

Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología
Los trastornos oculares del espectro alcohólico fetal
--Borrador del manuscrito--

Número del manuscrito:	OFTALMOLOGIA-D-19-00313
Tipo de artículo:	Editorial
Autor correspondiente:	Maria Dolores Pinazo-Durán, MD, PhD University Hospital Valencia, Valencia SPAIN
Primer autor:	Maria Dolores Pinazo-Durán, MD, PhD
Orden de autores:	Maria Dolores Pinazo-Durán, MD, PhD Elena Bendala-Tufanisco, PhD Professor Santiago Grisolíá, PhD, Professor

Sr Director de Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología

Profesor Muñoz Negrete

Madrid

Señor Director:

Remito mediante el sistema de ELSEVIER el trabajo para EDITORIAL, si Vd. lo aprueba, titulado: **Los trastornos oculares del espectro alcohólico fetal (Ocular fetal alcohol spectrum disorders)**, firmado por el Prof. Santiago Grisolía, la Prof. Elena Bendala y yo misma.

En los años 80, cuando el Instituto de Investigaciones Citológicas de Valencia tuvo como Director a coautor de este trabajo, el Prof. Grisolía, desarrolló una línea de investigación pionera en neurotoxicología del desarrollo, sobre los efectos del abuso de alcohol sobre la gestación, mediante un modelo internacionalmente reconocido de alcoholismo en la rata. Me uní a este reto en 1986 y desde entonces hemos comprobado que la afectación ocular es de interés preferente tanto para el diagnóstico como seguimiento de los pacientes afectos.

Cada vez aumenta más la prevalencia de los trastornos del espectro alcohólico fetal, como así se denomina en la actualidad a los pacientes que sufren los efectos del consumo de alcohol gestacional. Y además, la adicción se produce en adolescentes y adultos jóvenes.

Por ello, Profesor Muñoz Negrete, le rogamos revise este trabajo y si lo considera para publicación en la revista que Vd. dirige, contribuiríamos a la difusión oftalmológica de este problema, en parte desconocido.

Muchas gracias por su atención:

Maria D Pinazo Durán, Elena Bendala Tufanisco y Santiago Grisolía García

Los trastornos oculares del espectro alcohólico fetal

Ocular fetal alcohol spectrum disorders

Maria Dolores Pinazo-Durán^{1,2,3} Elena Bendala Tufanisco^{1,3,4,5}
Santiago Grisolia^{6,7,8}

1 Unidad Investigación Oftalmológica “Santiago Grisolia”/FISABIO, Valencia

2 Grupo de investigación en oftalmo-biología celular y molecular de la Universidad de Valencia, Valencia

3 Red Temática de Investigación Cooperativa en Patología Ocular: OFTARED, del Instituto de Salud Carlos III, Madrid

4 Departamento de Fisiología. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Cardenal Herrera CEU San Pablo, Valencia

5 Fundación Valenciana de Estudios Avanzados. Valencia

8 Fundación Premios Rey Jaime I, Valencia

9 Consell Valencia de Cultura, Generalitat Valenciana, Valencia

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés en el presente trabajo

Los autores ceden los derechos de publicación del presente trabajo totalmente a la revista Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología

Autor correspondencia: Maria D Pinazo-Durán

Unidad Investigación Oftalmológica “Santiago Grisolia”/FISABIO

Av Gaspar Aguilar 90; 46 017 Valencia

Tel +34 963188890

dolores.pinazo@uv.es

Agradecimientos.

Financiación: Este trabajo ha sido financiado en parte por la asignación OFTARED (nodo de Valencia).

Desde la más remota antigüedad se conocen los efectos nocivos del abuso de alcohol durante el embarazo [Jueces 13: 3, 4 *“Un ángel advierte a la futura madre de Sansón que no beba durante su embarazo”*]. Sin embargo, no se estableció su relevancia clínica, facilitando así su diagnóstico, hasta la descripción en 1973 del síndrome alcohólico fetal (SAF), como la triada sintomática que incluía malformaciones craneofaciales, retraso en el crecimiento y desarrollo; y retraso mental, y que afectaba a los recién nacidos de madres alcohólicas crónicas (1). En el congreso mundial sobre los efectos de la exposición prenatal al alcohol sobre el desarrollo, organizado por los Institutos de la Salud y de Alcohol/Alcoholismo de Estados Unidos celebrado en Valencia en 2001, se introdujo el concepto de los “Trastornos del espectro alcohólico fetal” (TEAF) (*fetal alcohol spectrum disorder: FASD*), combinación de alteraciones del crecimiento, neurológicas-neurosensoriales, malformaciones y anomalías del comportamiento-conducta-aprendizaje que presentan los hijos nacidos de madres alcohólicas crónicas, o aquellas que abusaron del alcohol durante la gestación (2), siendo su máximo exponente el anteriormente citado SAF.

Las autoridades sanitarias de los EEUU, lanzaron en 1981 una seria advertencia a las mujeres gestantes, para que **se abstuvieran de beber alcohol durante la gestación**. Además, tras varios debates con los clínicos e investigadores del SAF/TEAF la Academia Americana de Pediatría estableció en 2015 que “durante la gestación no se podía considerar segura ninguna cantidad de alcohol, en cualquiera de sus presentaciones (cerveza, vino, licores), y a cualquier estadio gestacional, puesto que existe una relación directa entre la cantidad de bebida y el riesgo para el feto” (3). Por todo ello, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que se evite totalmente la ingesta de alcohol durante todo el embarazo e incluso durante el periodo pre-gestacional, siendo este último muy peligroso y a la par difícil de establecer. Además, los TEAF pueden afectar a cada persona de diferentes formas y con un rango de presentación que se extiende desde trastornos leves a muy graves. En España la cifra de niños nacidos en 2018 con alguna de las características clínicas del TEAF fue de 369, sobre 369.302 nacidos vivos, lo que representa uno de cada 1000 nacimientos.

Las principales anomalías que caracterizan al TEAF se reflejan en la tabla 1:

Macizo Craneofacial	Blefarofimosis, epicanto, puente nasal ancho, filtrum inapreciable, labio superior estrecho, micrognatia, baja implantación pabellones auriculares, anomalías dentición. Microcefalia
Neurológicas	Escasa coordinación motora. Comportamiento hiperactivo. Dificultades de atención. Problemas de memoria. Retraso escolar. Dificultad de aprendizaje. Retraso en el habla y el lenguaje. Discapacidad intelectual. Dificultades de razonamiento y juicio. Dificultades del sueño
Retraso en el crecimiento y desarrollo	Estatura inferior a la media y bajo peso corporal
Dificultad de succión y deglución	
Problemas del sistema auditivo	Hipoacusia de conducción, sordera neurosensorial
Cardiopatías	Comunicación interauricular, comunicación interventricular, tetralogía de Fallot.
Nefropatías	Hipoplasia renal, displasia renal, riñón en herradura, duplicidad ureteral, hidronefrosis
Alteraciones osteoarticulares.	Escoliosis, pectum excavatum y carinatum, contracturas de flexión
Anomalías de los ojos y de la visión	Microftalmos, cataratas, glaucoma, hipoplasia del nervio óptico, tortuosidad vascular retiniana, agenesia macular, discapacidad visual/ceguera

1 Según los principales signos y síntomas, los TEAF se clasifican en: 1) **Síndrome**
2 **alcohólico fetal (fetal alcohol síndrome -FAS-)**: La manifestación más extrema del
3 espectro TEAF, incluyendo dismorfogénesis craneofacial, problemas de crecimiento y
4 anomalías del sistema nervioso central (SNC) lo que se refleja en problemas de
5 comportamiento, aprendizaje, memoria, capacidad de atención, comunicación, y
6 disminución de la visión y/o audición, de por vida (1-3). 2) **Defectos del desarrollo**
7 **neurológico y neurosensorial asociados al consumo de alcohol (alcohol-related**
8 **neurodevelopmental disorders -ARND-)**: presentando discapacidad intelectual y
9 problemas de comportamiento y aprendizaje, de la memoria, atención y del control de
10 impulsos, así como problemas neurosensoriales (auditivos y/o visuales) (4). 3)
11 **Defectos de nacimiento relacionados con el alcohol (alcohol related birth defects**
12 **-ARBD-)**: presentan problemas cardiovasculares, respiratorios, renales, digestivos,
13 osteoarticulares, etc. (1-5). Aunque no existe cura para los TEAF, diferentes líneas de
14 investigación han demostrado que actuaciones precoces interdisciplinares pueden
15 ayudar al desarrollo del niño y adolescente y mejorar su calidad de vida. Y en
16 contraposición a los factores de riesgo, se denominan factores protectores a los
17 siguientes: evaluación completa para alcanzar el diagnóstico del proceso antes de los
18 6 años, abordaje de los defectos dentro de cada especialidad médica, favorecer un
19 entorno estable, participación en educación especial y servicios sociales avanzados.
20

21
22 El sistema visual es un marcador sensible y eficaz de los procesos teratogénicos (*“the*
23 *eye as a pickhole into teratology”*), de manera que responde a la exposición prenatal al
24 alcohol con una amplia gama de anomalías, que están presentes en más del 90% de
25 los niños con TEAF (2, 4, 5), tal y como se enumeran en la tabla 1. Modelos
26 experimentales de alcoholismo fetal han reproducido los signos y síntomas oculares
27 de los niños con SAF/TEAF, tanto del segmento anterior ocular y anejos (ptosis,
28 estrabismo, miopía, microftalmos, microcórnea, disgenesia del ángulo camerular y
29 glaucoma congénito, cataratas, persistencia de la arteria hialoidea, etc.) (6) como del
30 posterior (hipoplasia de nervio óptico, incremento de la tortuosidad arteriovenosa
31 retiniana, agenesia macular, etc.) (7-9) y discapacidad visual, que en muchos casos es
32 irreversible. Por primera vez en España, contribuimos a principios de los años noventa
33 a la descripción sistematizada de las manifestaciones del alcohol prenatal en el
34 sistema visual, mediante la comparación de los modelos experimentales y los
35 hallazgos oculares de los niños afectados de SAF/TEAF (8, 9).
36
37
38

39 En cuanto a la etiopatogenia de los TEAF se han descrito en fetos de ratas expuestas
40 prenatalmente al alcohol, diversos cambios en la expresión de proteínas (entre ellas
41 factores de crecimiento y hormonas), así como un aumento del estrés oxidativo y del
42 índice de apoptosis en la retina (10, 11), y también la disminución de arborizaciones
43 dendríticas y de la plasticidad estructural, en parte debida al daño axonal y deficiencias
44 en los factores tróficos liberados por los astrocitos, así como la presencia común de
45 anomalías en oligodendrocitos y en la mielinización del nervio óptico (8-11). Más
46 recientemente se han descrito cambios en la expresión de genes que regulan sistemas
47 de respuesta al estrés oxidativo y ciclo circadiano, y en genes ligados al desarrollo
48 craneofacial y ocular (*PAX 6, OTX2, FOX E3, GDF 3/6*) en hijos de mujeres que han
49 abusado del alcohol durante la gestación. Modelos experimentales de TEAF han
50 demostrado que la exposición prenatal al etanol induce cambios epigenéticos
51 (anomalías en la metilación del ADN) en el cerebro en desarrollo, entre los cuales se
52 incluyen genes relacionados con vías de neurogénesis y neuroremodelación. Todos
53 estos análisis han permitido encontrar locus susceptibles implicados en el metabolismo
54 del etanol y análisis de locus candidatos basados en los fenotipos de los TEAF.
55
56
57

58 Por ello, entender los TEAF y en concreto las manifestaciones oculares, debe incluir
59 estudios que permitan completar la identificación de muchos factores que influyen en
60 la expresión fenotípica durante la exposición prenatal al etanol. Esta información es de
61
62
63
64
65

suma importancia para un adecuado seguimiento de los recién nacidos con afectación ocular en el curso de los TEAF.

Los efectos del alcohol sobre el desarrollo persisten de por vida. Por eso es fundamental identificar a los afectados para ayudarles a lograr su máximo potencial y que alcancen la mejor calidad de vida. Hace muchos años, un oftalmólogo comentaba que no existen tantos niños con estas manifestaciones. Lo cierto es que sí los hay, con el agravante de que siguen aumentando, por el incremento del hábito alcohólico en la población general y por la adicción en las mujeres, cada vez a edad más temprana. Pero debemos recordar que los pacientes necesitan ser identificados por medio de la triada diagnóstica: 1) malformaciones craneofaciales (complementadas por los exámenes oftalmológicos), 2) retraso en el desarrollo ponderal y crecimiento y 3) alteraciones neurológicas, neurosensoriales (incluyendo las oculares) y neuroconductuales (principalmente la discapacidad intelectual), por lo que la exploración oftalmológica es fundamental ante la sospecha de la afectación, a cualquier edad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet*. 1973;302:999-1101.
2. Riley EP, Guerri C, Calhoun F, Charness ME, Foroud TM, Li TK, Mattson SN, May PA, Warren KR. Prenatal alcohol exposure: advancing knowledge through international collaborations *Alcohol Clin Exp Res*. 2003;27:118-35.
3. Williams JF, Smith VC. Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Pediatrics*. 2015;136: e1395–e1406.
4. Sampson PD, Streissguth AP, Bookstein FL, Little RE, Clarren SK, Dehaene P, Hanson JW, Graham Jr JM. Incidence of fetal alcohol syndrome and prevalence of alcohol-related neurodevelopmental disorder. *Teratology*. 1997;56:317–326.
5. Warren KR, Bast RJ. Alcohol-related Birth Defects: An Update. *Public Health Rep* 1988; 103:638-642
6. Cook CS, Nowotny AZ, Sulik KK. Fetal alcohol syndrome. Eye malformations in a mouse model. *Arch Ophthalmol*. 1987;105:1576–1581.
7. Strömland K. Ocular Abnormalities in the Fetal Alcohol Syndrome. *Acta Ophthalmol Suppl* 1985; 171:1-50
8. Pinazo-Duran MD, Renau-Piqueras J, Guerri C. Developmental changes in the optic nerve related to ethanol consumption in pregnant rats: analysis of the ethanol-exposed optic nerve. *Teratology*. 1993;48:305–322.
9. Strömland K, Pinazo-Durán MD. Ophthalmic involvement in the fetal alcohol syndrome: clinical and animal model studies. *Alcohol Alcoholism*. 2002;37:2–8.
10. Pinazo-Durán MD, Cervera R, Pons S, Zanón-Moreno VC, Gallego-Pinazo R, Guerri C. Mecanismos de expresión proteica en el nervio óptico de la rata. Modificaciones por exposición al alcohol. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2005;80:99–104
11. Pons-Vázquez S, Vila-Bou V, Zanon-Moreno V, Iborra FJ, Gallego-Pinazo R, Melo PM, García-Medina JJ, Pinazo-Durán MD. Study of apoptosis and mitosis mechanisms in the eye. Experimental model of gestational toxic syndrome. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2008; 83:37-44
12. Sarkar DK, Gangisetty O, Wozniak Jr, I. Eckerle JK, Georgieff MK, Foroud TM, Wetherill L, Wartelecki W, Chambers CD, Riley E, Zymak-Zakutnya N, Yevtushok L. Persistent changes in stress-regulatory genes in pregnant women or children exposed prenatally to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*. 2019;43:1887–1897.