

## COMUNICACIÓN BREVE

### **Alcohol, tabaco y malformaciones congénitas labioalveolopalatinas**

### **Alcohol, tobacco and congenital alveolar cleft palate malformations**

**MsC. Grethel Cisneros Domínguez y MsC. Ana Ibis Bosch Núñez**

Universidad de Ciencias Médicas, Facultad de Estomatología, Santiago de Cuba, Cuba.

### **RESUMEN**

Actualmente, las drogas como el alcohol y el tabaco constituyen un grave problema de salud, pues además de ocasionar trastornos psicológicos, están relacionadas con lesiones orgánicas que, en muchos casos, llegan a ser irreversibles. Se realizó esta comunicación breve para mostrar las principales malformaciones congénitas, entre ellas las fisuras labiopalatinas, provocadas por el uso de estas drogas durante la etapa de gestación.

**Palabras clave:** embarazo, agentes teratógenos, alcohol, tabaco, malformaciones congénitas labioalveolopalatinas.

### **ABSTRACT**

Currently, drugs such as alcohol and tobacco constitute a serious health problem, because besides causing psychological dysfunctions, they are related to organic lesions which, in many cases, become irreversible. A brief communication was carried out to show the main congenital malformations, among them cleft lip and palate, caused by the use of these drugs during pregnancy.

**Key words:** pregnancy, teratogenic agents, alcohol, tobacco, congenital alveolar cleft lip and palate malformations.

### **INTRODUCCIÓN**

Los agentes teratógenos son aquellos elementos perturbadores, que pueden inducir o aumentar la incidencia de malformaciones congénitas, cuando se administran o actúan durante el proceso de gestación. Sus efectos varían en dependencia del genotipo materno y fetal, las características propias del mismo (naturaleza, dosis y tiempo de exposición), los mecanismos mediante los cuales estos ejercen su efecto en particular, y la etapa del desarrollo en que actúan. El alcohol y el tabaco son considerados teratógenos químicos, por esta razón su consumo durante el embarazo constituye un riesgo para el feto.<sup>1</sup>

Ahora bien, durante el período embrionario, el macizo craneofacial está expuesto a la acción de teratógenos, lo cual trae consigo malformaciones congénitas, tales como fisuras labiopalatinas, que generan gran preocupación a familiares y personal de salud, por las repercusiones funcionales y estéticas que representan en los pacientes.

Las fisuras labiopalatinas constituyen un defecto congénito aislado, que se agrupa específicamente dentro de las disrupciones, puesto que representan una anomalía estructural de un órgano, sistema o parte del cuerpo intrínsecamente normal, producida por una noxa externa como una disrupción vascular o un teratógeno, es decir, genéticamente es normal, pero algún factor interrumpe su desarrollo. La patogenia de esta anomalía es de carácter multifactorial; en su aparición desempeñan un papel importante los factores genéticos y ambientales, entre los cuales figuran: consumo de alcohol y tabaco durante el embarazo.<sup>2</sup>

### **MECANISMOS GENERALES DE ACCIÓN DE LOS AGENTES TERATÓGENOS**

Estudios experimentales, realizados en animales, han permitido identificar mecanismos generales, mediante los cuales actúan los teratógenos sobre el desarrollo del embrión o feto:

- Interfieren en la mitosis y subsiguiente alteración del ritmo, así como la capacidad proliferativa de las células.
- Inhiben la migración celular.
- Causan falta de precursores, sustratos y coenzimas para la biosíntesis.
- Dificultan el aporte energético.
- Inhiben enzimas específicas imprescindibles para la iniciación del desarrollo.
- Provocan compresión física e insuficiencia vascular<sup>3</sup>

### **ALCOHOL COMO FACTOR DE RIESGO DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS LABIOALVEOLOPALATINAS**

Existe una asociación bien documentada entre la ingestión de alcohol durante el embarazo y la aparición del síndrome alcohólico fetal (SAF), caracterizado por alteraciones faciales y en el comportamiento, así como retraso mental.<sup>4-6</sup>

Con los adelantos en biología molecular se han reproducido gran parte de las alteraciones del SAF en descendientes de ratas hembras alcohólicas y mediante la utilización de estos animales, así como de los cultivos de células neuronales se estudia la toxicidad del etanol durante el proceso de desarrollo. De hecho, se determinó que el incremento en la producción de radicales libres, procesos de lipoperoxidación y estrés oxidativo están implicados en los mecanismos de la toxicidad del etanol, principalmente a nivel hepático. Según estudios recientes, el consumo de alcohol induce una isoforma del citocromo P450 (CYP2E1) en hígado, que sería responsable de la producción de radicales libres.<sup>7</sup>

Asimismo, trabajos de laboratorio han demostrado que la exposición al alcohol durante el desarrollo de cerebro daña los astrocitos corticales, tanto funcional como estructuralmente. Las células astrogliales son responsables de guiar la migración neuronal, promover el crecimiento de las neuritas y regular la captura e inactivación de ciertos neurotransmisores e iones; además, los astrocitos liberan durante su desarrollo diferentes neurotrofinas que parecen esenciales para la supervivencia y migración neuronal. Estos resultados muestran el efecto del alcohol sobre la embriogénesis y en especial, sobre la migración neuronal, la cual puede producir alteraciones craneofaciales cuando no se lleva a cabo normalmente; un ejemplo de esto son los síndromes treachercollins y goldenhar. Estudios de laboratorio han encontrado que estas células poseen múltiples receptores para interacciones con moléculas de matriz extracelular; de esta capacidad de adhesión y relación dependen muchos de los procesos de la embriogénesis.<sup>7</sup>

El SAF completo consiste en anomalías especialmente de 3 áreas, con una cuarta que posee frecuencia involucrada: dismorfocraneofacial, deficiencia del crecimiento prenatal, disfunción del sistema nervioso central y otras irregularidades donde se incluyen defectos cardíacos (el defecto septal ventricular es el más frecuente), genitourinarios y hemangiomas aproximadamente en la mitad de los casos.<sup>8</sup> Por su parte, la dismorfocraneofacial incluye:

- Frente angosta o corta
- Abertura de los párpados muy chica debido a que, en ocasiones, se puede observar un pliegue de piel que cubre la parte o ángulo interno del ojo, con el párpado superior caído.
- Ojos demasiados pequeños (microftalmía)
- Labio superior delgado
- Mandíbula poco desarrollada (de perfil se ve hundida)
- Paladar hendido o separado en 2 partes
- Orejas malformadas (más pequeñas e implantadas por debajo de lo normal)

### **TABACO COMO FACTOR DE RIESGO DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS LABIOALVEOLOPALATINAS**

En los últimos años, numerosos estudios han examinado los posibles efectos teratogénicos del consumo de tabaco durante el embarazo. El cigarrillo, específicamente, contiene al menos 55 elementos carcinogénicos, algunos de los cuales requieren bioactivación para llegar a serlo, con la existencia, en algunos casos, de un balance entre activación metabólica y desintoxicación, que depende de cada individuo y determina el riesgo. La fase uno se da por un proceso de oxigenación por parte de las isoformas del citocromo P450, esto resulta de la formación de epóxidos reactivos químicos, que tienen el potencial de iniciar o promover la mutagénesis, carcinogénesis, o teratogénesis.<sup>8</sup>

Cabe destacar que, aunque existe controversia en cuanto a si fumar durante el embarazo puede causar malformaciones congénitas específicas, se han estudiado especialmente los efectos en el pulmón y la presencia de hendiduras orofaciales. Los resultados de la investigación epidemiológica mediante la cual se ha buscado una posible asociación entre fumar durante el embarazo y el riesgo de fisuras bucales han sido inconsistentes. Desde 1972, Andrews y McGary, realizaron estudios de 30 casos y encontraron un riesgo relativo de 2,4. La debilidad de estos estudios se debe a las limitaciones epidemiológicas y lo difícil de medir el uso del tabaco, además de la heterogeneidad genética de la población y diversidad de enfermedades presentes en estos pacientes.<sup>8</sup>

En 1991, varios autores realizaron una investigación de 731 casos y 734 controles, donde encontraron el riesgo relativo (OR) como sigue:

- Labio y paladar hendido: 348 pacientes, si fumaban de 1-9 cigarrillos por día OR=1,6 (1,2-2,3), y si fumaban más de 20 cigarrillos por día OR=2,1.
- Paladar hendido aislado: 141 pacientes, 1-9 cigarrillos al día OR=1,4 (0,9-2,3) y si fumaban más de 20 cigarrillos diarios OR=2,2 (1,1-45).
- Labio y paladar más malformación: 99 pacientes, 1-9 cigarrillos al día OR=1,3 (0,7-2,2) y si fumaban más de 20 cigarrillos diarios OR=1,7 (0,7-4,1).
- Paladar aislado más malformación: 74 pacientes, 1-9 cigarrillos día OR=0,99 (0,5-1,9) y si fumaban más de 20 cigarrillos diarios OR=1,4 (0,5-3,8).<sup>9</sup>

Según Shaw *et al*<sup>6</sup> en una investigación de casos y controles realizada por Susan Lief y Olshan, en 1999, evaluaron los efectos del consumo de cigarrillo por gestantes durante el primer trimestre de embarazo, con la presencia de hendiduras bucales en sus hijos, donde se incluyeron otros factores, tales como dieta, suplementos de hierro, y antecedentes de labio y paladar. Los datos se obtuvieron de 3,8 madres atendidas entre 1976 y 1992 por la unidad de epidemiología en las áreas de Boston, Massachusetts y Pennsylvania. Los casos fueron niños con labio hendido (n=334), paladar y labio (n=494), paladar hendido (n=244), labio hendido y otra malformación (n=58), labio, paladar y malformación (n=140), paladar y malformación (n=209); los controles, niños con malformaciones que no se relacionaban con el cigarrillo. No se encontró una asociación directa; sin embargo, hubo una respuesta dosis positiva para los que tenían labio y paladar hendido, la cual dependía de la cantidad de cigarrillos; así: para fumadoras leves (1-14 cigarrillos al día) OR=1,09 (95% IC=0,6-1,9), fumadoras moderadas (15-24 cigarrillos diarios) OR=1,84 (95% IC=1,2-2,9) y fumadoras severas (más de 24 cigarrillos en el día) OR=1,85 (95% IC=1,0-3,5).

Por otra parte, en 1997, se efectuó un estudio sobre la posible asociación entre fumar durante el embarazo y la presencia de hendiduras bucales, cuya muestra (n=1834) se seleccionó de 1, 002742 niños nacidos entre 1983 y 1992, donde se encontró una asociación estadística significativa OR=1,16 (95% IC=1,02-1,32) y para casos de paladar hendido aislado OR=1,29 (95% IC=1,08-1,54), lo cual muestra que fumar durante el embarazo se asocia con un incremento del riesgo de labio y paladar hendidos. Resulta importante señalar que en este estudio se consideró fumadora a la madre que consumía más de 10 cigarrillos al día.

Torres *et al*<sup>7</sup> refieren, que en una investigación realizada por Lorente y Cordier de 161 niños, se mostró un incremento del riesgo a tener hijos con labio hendido, con paladar hendido o sin él de OR=1,79 (95% IC=1,07-3,04); de igual manera se encontró riesgo con el consumo de alcohol. En 1997, se realizó un metaanálisis de estudios publicados entre 1966 y 1996, de casos y controles o de cohortes, donde se seleccionaron 11 estudios con el siguiente OR promedio: labio y paladar hendidos OR=1,29 (95% IC=1,18-1,42) y paladar hendido OR=1,32 (95% IC=1,10-1,62). Este metaanálisis sugirió una pequeña, pero significativa asociación, entre fumar durante el primer trimestre de embarazo y el riesgo de tener un niño con labio y/o paladar hendidos.

Al respecto, el último informe se obtuvo de la Universidad de Boston, donde se evaluó la relación entre el consumo de cigarrillo por mujeres embarazadas y el riesgo de tener hijos con hendidura bucal, para lo cual se hizo un diseño de estudio de casos y controles de 2029 niños con hendiduras bucales no sindrómicas y 4050 controles no malformados nacidos en 1997; se halló una asociación entre cigarrillo materno y hendiduras bucales de OR=1,16 (95% IC=1,01-1,33), muy similar a los resultados de los nacidos en 1996, con un OR=1,33 (95% IC=1,21-1,46); por lo tanto, concluyeron que fumar durante el embarazo es solo un factor de riesgo menor para hendiduras bucales.<sup>7</sup>

## CONCLUSIÓN

El consumo de alcohol y tabaco durante el embarazo aumenta el riesgo de malformaciones congénitas labioalveolopalatinas en neonatos, por lo que resulta de vital importancia la identificación temprana de estos factores de riesgo para incidir sobre los mismos y contribuir a la prevención de este defecto congénito.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Calzadilla Lara SY, Mora Pacheco N, Melian Savignon C, Alvarez Cuevas R, Hernandez Cortés N. Multiemb. Multimedia sobre efectos de los teratógenos durante el embarazo. 2012. [citado 22 May 2013].
2. Sacsaguispe Contreras S, Ortiz L. Prevalencia de labio y/o paladar fisurado y factores de riesgo. RevEstomatol Herediana. 2004;14(1-2):54-8.
3. González Pérez SF, Pairol Acosta I. Anestésicos y embarazo. [citado 22 May 2013].
4. Langman J, Sadler TW. Embriología médica con orientación clínica. 9 ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2005: 40-513.
5. Valdés Valdés A, Pérez Núñez HM, García Rodríguez RE, López Gutiérrez A. Embriología humana. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010 [citado 22 May 2013].
6. Utilización de medicamentos durante el embarazo. Boletín de información terapéutica. 2002; [citado 22 May 2013]; 2(1).
7. Torres EA, Otero L. Factores etiológicos asociados con la fisura labio palatina no sindrómica. [citado 22 May 2013].
8. SujoSit M, Argüelles Portal ML, González Fernández MA, Junco Hermo X. Síndrome fetal alcohólico. 2005 [citado 22 May 2013].
9. Shaw GM, Wasserman CR, Lammer EJ, O'Malley CD, Murray JC, Basart AM, et al. Orofacial clefts, parental cigarette smoking, and transforming growth factor-alpha gene variants. Am J HumGenet. 1996;58(3):551-61.

Recibido: 11 de abril de 2014.

Aprobado: 5 de mayo de 2014.

*Grethel Cisneros Domínguez.* Universidad de Ciencias Médicas, Facultad de Estomatología, Avenida de Las Américas y Calle I. Reparto Sueño, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: [grethel.cisneros@medired.scu.sld.cu](mailto:grethel.cisneros@medired.scu.sld.cu)