado a su localización final, las células gliales radiales normalmente se transforman en otro tipo célula glial de forma estrellada o astrocitos.

Los astrocitos proporcionan un sostén estructural a las neuronas. Después de la exposición prenatal al alcohol, sin embargo, la glía radial se diferencia prematuramente en astrocitos. Como resultado, las neuronas generadas hacia el final del periodo de emigración neuronal, que normalmente emigraría a las capas más externas de la corteza cerebral, pierde sus guías gliales radiales, detienen su emigración y terminan en posiciones anormales. Este modelo podría explicar la posición anormal de las neuronas en la corteza cerebral que se observa después de la exposición al alcohol durante el desarrollo.

Estudios tanto en modelos animales como *in vitro*, demostraron que la exposición al alcohol altera varios aspectos de la estructura y función de los astrocitos. Así, la exposición al alcohol disminuye la proliferación de astrocitos en la corteza cerebral, reduce o retrasa la producción de proteínas marcadoras de los astrocitos, como la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) que dan a estas células su forma característica, e interfiere con su producción de factores de crecimiento específicos o con su respuesta a los mismos. Además, el alcohol altera la integridad del citoesqueleto de actina y de las moléculas asociadas de contacto focal (p.e. paxilina, vinculina), que son fundamentales para la adhesión adecuada de la célula a la matriz extracelular. Estos cambios inducidos por el alcohol en el desarrollo de los astrocitos y en su función podrían tener serias consecuencias sobre la migración y supervivencia neuronal y sobre la formación correcta de las conexiones entre neuronas.

### **Deficiencias en ácido retinoico**

El ácido retinoico, una forma activa de la vitamina A, es esencial para el normal desarrollo de varios tejidos y órganos de vertebrados, incluyendo el desarrollo de las células de la cresta neural en estructuras craneofaciales. Las deficiencias de ácido retinoico o de sus receptores causa la apoptosis de las células de la cresta neural y defectos del sistema nervioso.

Se ha sugerido que las anomalías embriofetales inducidas por el alcohol pueden haber sido causadas por una reducción del ácido retinoico debida a la inhibición de la oxidación del retinol inducida por el alcohol. Estudios de un enzima alcohol deshidrogenasa (clase IV) que está implicado en la síntesis de retinal, un precursor inmediato del ácido retinoico, parecen apoyar esta hipótesis. Se demostró que las concentraciones de alcohol encontradas en madres alcohólicas inhiben este enzima y están asociadas con niveles reducidos de ácido retinoico en el sistema nervioso y en el rostro del embrión. El ácido retinoico actúa a través de sus receptores específicos, algunos de los cuales activan o inactivan los genes que regulan ritmo, coordinación, y secuencia de varias etapas del desarrollo de estructuras craneofaciales así como de ciertas regiones del cerebro. Una deficiencia severa de vitamina A o insuficiente formación de ácido retinoico puede producir defectos de nacimiento, y el alcohol puede impedir la formación de ácido retinoico en el cerebro. Este trastorno en las distintas fases de la regulación de genes mediada por ácido retinoico puede ser un componente clave en los efectos nocivos del alcohol durante el desarrollo.

### **Transporte e incorporación de glucosa**

Algunos de los efectos nocivos de la exposición prenatal al alcohol también pueden estar asociados con el trastorno, inducido por el alcohol, de la utilización de glucosa por el cerebro. Para pasar la membrana celular, la glucosa sanguínea debe unirse a proteínas transportadoras de glucosa denominadas GLUT1 hasta GLUT7. Las principales proteínas transportadoras de glucosa del cerebro son GLUT1 y GLUT3. En neuronas y astrocitos cultivados de rata, la exposición a corto plazo de alcohol reduce la entrada de glucosa así como los niveles de proteínas transportadoras de glucosa. De manera similar, la exposición prenatal prolongada de ratas al alcohol reduce tanto la incorporación de glucosa como la expresión del gen GLUT1. Debido al papel central que la glucosa tiene en el cuerpo, los cambios en el transporte de glucosa inducidos por el alcohol tienen amplias implicaciones y debe ser considerado como un factor potencial de las deficiencias del crecimiento y del daño asociado a la exposición prenatal al alcohol.

## EPIDEMIOLOGÍA

### Contribución maternal al Síndrome Alcohólico Fetal

No todas las mujeres que beben durante el embarazo darán a luz un niño con SAF o ni siquiera con ARND. Se estimó que el 4.3 por ciento de mujeres que beben mucho tendrán un niño SAF y que la mitad de los hijos de mujeres que eran bebedoras importantes no eran anormales.

Estudios realizados en Estados Unidos entre los años 1980 y 1990, estimaron que la prevalencia global de SAF puede estar entre 0.5 y 2 casos por 1000 nacimientos y por encima del 10 por 1000 en ciertas reservas de indios americanos. Otras investigaciones señalan que SAF, ARND y ARBD pueden afectar al 10 por 1000 de nacimientos o más, dependiendo de los métodos de diagnóstico.

### Factores de riesgo

Estudios epidemiológicos de SAF, ARND y ARBD, así como estudios de mujeres que dependen o abusan del alcohol, señalan sistemáticamente los mismos factores de riesgo (TABLA III). Estos factores representan una serie de condiciones que están frecuentemente asociadas con el nacimiento de un niño con SAF o con otras afecciones relacionadas con el alcohol. Algunas de estas variables pueden incrementar el riesgo porque conducen a un importante consumo prenatal de alcohol, como pueden ser las características familiares y una temprana iniciación a la bebida.

Los factores de riesgo incluyen la edad maternal, la posición socioeconómica, la identidad étnica, los factores genéticos, y el metabolismo maternal del alcohol, entre otros. Se han estudiado también los riesgos asociados con diferentes pautas de bebida, encontrándose que el factor de mayor riesgo de daño prenatal por el alcohol no es tanto la cantidad total de alcohol que se consume en un periodo de tiempo, por ejemplo en

**TABLA III. Factores de Riesgo Asociados con Madres bebedoras, SAF y ARBD/ARND**

Elemento que influye	Factor de riesgo maternal
Salud	Mayor de 25 años cuando nace el niño SAF Con 3 ó más hijos cuando nace el niño SAF Uso de otras drogas, incluyendo el tabaco y sustancias ilícitas Enfermiza o mortalidad prematura por causas relacionadas con el alcohol
Estatus socioeconómico (SES)	Bajo SES Desempleado o con empleo marginal
Pauta de bebida	Edad temprana de inicio de consumo regular de alcohol Consumo alto de alcohol (pe. cinco ó más bebidas por ocasión, dos ó más días por semana) Consumo frecuente de alcohol (p.e. diariamente o cada fin de semana) Alta concentración de alcohol en sangre No reducción de la bebida durante la gestación
Perfil psicológico	Baja autoestima Depresión Disfunción sexual
Rasgos sociales familiares	Abuso de alcohol en familia Abuso de alcohol por el compañero de la mujer Estatus marital poco sólido (p.e. cohabitación, soltera, separada o divorciada)
Cultura local y comunidad	Relativamente tolerante con el consumo importante de alcohol

ARBD: Defectos de nacimiento relacionados con el alcohol

ARND: Desorden del neurodesarrollo relacionado con el alcohol

SAF: Síndrome alcohólico fetal

Según May y Gossage (2001)

una semana, sino el alto nivel de concentración puntual de alcohol en la sangre que producen las bebidas consumidas en una ocasión determinada.

Muchos estudios, especialmente los realizados en Estados Unidos y Canadá, han identificado factores de riesgo relacionados con la salud de la madre, como son la malnutrición, el tener más de 25 años, haber tenido tres o más hijos, haber tenido anteriormente un hijo SAF, o el uso de otras drogas, incluyendo el tabaco y sustancias ilícitas.

El bajo estatus socioeconómico implica numerosas variables sociales que se han encontrado asociadas a los nacimientos de niños con SAF, tanto en Estados Unidos como en otras partes del mundo, como es el empleo de corta duración, de baja categoría o marginal.

Las mujeres con hijos SAF, ARND o ARBD generalmente tienen la costumbre de beber mucho, con frecuencia y de manera prolongada, lo que produce una alta concentración de alcohol en sangre. Aunque la mayoría de las mujeres reducen su consumo de alcohol durante el embarazo, las madres con hijos SAF generalmente no lo han hecho. La mayoría de las mujeres que dan a luz niños SAF viven en un medio cultural y social que tolera, aprueba o es incapaz de ocuparse de los problemas de la bebida. Por ejemplo, esas mujeres a menudo tienen padres, hermanos y amigos que son bebedores problemáticos. Las madres de niños SAF a menudo se relacionan y viven con hombres que son bebedores empedernidos. Es muy común que los niños SAF y sus hermanos estén en una familia de acogida o en adopción debido a que sus madres de alto riesgo y sus familias son frecuentemente incapaces de cuidarlos, y a que sus madres están en alto riesgo de morbilidad y de mortalidad prematura debido a la bebida y a su estilo de vida.

Algunos estudios han examinado las características psicológicas asociadas con el riesgo de la bebida en mujeres y el tener hijos SAF. Estos estudios generalmente encuentran que las mujeres sufren de baja autoestima, depresión y manifiestan problemas de disfunción sexual, como son la carencia de interés sexual y la falta de orgasmo.

### **Contribución paterna al Síndrome Alcohólico Fetal**

Las consecuencias perjudiciales sobre la prole que produce la exposición al alcohol materno durante la gestación han sido extensamente estudiadas. En contraste, muy poco se sabe respecto al posible papel de factores paternos preconceptionales.

Las mujeres que son bebedoras empedernidas tienden a relacionarse con hombres que también lo son, y la consecuencia es que alrededor del 75% de niños con SAF tengan padres biológicos que son grandes bebedores o alcohólicos. Por consiguiente, puede ser que algunas de las anomalías atribuidas a los efectos teratógenos del consumo maternal de bebidas alcohólicas puedan ser debidos o incrementados por el consumo del padre. Mientras es posible que los padres bebedores contribuyan a este efecto sólo debido a que las madres beban más cuando convivan con hombres que sean grandes bebedores, hay también un cuadro creciente de evidencias preclínicas que indican que muchos de los efectos asociados con la exposición maternal al alcohol son también el resultado de la exposición paterna al alcohol. Por otra parte, estudios realizados sobre el incremento del abuso de alcohol entre adolescentes han demostrado que casi el 35% de bebedores habituales son menores de 16 años, dato importante que hace fundamental la investigación de los efectos del alcohol en adolescentes, además de en adultos.

Estudios epidemiológicos han asociado el consumo paterna de alcohol con anomalías en los hijos, como son el escaso peso al nacer y el incremento de los defectos septales ventriculares, efectos asociados a la exposición maternal al alcohol. Además, hay evidencia de que la hiperactividad y la disminución de capacidad cognitiva en algunos niños están relacionados con un padre biológico alcohólico más que a un padre adoptivo alcohólico.

En estudios con animales de laboratorio se han obtenido algunos resultados interesantes. La exposición crónica al alcohol de ratas macho adolescentes disminuye la fecundidad (porcentaje de gestaciones llevadas a término), además del número de crías. Estos efectos también se han comprobado en animales adultos, además de malformaciones, en algunas investigaciones, y déficit de memoria y aprendizaje, hiperactividad y escasa tolerancia al estrés. Aunque se han sugerido múltiples mecanismos causales para un efecto paterna, ninguno parece satisfactorio para explicar todos los hallazgos. Es necesario realizar una mayor investigación sobre los efectos paternas del alcohol en poblaciones humanas y animales. Sus resultados pueden tener mucha influencia en las acciones de prevención.

## Prevención del uso prenatal del alcohol

La prevención de SAF y enfermedades relacionadas parece sencilla vista superficialmente. Las mujeres que beben en exceso durante el embarazo tienen alto riesgo de dar a luz niños con defectos de nacimiento, por consiguiente, para prevenir estos defectos, las mujeres deberían dejar el alcohol durante todas las fases de embarazo. No se ha podido confirmar que exista una dosis mínima de alcohol que pueda considerarse segura durante el embarazo. Sin embargo, muchas mujeres que beben continúan haciéndolo mientras están embarazadas. Además se ha observado en años recientes un incremento en la bebida durante el embarazo, especialmente de los episodios de borrachera. Algunas mujeres pueden ignorar los riesgos que conlleva, mientras otras mujeres dependientes del alcohol son incapaces de abstenerse. Además, incluso mujeres que son conscientes de SAF y ARND, y que tienen intención de abstenerse del alcohol durante el embarazo, pueden no obstante consumir alcohol al principio de la gestación antes de que se den cuenta de que están embarazadas.

En España se ha constatado un descenso global del consumo de alcohol durante el embarazo a lo largo de los 24 años que abarca un estudio que incluye mujeres con hijos sanos o con malformaciones congénitas físicas, de varias comunidades autónomas. Se puede considerar, en general, que cada vez existe más conocimiento, entre la población de mujeres embarazadas, de los efectos negativos del consumo de bebidas alcohólicas durante el embarazo, sobre todo en dosis altas. Una excepción la constituyen las mujeres del nivel 5 (máximo consumo) cuyo porcentaje no presenta variaciones significativas en el tiempo mientras que sí disminuye la frecuencia de las mujeres incluidas en el nivel 4, que aunque ingieren grandes cantidades de alcohol, éstas son menores que las incluidas en el nivel 5. La baja frecuencia de ingestión de estas cantidades en madres de los controles (niños sanos) es indicativa de la gran relación entre estas dosis de alcohol y la aparición de defectos congénitos. En general, existe una gran concordancia entre las tendencias estudiadas entre las madres de los niños sanos o malformados. Excepto para dosis de alcohol muy bajas y muy altas, las demás presentan tendencias decrecientes y similares en todas las comunidades autónomas, aunque existen grandes diferencias en cuanto a las can-

tidades ingeridas por las mujeres embarazadas de cada una. Es posible que en esas diferencias influyan las costumbres socioculturales de cada región, pero es también muy probable que existan diferencias en cuanto a la difusión adecuada de los efectos del alcohol durante el embarazo, tanto la dirigida a los profesionales sanitarios como a la población de mujeres en edad reproductiva. También se observa, en esta investigación, una importante relación entre el nivel de escolaridad de la madre y el consumo de ciertas cantidades de alcohol. Las mujeres con mayor nivel cultural beben menos cantidades que las que tienen niveles más bajos; es decir, tienen más fácil acceso a los conocimientos científicos.

Se ha encontrado también, estudiando el porcentaje de mujeres que dejan la bebida durante la gestación, en relación con varias características demográficas, que esto es más común en mujeres más jóvenes y mejor educadas, y que la única variable independiente que puede predecir el abandono de la bebida es la cantidad de alcohol consumida antes del embarazo. Las mujeres que bebían más de 60 g de alcohol puro (seis vasos de vino) antes del embarazo eran la mitad de las que probablemente dejarían la bebida durante la gestación y que bebían menos de 30 g.

Teniendo en cuenta la existencia de diferentes poblaciones con distintos niveles de riesgo, se han propuesto tres niveles de prevención del uso prenatal del alcohol: Prevención universal, prevención selectiva y prevención indicada.

La prevención universal se refiere a la prevención de un grupo completo de población por medio de actuaciones políticas y sociales. La prevención selectiva se centra en grupos específicos cuyos riesgos son mayores que los de la población en general, como pueden ser los que residen en una comunidad con un alto índice de consumo de alcohol por persona. La prevención indicada se dirige a individuos más que a grupos, de los que se sabe que tienen un alto riesgo debido a factores particulares, como es el de una persona con problemas de bebida o que haya tenido previamente un niño SAF.

## CONSIDERACIONES FINALES

Al terminar la exposición de este tema, no puedo por menos que hacer una recapitulación de algunos aspectos significativos relacionados con el futuro de la investigación de las enfermedades producidas por el consumo de alcohol, así como de su prevención.

En primer lugar, quiero recordar que las consecuencias morfofuncionales producidas por el alcohol en el sistema nervioso en desarrollo se deben principalmente al proceso de muerte celular programada, fisiológica, o más generalmente, denominada apoptosis, que ocurre en las neuronas y otras células neurales. Y cómo seguramente ya habrán observado a lo largo de mi exposición, los procesos que llevan a esa muerte celular sólo son conocidos muy parcialmente, como se deduce al relacionar los datos generales indicados para la apoptosis en general y la apoptosis durante el desarrollo del SNC, y la muerte celular inducida por exposición al alcohol. La asociación de apoptosis con el SAF y síndromes relacionados es relativamente reciente y, por tanto, es de esperar que grupos de investigación que se han interesado por estos temas, alguno de los cuales son de nuestro país, continúen profundizando en los diferentes aspectos relacionados con estos interesantes problemas.

Por otra parte, también es de desear un mayor desarrollo en nuestro país, de los estudios epidemiológicos, quizás, como consideran los expertos, dificultados por la complejidad del diagnóstico, no tanto de niños SAF como de los que pueden presentar ARND o ARBD, diagnóstico que debe ser seguro y completo. Beber vino, en España, como en Francia o Italia, es normal y es una costumbre tan bien integrada en su cultura y en su sociedad que no ocurre como en otros países, en los que beber siempre conduce a la borrachera y se puede considerar una forma aislada de esparcimiento.

En relación con la prevención de las consecuencias que sufren los niños que han sido expuestos prenatalmente al alcohol, no puedo por

menos de hacer algún comentario sobre el problema que presenta actualmente el consumo de alcohol en niños, adolescentes, y hombres y mujeres jóvenes. Esta “exposición prenatal” al alcohol tiene consecuencias muy graves, en principio para ellos mismos, para la sociedad, y no debemos olvidar que, presumiblemente, para sus hijos, puede que no deseados en este contexto.

Permítanme que les indique algunos datos recogidos en estudio epidemiológicos en nuestro país, que creo que indican mucho más que los comentarios generales que les pueda manifestar.

Estudios realizados en España señalan que entre mujeres en edad reproductiva, la prevalencia en la bebida es del 70-75%. En adultos de la Región de Murcia, las prevalencias de consumo de alcohol son mayores a la media de España para todos los tipos de consumo, excepto para el consumo diario. Un 15,2% bebe diariamente (24,4% de hombres frente a 5,8% de mujeres), en el año 1999, descendiendo dos puntos en relación con el año 1988. Este descenso es debido al menor consumo de las mujeres (del 10,3% al 5,8%). En cuanto al tipo de bebida, ha aumentado un 4% el consumo de cerveza, un 1,1% el de licores fuertes, y ha descendido el consumo de vino desde el año 1998, tanto durante los días laborables como en los fines de semana.

Los adolescentes son un grupo de alto riesgo para los problemas relacionados con el alcohol, que incluyen: cansancio/resaca, náuseas/vómitos, pérdida de memoria, depresión, peleas/discusiones, gasto mayor del 10% de los ingresos en alcohol y drogas, malas relaciones, daños físicos, problemas con el trabajo escolar, problemas sexuales, nerviosismo, actividad ilegal distinta de las drogas, problemas familiares, problemas en el trabajo, pensamientos suicidas, problemas con la ley/arrestos, accidentes de coches y problemas con las personas que dirigen los centros escolares.

Un estudio realizado en Barcelona en los años 1992-95 entre estudiantes de 13 a 20 años, demostró que la mayoría comenzaban a

consumir alcohol durante los primeros años de la enseñanza secundaria y que los estudiantes varones de más edad consumían alcohol más frecuentemente que los más jóvenes. El 8% de los estudiantes femeninos consumían alcohol por encima del consumo de riesgo. Los estudiantes varones bebían más que sus compañeras, aunque la tasa de consumo de riesgo era similar a la de las chicas. Los resultados de este estudio muestran también un incremento en la cantidad de alcohol consumido en esos años.

En la Región de Murcia el alcohol es la sustancia que presenta un mayor consumo entre escolares y adultos. En cuanto a escolares, un 76,3% lo ha consumido en el último mes, referido al momento de la encuesta, en el año 2000, y casi el 80% lo había probado alguna vez. La edad media de la primera ingesta era 13,6 años. La edad de comienzo de consumo semanal de bebidas alcohólicas era de 14,8 años. Los escolares murcianos consumen bebidas alcohólicas, básicamente, durante el fin de semana y de ellos un 23% tiene un consumo alto/excesivo/gran riesgo. Un 89% de los bebedores de fin de semana se han emborrachado alguna vez. Un 12% de los escolares afirman que sus padres (ambos cónyuges) consumen alcohol.

En Granada, un estudio llevado a cabo durante los años 1994-95 entre estudiantes desde 14 a 19 años, demuestra que no eran bebedores diarios sino, en gran proporción, bebedores de fin de semana, no existiendo diferencias entre el consumo de alcohol entre chicos y chicas hasta los 17 años, momento en el que se señalan las primeras diferencias significativas entre géneros. La media de ingesta de alcohol en los estudiantes investigados era más baja que entre adolescentes que no estaban escolarizados en Madrid. Estudios previos habían constatado que la bebida interfiere con el rendimiento en la escuela, lo que se confirma en esta investigación que estamos comentando. Se encontró que en las adolescentes el riesgo relativo de fracaso académico era menor que en sus compañeros varones. Además, también era más bajo en los estudiantes más jóvenes; sin embargo, después de los 16 años el efecto de la edad no era significativo. En este trabajo se demuestra que el relativo riesgo

de fracaso se incrementa junto con la ingesta de alcohol, aumentando considerablemente cuando se consume más de 150 g de alcohol por semana. Sin embargo, en este estudio no se analizan las causas de la asociación entre fallo académico y consumo de alcohol en adolescentes, y no se puede concluir si el uso abusivo de alcohol conduce al fallo académico o si, por el contrario, los adolescentes se vuelven al alcohol como resultado del bajo rendimiento académico. Tampoco se han tenido en cuenta otros factores que pueden incidir de manera importante en el fallo académico como son las características familiares, económicas, sociales y genéticas.

Teniendo en cuenta los datos que acabamos de señalar, es evidente la necesidad de acciones preventivas, de las denominadas selectivas, dirigida a mujeres en edad fértil. Estas acciones preventivas se refieren principalmente a informar de los riesgos y consecuencias que supone el consumo de alcohol. La aceptación y comprensión de estos problemas pasan por mejorar las condiciones de vida de ciertos colectivos de población, que comprenden, además de las condiciones materiales y sociales, las de formación humana y cultural. Esto necesita el intervención de las autoridades políticas y sociales para extender y hacer posible la educación en amplias capas de la población que todavía no tienen acceso a la misma, y que si la tienen, en muchos casos, no son capaces de valorar y asimilar la importancia de lo que significa y de lo que en las aulas se les enseña.

En relación con la prevención que acabamos de señalar, también quiero indicar que ésta debe extenderse, no sólo a las mujeres, futuras madres de niños con problemas, sino a los varones que directamente son responsables de las alteraciones físicas de sufren los niños afectados por el consumo de alcohol de su padre, como demuestran las últimas investigaciones realizadas, sin olvidar la influencia que tienen en el establecimiento de las condiciones familiares que pueden llevar a una mujer a consumir alcohol en exceso.

En cuanto a la prevención individualizada, creo que es importante señalar la labor que se puede realizar desde las oficinas de farmacia, dónde se establece un estrecho contacto con personas de riesgo, y dónde la información y el consejo pueden incidir favorablemente en la conducta de aquellos que la reciben. Sin olvidar, por supuesto, el papel de los farmacéuticos en el desarrollo de los conocimientos científicos y la prevención general del problema que nos ha ocupado este largo tiempo de exposición.

Muchas gracias por su atención.



## BIBLIOGRAFÍA

- Abel EL (2004) Paternal contribution to fetal alcohol syndrome. *Addict Biol.* 9:127-133.
- Bolumar F, Rebagliato M, Hernández-Aguado I, Florey CD (1994) Smoking and drinking before and during pregnancy Spanish women. *J Epidemiol Community Health* 48:36-49.
- Cheema ZF, West J.R, Miranda C (2000) Ethanol induces Fas/Apo (Apoptosis)-1 mRNA and cell suicide in the developing cerebral cortex. *Alcohol Clin Exp Res.* 24:535-543.
- Chen, WJA, Maier SE, Parnell SE, West JR (2003) Alcohol and the developing brain: Neuroanatomical studies. *Alcohol Res Health* 27:174-180.
- Clarren SK, Smith DW (1978) The fetal alcohol syndrome. *N Engl J Med.* 298:1063-1067.
- Climent E, Pascual M, Renau-Piqueras, Guerri C (2002) Ethanol exposure enhances cell death in the developing cerebral cortex: Role of brain-derived neurotrophic factor and its signaling pathways. *J Neurosci Res.* 68:213-225.
- Correa Rodríguez JF (2002) Alcohol y otras drogas. En: Plan de Salud de la Región de Murcia 2003-2007. Análisis de Situación. Capítulo 24.
- Day NL, Richardson GA (1991) Prenatal alcohol exposure: A continuum of effects. *Semin Perinatol.* 15:271-279.
- Dunty WC Jr, Zucker RM, Sulik KK (2002) Hindbrain and cranial nerve dysmorphogenesis result from acute maternal ethanol administration. *Dev Neurosci.* 24:328-342.

- Emanuele NV, LaPaglia N, Steiner J, Colantoni A, Van Thiel DH, Emanuele MA. (2001) Peripubertal paternal EtOH exposure. *Endocrine* 14:213-219.
- Fuentes-Almendras M, Mora-Ripoll R, Dijk A, Domínguez-García A, Salleras-Sanmartí LL (1999) Alcohol consumption among high school students in Barcelona, Spain. *J Stud Alcohol* 60:288-233.
- Goodlett C, Horn KH (2001) Mechanisms of alcohol-induced damage to the developing nervous system. *Alcohol Res Health*. 25:175-184.
- Guerrero A, Arias JM (2001) Apoptosis 1171-1183. En: *Cell Physiology Source Book: A Molecular Approach*, third Edition.
- Guerra C (1998) Neuroanatomical and neurophysiological mechanisms involved in central nervous system dysfunctions induced by prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp Res*. 22:304-312.
- Guerra C (2002) Mechanisms involved in central nervous system dysfunctions induced by prenatal ethanol exposure. *Neurotox Res*. 4:327-335.
- Guerra C, Renau-Piqueras J (1997) Alcohol, astroglia, and brain development. *Mol Neurobiol*. 15:65-81.
- Guerra C, Pascual M, Renau-Piqueras J (2001) Glia and fetal alcohol syndrome. *Neurotoxicology* 22:593-599.
- Guizzetti M, Catlin M, Costa LG (2000) Effects of ethanol on glial cell proliferation: Relevance to the fetal alcohol syndrome. *Ped Pathol Mol Med*. 18:433-443.
- Ikonomidou C, Bittigau P, Koch C, Genz K, Hoerster F, Felderhoff-Mueser U, Tenkova T, Dikranian K, Olney JW (2001) Neurotransmitters and apoptosis in the developing brain. *Biochem Pharmacol*. 62: 401-405.
- Ikonomidou C, Bittigau P, Ishimaru MJ, Wozniak DF, Koch C, Genz K, Price MT, Stefovská V, Hoerster F, Tenkova T, Dikranian K, Olney JW (2000) Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. *Science* 287: 1056-1060.

- Ishimaru MJ, Ikonomidou C, Tenkova T, Der TC, Dikranian K, Sesma MA, Olney JW (1999) Distinguishing excitotoxic from apoptotic neurodegeneration in the developing rat brain. *J Comp Neurol.* 408:461-476.
- Jones KL (2003) From recognition to responsibility: Josef Warkany, David Smith, and the fetal alcohol syndrome in the 21<sup>st</sup> century. *Birth Defects Res.* 67:13-20.
- Jones KL, Smith DW (1973) Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* 2:999-1001.
- Jones KL, Smith DW, Ulleland CN, Streissguth AP (1973) Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet* 1: 1267-1271.
- Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR (1972) Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 26: 1790-1794
- Lemoine P, Harousseau H, Borteyru JP, Menuet JC (1968) Les enfants de parents alcooliques. Anomalies observees. A propos de 127 cas. *Paris, Ouest Medical* 21:476:482.
- López-Frías M, Fernández MF, Planells E, Miranda MT, Mataix J, Llopis J (2001) Alcohol consumption and academic performance in a population of Spanish high school students. *J Stud Alcohol.* 62:741-744.
- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E (2003) Evolución temporal y por comunidades autónomas del consumo de diferentes cantidades de alcohol durante el embarazo. *Med Cli (Barc).* 120:535-541
- May PA, Gossage JP (2001) Estimating the prevalence of fetal alcohol syndrome: A summary. *Alcohol Res Health* 25:159-167.
- Nixon K, Crews FT (2002) Binge ethanol exposure decreases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurochem.* 83:1087-1093.
- Olney JW (2004) Fetal alcohol syndrome at the cellular level. *Addict Biol.* 9:137-149.

- Olney JW, Ishimaru MJ, Bittigau P, Ikonomidou C (2000) Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Apoptosis* 5:515-521.
- Olney JW, Wozniak DF, Jevtovic-Todorovic V, Ikonomidou C (2001) Glutamate signaling and the fetal alcohol syndrome. *MRDD Res Rev.* 7:267-275.
- Olney JW, Wozniak DF, Jevtovic-Todorovic V, Farber NB, Bittigau P, Ikonomidou C (2002) Glutamate and GABA receptor dysfunction in the fetal alcohol syndrome. *Neurotox Res.* 4:315-325.
- Olney JW, Wozniak DF, Farber NB, Jevtovic-Todorovic V., Bittigau P, Ikonomidou C (2002) The enigma of fetal alcohol neurotoxicity. *Ann Med.* 34:109-119.
- Olney JW, Tenkova T, Dikranian K, Muglia LJ, Jermakowicz WJ, D'Sa C, Roth KA (2002). Ethanol-induced caspase-3 activation in the *in vivo* developing mouse brain. *Neurobiol Dis.* 9:205-219.
- Riley EP, Guerri C, Calhoun F, Charness ME, Foroud T, Li TK, Mattson SN, May PA, Warren KR (2003) Prenatal alcohol exposure: Advancing knowledge through international collaborations. *Alcohol Clin Exp Res.* 27:118-135
- Roth KA, D'Sa C (2001) Apoptosis and brain development. *MRDD Res Rev.* 7:261:266
- Rodríguez-Martos Dauer A, Gual Solé, AG, Llopis Llácer JJ (1999) La “unidad de bebida estándar” como registro simplificado del consumo de bebidas alcohólicas y su determinación en España. *Med Clin (Barc)* 112:446-450.
- Smith SM (1998) Alcohol-induced cell death in the embryo. *Alc. Heath Res.* 21:287-297.
- Stratton K, Howe C, Battaglia F (1996) *Fetal Alcohol Syndrome: Diagnosis, Epidemiology, Prevention, and Treatment.* Washington, DC: National Academy Press.

- 
- Swayze II VW, Johnson VP, Hanson JW, Piven J, Sato Y, Giedd JN, Mosnik D, Andreasen NC (1997) Magnetic resonance imaging of brain anomalies in fetal alcohol syndrome. *Pediatrics* 99:232:240.
- Tenkova T, Young C, Dikranian K, Labruyere J, Olney JW (2003) Ethanol-induced apoptosis in the developing visual system during synaptogenesis. *Invest.Ophthal.Visual Sci.* 44:2809-2817.
- Warren KR, Foudin LL (2001) Alcohol-related birth defects, the past, present and future. *Alc Health Res.* 25:153-158.
- Wyllie AH, Kerr JFR, Currie AR (1980) Cell death: the significance of apoptosis. *Int Rev Cytol* 68:251-306.



PALABRAS DE CONTESTACIÓN  
A CARGO DEL ACADÉMICO DE NÚMERO  
ILTMO. SR. D. SALVADOR ZAMORA NAVARRO



Es para mí una satisfacción y un placer, a la vez que un honor y una responsabilidad, haber sido designado para contestar al discurso de ingreso de la Profesora Blanca Agulleiro Díaz como primer Académico de Número, después de los Constituyentes, de la Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia.

Satisfacción y placer porque la Dra. Blanca Agulleiro es compañera de Facultad, y desde mi llegada a la Universidad de Murcia, he tenido la oportunidad de contar con su desinteresada y altruista colaboración en múltiples actividades tanto de carácter docente como investigador, así como de sus acertadas, oportunas y sabias opiniones y consejos en diferentes asuntos y, sobre todo, en una de las actividades que más tiempo llevamos compartiendo, la organización de las Aulas de Acuicultura de la Universidad Internacional del Mar. Pero sobre todo quiero agradecer a Blanca el haberme obsequiado con su amistad y afecto.

Es una responsabilidad y un honor que la Academia me haya encomendado su representación en este importante acto y, por ello quiero mostrarle mi agradecimiento y, a la nueva Académica, mi más cordial enhorabuena por este merecido nombramiento, que además servirá para realzar con su prestigio el de sus nuevos compañeros.

La Dra. Blanca Agulleiro Díaz, nace en Madrid, aunque de padres gallegos. Realizó sus estudios de Bachillerato en un pequeño Centro de la

ciudad donde había nacido, lugar en la que comenzó sus estudios universitarios, primero los de Farmacia, que terminó en 1962 y después los de Ciencias Biológicas, que finalizó en 1969. Los estudios de Biología los simultaneó con la realización de su Tesis Doctoral en Farmacia, que defendió brillantemente en 1967 y, en 1973, obtuvo con igual brillantez el Doctorado en Ciencias Biológicas.

Durante la realización de sus estudios de Licenciatura se sintió atraída por la Histología y, al término de sus estudios de la Licenciatura de Farmacia, comenzó su vida investigadora, tras conseguir una beca del PIO como becaria del Instituto de Edafología del C.S.I.C., que dirigía el Profesor Dr. D. José María Alvareda, al terminar este período de tres años de duración, obtuvo una segunda beca del C.S.I.C. de dos años más.

Posteriormente conoció y contactó con el Profesor Dr. D. Alfredo Carrato Ibáñez, Catedrático de Histología y Anatomía Patológica, que ha sido su Maestro y que supo darse cuenta de la valía intelectual y humana de Blanca y, afortunadamente, la dirigió hacia la Universidad y eso nos ha permitido tenerla en nuestra Facultad de Biología y beneficiarnos de sus extensos y profundos conocimientos.

Durante este largo período de formación ha desarrollado y puesto a punto numerosas técnicas de su especialidad, entre otras, varias de histoquímica, e inmunocitoquímica. Lógicamente, una parte de su trabajo se ha realizado a través del microscopio en el que ha alcanzado un alto nivel de perfección y, sobre todo, en el campo de la microscopía electrónica, en la que es una cualificada especialista, y para conseguirlo, su meticulosidad, paciencia, precisión y capacidad de trabajo han sido piezas fundamentales.

Ha ocupado todos los peldaños de la escala docente hasta conseguir por oposición la Cátedra de Biología Celular de la Facultad de Biología de la Universidad de Murcia en 1981, cargo en el que ha permanecido hasta la actualidad.

Su espíritu universitario le ha llevado a participar en diferentes actividades y órganos colegiados de la Universidad, Claustro, Junta de Gobierno, Comisión de Recursos, Responsable español del Programa “Erasmus” (CEE),

Directora del Departamento de Biología Celular y Directora desde su creación, en 1994, del Aula del Mar de Biología Marina de la Universidad Internacional del Mar de la Universidad de Murcia, entre otros.

Su brillante e intenso trabajo le ha llevado a dirigir más de una docena de Tesis Doctorales, todas ellas de una enorme calidad científica y cientos de Comunicaciones y Ponencias a Reuniones y Congresos Científicos, tanto nacionales como internacionales.

Su incansable labor investigadora ha sido también muy extensa y ha publicado cerca de un centenar de trabajos científicos en diferentes revistas especializadas, tanto españolas como extranjeras. Así como numerosos libros de entre los que me gustaría destacar los relacionados con las Aulas del Mar.

Ha dirigido igualmente alrededor de veinte Proyectos de Investigación y Desarrollo, financiados tanto con fondos de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia como Nacionales, tanto de la Comisión interministerial (CICYT), como del Programa Nacional (CYTMAR), así como Proyectos Internacionales y especialmente de la Comunidad Económica Europea (CEE).

Como reconocimiento a su larga y fructífera vida académica es Asesora Científica de diferentes Revistas Nacionales e Internacionales, así como de diferentes Comités: tales como la “National Science Foundation (Washington, EEUU) para proyectos de Investigación del programa “Endocrine Metabolism” o del “Ducth Research Council”.

La inquietud científica de la Dra. Agulleiro le ha llevado a formar parte de diversas Sociedades Científicas de su especialidad y es Miembro Fundador de la Sociedad Española de Histología, de la Sociedad Española de Histoquímica y de la Sociedad Ibérica de Endocrinología Comparada, campos en los que desarrolla la mayor parte de su actividad investigadora, en gran medida circunscrita a los peces.

Ha presidido el segundo Congreso Nacional de la Sociedad Española de Histología y el tercer Congreso de La Asociación Ibérica de Endocrinología Comparada.

Finalmente mencionaré que la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia la nombró, por sus innumerables méritos, Académica Correspondiente.

Su nombramiento como Académica de Número de esta nuestra Academia de Farmacia, es un merecido reconocimiento a su ingente labor y un honor para esta Academia y estos Académicos por tener entre nosotros a tan ilustre personalidad que además rebosa calidad humana.

Siguiendo la tradición de las academias, es preceptivo contestar el discurso de ingreso con un análisis del mismo, que no con una crítica o un contradiscurso que en buena lógica no proceden. Ya que en su conjunto, la presentación del nuevo académico y la contestación a su discurso de ingreso, en otros actos universitarios parecidos, es lo que se denomina “laudatio”.

El discurso de Blanca Agulleiro Díaz es claro, preciso, sistematizado y actual. En estos tiempos en el que los adolescentes se inician en el consumo del alcohol cada vez más tempranamente, me parece de una gran oportunidad y actualidad tratar este tema, por su trascendencia científica y por las repercusiones tan negativas que puede tener y tiene, como hemos oído, sobre la neoformación del embrión, feto y recién nacido.

Aunque es cierto que las mujeres adultas están reduciendo el consumo de alcohol y a veces lo suprimen totalmente durante la gestación, no es menos ciertos que otras lo siguen consumiendo y, sobre todo, que en las adolescentes, la tendencia es diferente, el consumo está aumentando e incluso comparado con los chicos de la misma edad, beben con menos frecuencia pero más cantidad. Incluso me atrevería a decir que en la mayor parte de las ocasiones, no suspenden el consumo de alcohol, porque el embarazo, ni es buscado, ni es querido.

No quiero dejar de mencionar el papel que puede tener en este importante problema el consumo de alcohol por parte del padre, por un lado al aportar un gameto, el espermatozoide, con posible alteración genética, y por otro, al promover un medio, poco adecuado y en ocasiones inadecuado, para que se produzca el desarrollo integral de este nuevo ser.

La apoptosis, que en general juega un papel importante y positivo, en el desarrollo de los seres vivos, favoreciendo la muerte de células inútiles, superfluas, dañadas, etc., con el consumo de alcohol se puede producir degeneración neuroapoptótica, que puede ser la causa de la aparición de diferentes tipos de anormalidades. Alteraciones, no sólo físicas en el desarrollo y crecimiento sino incluso daños cerebrales con repercusiones intelectuales y de la conducta.

Es un tema muy complejo en el que queda todavía gran cantidad de incógnitas por resolver, pero al que la Dra. Agulleiro ha aportado gran cantidad de luz y explicaciones claras, sobre los mecanismos mediante los cuales el alcohol puede producir los daños observados en gran cantidad de niños.

Con frecuencia escuchamos como defensa: “Yo conozco a una persona que bebía durante el embarazo y mira que niño tan guapo y tan listo ha tenido”. Lo único que demuestra esta pésima excusa, es que cada persona responde de forma individual frente a los agentes nocivos, alcohol, tabaco, estrés, etc., o frente a alimentos o medicamentos.

Por eso decía con mucho acierto nuestra compañera, que el efecto del alcohol está mediado por el momento en el que se consume, por la cantidad, la frecuencia y además por factores genéticos, todos y cada uno de ellos condicionarán el resultado.

Un entrañable colega y amigo hace unos años decía: “ La Academia ofrece un excelente marco para el debate sobre los problemas que afectan a nuestra salud, ya que es un foro multidisciplinar, formado por individuos plurales, que conviven bajo un régimen de tolerancia, alejado de cualquier posición autoritaria. Además, está constituida por profesionales que han acreditado madurez y experiencia en sus respectivos campos profesionales” (In memoriam, Dr. Juan Gómez Rubí).

La sociedad espera de nosotros que seamos capaces no sólo de hacer este excelente discurso academicista, sino que además seamos capaces de llamar la atención de las autoridades y de los ciudadanos en general, a través de mensajes claros y sencillos, que permitan luchar contra la desinformación

y mala información, que en relación con la salud es tan frecuente en nuestro entorno y que tanto daño ocasiona a los ciudadanos.

Para concluir, me siento profundamente honrado y satisfecho de facilitarte la entrada a la Academia y espero, mejor estoy seguro, que afrontarás las obligaciones y compromisos a que este nombramiento te obliga, con tu habitual talante universitario, con tu buen hacer, con tu desprendimiento, altruismo, constancia, sabiduría y enorme calidad humana, como ya comenté.

PALABRAS DE CLAUSURA

A CARGO DEL

EXCMO. DR. D PEDRO MARTÍNEZ HERNÁNDEZ

PRESIDENTE DE LA ACADEMIA DE FARMACIA

SANTA MARÍA DE ESPAÑA DE LA REGIÓN DE MURCIA



Excmas. e Iltrmas. Personalidades,

Excmos. e Iltrmos. Sres. Académicos,

Amigos y compañeros,

Sras. y Sres.

La Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia, fiel a la línea que se marcó desde su fundación, tiene el orgullo de recibir esta noche en su seno, a una insigne profesora de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad de Murcia; la catedrática D<sup>a</sup>. Blanca Agulleiro, quien se ha presentado ante nosotros exhibiendo su extraordinario bagaje humano y profesional.

Antes de seguir hablando de nuestra protagonista, me gustaría comentar que hace aproximadamente un mes, en una entrevista que me hicieron a cerca de la Academia, una de las preguntas que me plantearon fue, la proporción de mujeres miembros de número de nuestra Institución.

Al contestar que con las nuevas incorporaciones, íbamos a estar aproximadamente al 50%, la informadora se sorprendió, pues no se esperaba tal

respuesta, especialmente en un terreno como éste, que casi siempre ha sido patrimonio del género masculino.

Además de hablarle del espíritu innovador y progresista de la Magna Institución que con tanto orgullo y satisfacción intento representar, le comenté igualmente, que el fundador de las Academias hace ya bastantes siglos, fue Platón, el mejor discípulo de Sócrates.

De los escasos escritos que de este último se conocen, no se encuentra nada relacionado con la igualdad de sexos. Sin embargo, una de las respuestas igualitarias que nos legó, fue la de que "...tanto un esclavo como un noble, tenían la misma capacidad de raciocinio a la hora de solucionar preguntas filosóficas".

Sin embargo, del creador de la Academia, lugar en el por cierto, se empezó con la instrucción de la filosofía, matemáticas y gimnasia, todo ello por medio del diálogo, sí se conoce su opinión a cerca de la mujer.

Entre las teorías de nuestro fundador, estaba, el que las mujeres, tienen la misma capacidad para razonar que los hombres, si reciben las mismas enseñanzas y son liberadas de cuidar a los niños y de las tareas domésticas. En los escritos de Platón, se habla de que la educación de los niños no se le puede confiar a cualquiera, por lo que la misma, debería ser responsabilidad del Estado. (Fue el primer filósofo que habló a favor de un sistema público de guarderías y colegios).

Tras haber vivido grandes desilusiones políticas, escribió el diálogo "Las Leyes". Ahí se muestra partidario de la propiedad privada y las ataduras familiares. De esta manera se reduce la libertad de la mujer. Pero dice que un Estado que no entrena ni educa a sus mujeres, es como un ser humano que sólo hace ejercicio con su brazo derecho.

Por regla general, podemos decir que Platón tenía una visión positiva de las mujeres, al menos, si tenemos en cuenta la época en que vivió. En el

diálogo “El Banquete”, es una mujer, Diótima, la que proporciona conocimientos filosóficos.

Así pues, con este tipo de antecedentes, resulta poco meritorio en estos días, que nuestra Academia, se nutra de los mejores profesionales del área de las ciencias de la salud, sin importarnos, edad, sexo, procedencia, ideología u otras características, que por irrelevantes no merecen ser mencionadas.

A las pruebas nos remitimos. La Dra. Agulleiro, esta noche nos ha deleitado con un extraordinario discurso, fruto de su experiencia profesional y en el que ha puesto claramente de manifiesto, el efecto que el alcohol tiene sobre la mujer embarazada y más en concreto sobre el feto, citando con claridad todos los aspectos más relevantes relacionados con el síndrome alcohólico fetal, microcefalia y otras manifestaciones...

Con este discurso cargado de experiencia profesional, la Dra. Agulleiro una vez más, ha sido merecedora de ser identificada con la frase del escritor anglo-irlandés del s. XVIII Lawrence Sterne, quien en su magistral obra “Vida y opiniones del caballero Tristram Shandy”, manifestaba que “La ciencia se puede aprender de memoria pero la sabiduría no”.

Si seguimos abundando en el tema que con tanta destreza ha expuesto nuestra nueva Académica, hemos de decir, que de todos es sabido que el alcohol, no solamente actúa a esos niveles sobre el ser humano, sino que presenta un cuadro variado de otros muchos procesos nada recomendables, algunos de los cuales de forma somera paso a enumerar:

Alteraciones sobre el metabolismo de los hidratos de carbono (disminución del transporte de glucosa al interior de la célula) y de los lípidos (descenso de la síntesis de lipoproteínas y la oxidación de ácidos grasos, así como el asentamiento de éstos en el hígado), alteraciones nutricionales, motivadas fundamentalmente por el tipo de vida y alimentación de los alcohólicos, problemas gastrointestinales, tanto en la cavidad bucal (estomatitis, gingivitis, hipertrofia parotídea, neoplasias..), sobre el esófago (reflujos, eso-

fagitis, neoplasias..), a nivel intestinal (mala absorción, diarrea alcohólica), sobre el páncreas (pancreatitis), o sobre el hígado (hígado graso, hepatitis o cirrosis alcohólica). Efectos sobre la hematopoyesis (vacuolización eritroblástica, macrocitosis, anemias hemolíticas...) y la inmunidad (descenso del número de leucocitos, así como de su funcionalidad), alteraciones endocrinas (síndromes pseudo Cushing, hipogonadismos...), efectos musculares (miopatías alcohólicas), alteraciones cardiovasculares (miocardiopatías, hipertensión, accidentes cerebrovasculares, enfermedad coronaria), alteraciones neurológicas, etc...

A todos estos efectos del alcohol, habremos de añadirle las acciones tóxicas de su metabolito el acetaldehído, tales como lesiones mitocondriales, disminución de la secreción de proteínas, descenso en la activación de la Vitamina B6, así como la formación de compuestos “morfin like cerebrales”, en su fusión con los neurotransmisores.

Y todo ello, sin olvidar que en estudios realizados por la Unidad de Alcoholismo del Hospital Virgen de la Arrixaca, demuestran que el 16% de las personas mayores de 16 años que anualmente pasan por nuestro hospital, están afectadas en mayor o menor grado por un problema de alcoholismo, y de éstos, sólo el 10% es desviado a la unidad específica donde pueden ser tratados de su dependencia.

El ingreso en el hospital, es por algunas de las complicaciones secundarias al consumo de alcohol comentadas con anterioridad, o por accidentes de tráfico.

Se calcula que en nuestro país, el impacto económico anual del consumo de alcohol oscila alrededor de un billón de las antiguas pesetas (6.000 millones de €) y el número de años de vida potencialmente perdidos: 225.000.

Aunque todos los presentes estemos de acuerdo en lo referente a los efectos que produce el consumo incontrolado del alcohol, no me gustaría cerrar este acto, con un ataque feroz al mismo, ya que de forma moderada y

en concreto el vino, de todos es conocido, las enormes propiedades que posee.

Hablar de este tema, podría ser objeto de otra conferencia, pero me quedo con el conocido refrán que hace referencia al vino y a la sabiduría. “Dijo el sabio Salomón, que el vino alegra el corazón”. Aunque algunos textos lo refieren a un salmo del citado sabio, parece ser del todo improbable, toda vez que la mayoría de los salmos bíblicos fueron escritos por David, Asaf o los hijos de Coré; sólo dos salmos pueden atribuirse a Salomón (72 y 127) y en ninguno de ellos aparece esa referencia al vino.

Sin embargo, en el Eclesiástico, sí aparecen claras referencias al vino, tales como “Alegría del corazón y regocijo del alma; eso es el vino bebido a su tiempo y medida. Amargura del alma es el vino bebido en cantidad, con excitación y con pasos en falso” (Eclesiástico, XXXI, 28). Así pues como se supone que el libro del Eclesiástico, fue redactado al parecer por Jesús, hijo de Sirá, aquí reside la fuente de este refrán.

Quiero dar las gracias en nombre de todos los miembros de la Academia, al profesor Zamora por la excelente presentación que ha hecho de nuestra nueva compañera; cuando fue designado para este fin, todos sabíamos que la buena relación y el conocimiento mutuo, eran la coartada perfecta para que este acto fuese especial; como así ha sido.

A nivel personal, he de manifestar públicamente la alegría que me produjo la Dra. Agulleiro, cuando tras ser aceptada su candidatura, me comentó la enorme ilusión que le hacía esta elección, así como su compromiso e implicación que a partir de ahora, iba a tener con nuestra Institución. Algo digno de destacar, que esperamos que cumpla, pues con su experiencia y sabiduría, todos vamos a salir ganando.

Finalmente quiero comunicar a todos los presentes, que con este acto, la Academia suspende sus actividades hasta el próximo año, en concreto, el 25 de enero, que será la Inauguración de Curso, correspondiendo el discurso a nuestro Tesorero el Iltmo. Dr. D. José M<sup>a</sup> Abenza.

En nombre de toda la Corporación, les damos las gracias por sus asistencias, esperamos no haberles defraudado con nuestras actividades en este ciclo, así como que pasen unas felices fiestas en compañía de sus seres queridos y les emplazamos para el próximo año, con el ardiente deseo de salud, paz y armonía en el mundo y fuerzas para seguir hacia delante.

Esto es todo muchas gracias.