



ARTÍCULO ESPECIAL

Perfil neurocognitivo y conductual del trastorno del espectro alcohólico fetal

Silvia Maya-Enero^a, Sofía Martina Ramis-Fernández^a, Marta Astals-Vizcaino^a
y Óscar García-Algar^{a,b,*}

^a Servicio de Neonatología, Hospital Clínic-Maternitat, ICGON, BCNatal, Barcelona, España

^b Departamento de Cirugía y Especialidades Medicoquirúrgicas, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 8 de diciembre de 2020; aceptado el 29 de diciembre de 2020

PALABRAS CLAVE

Adopción internacional;
Exposición prenatal al alcohol;
Abandono;
Síndrome alcohólico fetal (SAF);
Trastorno del espectro alcohólico fetal (TEAF);
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)

KEYWORDS

International adoption;
Prenatal alcohol exposure;
Abandonment;

Resumen La exposición prenatal al alcohol es la principal causa prevenible del déficit cognitivo en los países desarrollados y puede dar lugar al trastorno del espectro alcohólico fetal (TEAF). Este término engloba una gran variedad de efectos físicos, mentales, conductuales y cognitivos que derivan del daño causado por la exposición al alcohol durante la vida intrauterina. El consumo de esta sustancia entre la población general es frecuente en los países de la Europa del Este y, especialmente, entre las mujeres en riesgo de exclusión social, que son las mayores afectadas en procesos de pérdida o renuncia de custodia de sus hijos. Un elevado número de estos niños son adoptados en España y muchos de ellos presentan alteraciones neurocognitivas y conductuales, convirtiendo el TEAF en un problema de salud pública en nuestro país. En muchas ocasiones, este cuadro clínico está infradiagnosticado debido a la superposición de los síntomas neuropsicológicos causados por el abandono y la falta de apego. Hasta el momento, no se ha descrito un perfil neurocognitivo y conductual específico del TEAF y muchos de los síntomas son comunes a otras etiologías. El objetivo de este trabajo es revisar el perfil neuropsicológico en el diagnóstico de TEAF.

© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Neurocognitive and behavioral profile of fetal alcohol spectrum disorder

Abstract Prenatal alcohol exposure is the leading preventable cause of cognitive deficit in developed countries and can lead to fetal alcohol spectrum disorder (FASD). This term encompasses a wide range of physical, mental, behavioral, and cognitive effects that result from damage caused by exposure to alcohol during intrauterine life. Alcohol consumption among

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ogarciaa@clinic.cat (Ó. García-Algar).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.12.015>

1695-4033/© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fetal alcohol syndrome (FAS);
Fetal alcohol spectrum disorder (FASD);
Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)

the general population is common in Eastern European countries and especially among women at risk of social exclusion, who are the ones who lose or give up custody of their children. A high number of these children are adopted in Spain and many of them present neurocognitive and behavioral disorders, causing FASD to be a public health problem in our country. In many occasions this clinical spectrum is delayed or under-diagnosed due to the overlapping of neuropsychological symptoms caused by the abandonment. A neurocognitive and behavioral profile specific for FASD has not been defined and all the symptoms are common to other etiologies. The aim of this work is to review the neuropsychological profile in the diagnosis of TEAF.

© 2020 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Española de Pediatría. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los trastornos neurocognitivos están aumentando en nuestra sociedad¹. Una de las causas conocidas de dicho incremento son los tóxicos industriales (plomo, metilmercurio, bifenilos policlorados, arsénico, tolueno, fluoruro), capaces de dañar el cerebro en desarrollo. El interés en determinar la influencia de estos últimos contrasta con el hecho de que probablemente su presencia en el entorno sea inevitable. Sin embargo, el alcohol es una de las sustancias más teratogénicas conocidas y la principal causa identificable y prevenible de malformaciones congénitas y de déficit cognitivo².

El trastorno del espectro alcohólico fetal (TEAF) agrupa una gran variedad de alteraciones físicas, mentales, conductuales y cognitivas que pueden ocurrir en individuos expuestos prenatalmente al alcohol^{3,4}. El espectro es un continuum sintomático que incluye el síndrome alcohólico fetal (SAF), el SAF parcial, el trastorno del neurodesarrollo relacionado con el alcohol (ARND) y las malformaciones congénitas asociadas con el alcohol (ARBD) (tabla 1)⁵⁻⁸. Aunque en el 2013, el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM V) introdujo el «*neurobehavioral disorder associated with prenatal alcohol exposure*» (ND-PAE) para las alteraciones neurocognitivas asociadas con el consumo materno de alcohol, aún no se ha descrito un perfil neuropsicológico específico del TEAF.

La prevalencia estimada del TEAF en nuestro entorno es de nueve a 10/1.000 recién nacidos vivos^{9,10}. En Europa, se estima una prevalencia del SAF de 1,4 a 2/1.000 y de TEAF tres a cinco veces superior¹¹. Un estudio retrospectivo mostró una prevalencia de SAF en Italia de 3,7 a 7,4/1.000 y de TEAF de 20,3 a 40,5/1.000¹². En España, no hay datos en la población general, pero un estudio en niños adoptados del este de Europa, la población de mayor riesgo, mostró una prevalencia de TEAF del 50%, datos similares a los encontrados en Suecia¹³⁻¹⁵. Resulta alarmante la cifra de SAF en infantes institucionalizados en orfanatos del este de Europa (5,1 a 33,5%), donde las mujeres con un elevado consumo de alcohol, especialmente en ambientes socioeconómicamente desfavorecidos, pierden o renuncian a la custodia de sus hijos, pasando al sistema de adopción. Un 90% de las mujeres rusas en edad fértil consume alcohol y un 20% lo mantiene durante el embarazo¹⁶⁻¹⁹. Una revisión sistemática

del 2017 mostró una prevalencia global de consumo gestacional de alcohol del 9,8% y de SAF en la población general de 14,6/10.000, lo que supone unos 119.000 nacimientos anuales a nivel mundial²⁰. El TEAF constituye un grave problema de salud pública dado su impacto económico, social, educativo, familiar y sanitario para el individuo y para la gente que le rodea^{5-7,20}.

Fisiopatología del daño provocado por la exposición prenatal al alcohol

La toxicidad del alcohol depende directamente del etanol y de sus metabolitos (acetaldehído y especies reactivas de oxígeno [ROS]). El estrés oxidativo generado por el alcohol y las ROS se debe a un exceso de producción de nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) y la necesidad de equilibrar la relación NAD/NADH mediante la lactato deshidrogenasa. El etanol atraviesa la placenta, y aunque sus niveles en líquido amniótico son el 40% de los de la sangre materna, su lento aclaramiento supone una prolongada exposición fetal. El cerebro fetal es la principal diana por su mayor demanda metabólica y producción de ROS junto con una menor presencia de enzimas y sistemas antioxidantes³. Aparte de teratógeno, el alcohol disminuye el flujo placentario, causando isquemia, infartos y adelgazamiento de la placenta^{3,5,11}, pudiendo provocar un retraso del crecimiento intrauterino y otras anomalías anatómicas. Además, altera el epigenoma^{3,5,11,21}. Aunque la exposición prenatal al alcohol es necesaria, la etiopatogenia genética de los trastornos del neurodesarrollo del TEAF se desconoce. El descubrimiento de marcadores genéticos y epigenéticos contribuirán a su diagnóstico²¹.

No hay un umbral de consumo seguro durante la gestación^{5,22}, aunque la afectación depende básicamente de la dosis, el tiempo, el patrón de consumo y la susceptibilidad genética individual^{2-4,23}. El alcohol puede tener efectos deletéreos en cualquier momento de la gestación y todos se evitan con la abstinencia. Suspender la ingesta en cualquier momento mejora el pronóstico^{6,24}. A menudo, esta tiene lugar en el período crítico de la organogénesis, cuando se desconoce el embarazo²⁵. La cantidad de alcohol que llega el feto varía en función del momento e intensidad del consumo, de la genética materna y fetal,

Tabla 1 Categorías diagnósticas del TEAF (Hoyme, 2016)⁸

I. SAF (síndrome alcohólico fetal)

El diagnóstico de SAF requiere todas las características, de la A a la D (no es necesario que exista la exposición prenatal al alcohol confirmada):

A. Un patrón característico de anomalías faciales menores, incluyendo ≥ 2 de las siguientes:

1. Fisuras (hendiduras) palpebrales cortas (\leq percentil 10)
2. Labio superior liso y fino (puntuación de 4 o 5 en la regla guía del labio/*filtrum*)
3. *Filtrum* liso (puntuación de 4 o 5 en la regla guía del labio/*filtrum*)

B. Déficit de crecimiento prenatal y/o postnatal

1. Altura y/o peso \leq percentil 10

C. Déficit de crecimiento cerebral, morfología anormal o patrones anormales de la fisiología cerebral, incluyendo ≥ 1 de los siguientes:

1. Perímetro craneal \leq percentil 10
2. Anomalías estructurales cerebrales
3. Convulsiones no febriles recurrentes

D. Déficit del neurodesarrollo

1. Para niños ≥ 3 años (a o b):

a. Con déficit cognitivo:

Evidencia de un déficit global (habilidad conceptual general $\geq 1,5$ DE por debajo de la media, QI verbal o QI espacial $\geq 1,5$ DE)
O

Déficit cognitivo en al menos 1 dominio neuropsicológico con $\geq 1,5$ DE por debajo de la media (función ejecutiva, déficit en el habla, en la memoria o visoespacial)

b. Con trastorno de la conducta sin déficit cognitivo:

Evidencia de un déficit en la conducta en al menos 1 dominio con $\geq 1,5$ DE por debajo de la media en relación con el autocontrol (humor, autocontrol, déficit de atención o impulsividad)

2. Para niños < 3 años:

Evidencia de un retraso en el desarrollo $\geq 1,5$ DE por debajo de la media

II. SAFp (síndrome alcohólico fetal parcial)

(1) Si existe el registro documental de la exposición prenatal al alcohol confirmada, requiere las características A y B:

A. Un patrón característico de anomalías faciales menores, incluyendo ≥ 2 de las siguientes:

1. Fisuras palpebrales cortas (\leq percentil 10)
2. Labio superior liso y fino (puntuación de 4 o 5 en la regla guía del labio/*filtrum*)
3. *Filtrum* liso (puntuación de 4 o 5 en la regla guía del labio/*filtrum*)

B. Déficit del neurodesarrollo

1. Para niños ≥ 3 años (a o b):

a. Con déficit cognitivo:

Evidencia de un déficit global (habilidad conceptual general $\geq 1,5$ DE por debajo de la media, QI verbal o QI espacial $\geq 1,5$ DE)
O

Déficit cognitivo en al menos 1 dominio neuropsicológico con $\geq 1,5$ DE por debajo de la media (función ejecutiva, déficit en el habla, la memoria o visoespacial)

b. Con trastorno de la conducta sin déficit cognitivo:

Evidencia de un déficit en la conducta en al menos 1 dominio con $\geq 1,5$ DE por debajo de la media en relación con el autocontrol (humor, autocontrol, déficit de atención o impulsividad)

2. Para niños < 3 años:

Evidencia de un retraso en el desarrollo $\geq 1,5$ DE por debajo de la media

(2) Si no existe la exposición prenatal al alcohol confirmada, requiere todas las características A, B y C:

A. Un patrón característico de anomalías faciales menores, incluyendo ≥ 2 de las siguientes:

1. Fisuras palpebrales cortas (\leq percentil 10)
2. Labio superior liso y fino (puntuación de 4 o 5 en la regla guía del labio/*filtrum*)
3. *Filtrum* liso (puntuación de 4 o 5 en la regla guía del labio/*filtrum*)

B. Retraso de crecimiento o déficit de crecimiento cerebral, morfología anormal o patrones anormales de la fisiología cerebral:

1. Altura y/o peso \leq percentil 10, o,

2. Déficit de crecimiento cerebral, morfología anormal o patrones anormales de la fisiología cerebral: incluyendo ≥ 1 de los siguientes:

- a. Perímetro craneal \leq percentil 10
- b. Anomalías estructurales cerebrales
- c. Convulsiones no febriles recurrentes

C. Déficit del neurodesarrollo

1. Para niños ≥ 3 años (a o b):

a. Con déficit cognitivo:

Tabla 1 (continuación)

Evidencia de un déficit global (habilidad conceptual general $\geq 1,5$ DE por debajo de la media, QI verbal o QI espacial $\geq 1,5$ DE)
O
Déficit cognitivo en al menos 1 dominio neuropsicológico con $\geq 1,5$ DE por debajo de la media (función ejecutiva, déficit en el habla, la memoria o visoespacial)
b. Con trastorno de la conducta sin déficit cognitivo:
Evidencia de un déficit en la conducta en al menos 1 dominio con $\geq 1,5$ DE por debajo de la media en relación al autocontrol (humor, autocontrol, déficit de atención o impulsividad)
2. Para niños < 3 años:
Evidencia de un retraso en el desarrollo $\geq 1,5$ DE por debajo de la media
III. ARND (trastorno del neurodesarrollo relacionado con el alcohol)
Requiere A y B (este diagnóstico no se puede establecer de forma definitiva en menores de 3 años de edad):
A. Exposición prenatal al alcohol confirmada
B. Déficit del neurodesarrollo
a. Con déficit cognitivo:
Evidencia de un déficit global (habilidad conceptual general $\geq 1,5$ DE por debajo de la media, QI verbal o QI espacial $\geq 1,5$ DE)
O
Déficit cognitivo en al menos 2 dominios neuropsicológicos con $\geq 1,5$ DE por debajo de la media (función ejecutiva, déficit en el habla, la memoria o visoespacial)
b. Con trastorno de la conducta sin déficit cognitivo:
Evidencia de un déficit en la conducta en al menos 2 dominios con $\geq 1,5$ DE por debajo de la media en relación con el autocontrol (humor, autocontrol, déficit de atención o impulsividad)
IV. ARBD (malformaciones congénitas relacionadas con el alcohol)
Requiere A y B:
A. Exposición prenatal al alcohol confirmada
B. Una o más malformaciones específicas mayores (que se ha demostrado en animales de experimentación o en estudios en humanos que pueden ser causadas por la exposición prenatal al alcohol): (1) cardíacas: defectos septales interauriculares, grandes vasos atípicos, defectos cardíacos conotruncuales; (2) óseas: sinostosis radiocubital, defectos de segmentación de las vértebras, contracturas considerables de las articulaciones, escoliosis; (3) renales: riñones aplásicos, hipoplásicos y displásicos, riñones en herradura o duplicaciones uretrales; (4) oculares: estrabismo, ptosis, anomalías vasculares de la retina, hipoplasia del nervio óptico; (5) auriculares: pérdida conductiva de la audición, sordera neurosensorial

DE: desviación estándar; QI: cociente intelectual.

de la salud materna, del nivel socioeconómico y sociofamiliar, de factores epigenéticos y del paso transplacentario². Hay resultados contradictorios sobre el efecto del consumo bajo o moderado en cuanto a trastornos neuropsicológicos en ausencia de anomalías físicas, dado que es prácticamente imposible separar el efecto del alcohol del de los demás factores de confusión (tabaco y otras drogas, estilo de vida, hábitos dietéticos, ambiente postnatal y factores genéticos o el abandono en los casos de adopción)^{7,15,26}. La evidencia sugiere que la exposición prenatal moderada o baja puede alterar de forma persistente múltiples neurotransmisores y neuromoduladores, ocasionando alteraciones neurocognitivas^{2,25}. El TEAF es un diagnóstico evolutivo: puede no ser evidente inicialmente y aparecer cuando se requiere un procesamiento cognitivo más complejo y abstracto y un adecuado funcionamiento académico y social, por lo que la evaluación temprana no permite predecir de forma fiable el comportamiento futuro^{26,27}. La exposición significativa al alcohol en el primer trimestre se asocia, principalmente, con anomalías faciales y aquellas mayores estructurales; en el segundo, aumenta el riesgo de aborto espontáneo; en el tercero, afecta al peso, la longitud y el crecimiento cerebral. Mientras que el fenotipo está bien definido según el momento de exposición, las características neurocognitivas y conductuales pueden aparecer en cualquier momento de la gestación. Se pueden afectar

varios dominios: el rendimiento intelectual global, la función ejecutiva, el aprendizaje, la memoria, el lenguaje, la capacidad visoespacial, la función motora y la atención, así como la conducta, con una disfunción adaptativa, dificultades académicas y trastornos psiquiátricos^{7,21,27,28}. La mayoría de los pacientes solo muestran afectadas áreas como la atención, la función ejecutiva, la memoria espacial y de trabajo y el comportamiento adaptativo, pero no se ha definido un perfil neurocognitivo y conductual específico del TEAF².

Diagnóstico de TEAF

El diagnóstico se basa en la existencia de unos criterios internacionales que engloban rasgos faciales, retraso del crecimiento, disfunción estructural y/o funcional del sistema nervioso central (SNC), y exposición prenatal al alcohol^{2,8,21,29}. Los más utilizados (tabla 2) son los del Instituto de Medicina (IOM) de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos, los del Centro de Control de Enfermedades y Prevención (CDC), el Código Diagnóstico de Cuatro Dígitos o Criterios de Washington de Astley y Warren y los criterios canadienses²⁴.

El diagnóstico del consumo de alcohol durante la gestación no siempre es fácil, ya que deben colaborar un pediatra

Tabla 2 Comparación de los sistemas internacionales de diagnóstico del TEAF

Término diagnóstico	4-dígitos (2000)	CDC (2004)	Canadá (2015)		IOM revisado-Hoyme (2016)
	22 términos	SAF	TEAF con signos faciales centinela	TEAF sin signos faciales centinela	TEAF
Exposición prenatal al alcohol	Confirmada o desconocida	Confirmada o desconocida	Confirmada o desconocida	Confirmada	Confirmada o no
Signos faciales	3 de los siguientes a cualquier edad: Hendidura palpebral < P3 <i>Filtrum</i> liso, grado 4 o 5 Labio superior fino, grado 4 o 5	3 de los siguientes a cualquier edad: Hendidura palpebral < P3 <i>Filtrum</i> liso, grado 4 o 5 Labio superior fino, grado 4 o 5	3 de los siguientes a cualquier edad: Hendidura palpebral < P3 <i>Filtrum</i> liso, grado 4 o 5 Labio superior fino, grado 4 o 5	Menos de 3 de los siguientes: Hendidura palpebral < P3 <i>Filtrum</i> liso, grado 4 o 5 Labio superior fino, grado 4 o 5	2 de los siguientes: Hendidura palpebral ≤ P10 <i>Filtrum</i> liso, grado 4 o 5 Labio superior fino, grado 4 o 5
Afectación del neurodesarrollo	Al menos 1 de los siguientes: 1. Estructural/neurológico: P. ej., PC < P3, estructura anormal, convulsiones, clínica 2. Disfunción grave: 3 o más dominios funcionales con afectación de 2 DE o más	Al menos 1 de los siguientes: 1. Estructural/neurológico: P. ej., PC < P10, estructura anormal, convulsiones, clínica 2. Disfunción: 3 o más dominios funcionales con afectación de 1 DE o más Déficit global (de 2 DE o más)	Al menos 3 de los siguientes dominios afectados: Habilidades motoras Neuroanatomía/neurofisiología Cognición Lenguaje Rendimiento académico Memoria Atención Función ejecutiva, incluyendo control de impulsos e hiperactividad Regulación del afecto Conducta adaptativa, habilidades sociales o comunicación social (no incluido)	Al menos 3 de los siguientes dominios afectados: Habilidades motoras Neuroanatomía/neurofisiología Cognición Lenguaje Rendimiento académico Memoria Atención Función ejecutiva, incluyendo control de impulsos e hiperactividad Regulación del afecto Conducta adaptativa, habilidades sociales o comunicación social (no incluido)	1 o 2 de los siguientes dominios afectados: Habilidades motoras Neuroanatomía/neurofisiología Cognición Lenguaje Rendimiento académico Memoria Atención Función ejecutiva, incluyendo control de impulsos e hiperactividad Regulación del afecto Conducta adaptativa, habilidades sociales o comunicación social Talla o peso prenatal y/o posnatal: < P10
Afectación del crecimiento	Talla o peso prenatal y/o posnatal: < P10	Talla o peso prenatal y/o posnatal: < P10			Talla o peso prenatal y/o posnatal y/o PC: ≤ P10

CDC: Centro de Control de Enfermedades y Prevención; DE: desviación estándar; IOM: Instituto de Medicina; P: percentil; PC: perímetro craneal; SAF: síndrome alcohólico fetal; TEAF: trastorno del espectro alcohólico fetal.

o un genetista y un psicólogo que, a menudo, no cuentan con excesiva experiencia en este cuadro clínico. Los cuestionarios no suelen ser fiables, pues el consumo se infraestima e infravalora, por no considerarse peligroso en cantidades bajas o por sentimientos de culpa, por ejemplo. Los biomarcadores de alcohol en matrices biológicas permiten determinar la exposición prenatal^{2,23-25}. La detección en sangre y orina nos puede informar de la ingesta

reciente. El consumo en la ventana de tiempo del embarazo se basa en la detección de ésteres etílicos de ácidos grasos (FAEE) o etilglucurónido (EtG) en tejido placentario, meconio, y pelo o uñas maternas³⁰. La presencia de EtG en el pelo materno corresponde retrospectivamente a todo el embarazo (1 cm por mes) y en el meconio corresponde al segundo y tercer trimestres de gestación. Diversos estudios, utilizando este biomarcador, han demostrado que las

dos terceras partes de las mujeres embarazadas en nuestro entorno consumen alguna cantidad de alcohol durante la gestación^{10,23,25,30}. Algunos autores plantean un cribado neonatal de la exposición al alcohol, pues la actuación temprana evita la aparición de discapacidades secundarias y mejora el pronóstico^{23,25}.

Existe un gran interés en identificar el perfil neurocognitivo de estos pacientes para poder precisar el diagnóstico²⁷, pues la falta de unos criterios universalmente aceptados y la elevada comorbilidad psicológica y psiquiátrica del TEAF complica establecerlo. No se conoce ningún perfil neuroconductual patognomónico ni un patrón presente en todos los individuos expuestos, pues el daño orgánico se ve modulado por factores genéticos y ambientales^{21,24}. Además, el daño secundario al abandono y la falta de un apego seguro asociado con la adopción produce síntomas similares a los causados por la exposición prenatal al alcohol²⁵.

Un estudio reciente ha tratado de identificar un patrón del neurodesarrollo sensible y específico del TEAF. Se han encontrado disfunciones en el razonamiento perceptivo, la comprensión verbal, la velocidad visual-motora y la coordinación motora, la velocidad de procesamiento (información no verbal), la atención y la función ejecutiva, el procesamiento visoespacial y el lenguaje, en combinación con la transgresión de reglas y problemas de atención. Se ha observado un patrón del neurodesarrollo y comportamiento sensible pero no específico del TEAF, que permite diferenciar a los niños con este trastorno de la población sana pero no de aquellos con otros problemas del neurodesarrollo²¹.

El diagnóstico suele ser de exclusión, tras descartar síndromes genéticos y malformativos que comparten algunas de sus características clínicas. Asimismo, hay que tener en cuenta que una mujer alcohólica puede tener hijos con otros síndromes.

De esta manera hay que estudiar tres áreas, que se interrelacionan y deben estar afectadas: los rasgos físicos; la afectación neurocognitiva (coeficiente intelectual, memoria, función ejecutiva, razonamiento abstracto, lenguaje receptivo y expresivo, integración visual/motora y procesamiento sensorial, habilidades funcionales y adaptativas, y velocidad de procesamiento); y la conductual (dificultad en la regulación del humor, problemas con la función ejecutiva, inatención, hiperactividad, impulsividad, irritabilidad o afecto negativo, trastornos del sueño, déficit en habilidades sociales, comportamiento adaptativo y/o comunicación social) (tabla 3). El consumo confirmado de alcohol durante el embarazo no es un criterio obligado para el diagnóstico de TEAF. Para este es recomendable que el paciente tenga una edad suficiente para ser evaluado neuropsicológicamente y que hayan pasado al menos dos años desde su llegada en las adopciones para permitir la recuperación del crecimiento y el conocimiento suficiente del idioma. Se requiere un equipo multidisciplinar formado por psicólogos, enfermeros, logopedas y pediatras^{8,15,24}. Se debe considerar la posibilidad de un TEAF en todo niño con rasgos físicos sugestivos y/o con un retraso del crecimiento, del desarrollo o trastornos de conducta, incluido el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) o el fracaso escolar, así como en los casos de exposición prenatal al alcohol conocida o hermanos con TEAF^{6,24}.

Diagnóstico diferencial del TEAF

Los criterios diagnósticos fenotípicos (dismorfológicos y del crecimiento) son claramente identificables, pero los síntomas neurocognitivos y conductuales del TEAF son comunes a otros trastornos neuropsicológicos y psiquiátricos: TDAH, trastorno del espectro autista (TEA), retraso global del desarrollo, discapacidad intelectual, trastorno negativista-desafiante, trastornos de conducta, del humor (depresión, trastorno bipolar), de apego reactivo, estrés postraumático, trastornos del sueño, por abuso de sustancias y esquizofrenia.

Landgren ha evaluado el neurodesarrollo de niños adoptados en Suecia procedentes de países de Europa del Este cinco años tras su adopción. El 52% tienen TEAF (30% SAF, 14% SAF parcial y 9% ARND) y el 51%, TDAH. Un 23% presenta retraso mental o disfunción cognitiva significativa, un 9% autismo y un 34% trastorno de la coordinación del desarrollo¹³. Durante el seguimiento post-adopción, un 46% ha desarrollado trastornos neuropsiquiátricos o del neurodesarrollo: 8% TEA, 24% de atención y comportamiento, 21% alteración cognitiva, 11% trastornos del lenguaje, 4% epilepsia y 3% parálisis cerebral. El SAF se diagnosticó o se consideró en un 5% de los casos^{13,15,18}. En un estudio realizado en Catalunya en adoptados de países de Europa del Este, el 50% de ellos presentan TEAF¹³. Los factores ambientales y/o autobiográficos (adversidad, trauma, pérdida temprana, exposición intraútero a sustancias, pobreza, entorno deprimido, abuso y/o abandono) pueden contribuir a un perfil neuropsicológico similar al del TEAF. Todos estos aspectos pueden afectar áreas cerebrales implicadas en la función ejecutiva, memoria, regulación emocional, atención y reacción al estrés. No siempre se puede distinguir en qué grado contribuyó la exposición prenatal y los demás factores ambientales. Haber ingresado en un centro u orfanato es un factor de riesgo para desarrollar patología neuropsiquiátrica, por lo que las alteraciones neurocognitivas y psicológicas (criterios diagnósticos de TEAF) pueden no deberse exclusivamente al alcohol^{2,21,31,32}.

Adopción internacional y trastornos neurocognitivos

En 2014 al 2018 hubo 3.174 adopciones en España. El origen más frecuente fue Asia (50,8%), seguido de Europa del Este (23,3%)³³. Es muy relevante la prevalencia de TEAF en los niños de esa procedencia (50%)^{15,20,34,35}. Estos infantes presentan más dificultades neuropsicológicas que los procedentes de otros países, más problemas de atención, aprendizaje, hiperactividad, relaciones interpersonales y dificultad en el desarrollo de un apego seguro. En ellos, se postula una doble patogénesis: la exposición prenatal al alcohol, el abandono y la institucionalización²⁵. El apego inseguro conlleva dificultades para realizar cambios en las rutinas, pasar de una tarea a otra y adaptarse a la comunidad y escuela, problemas en la relación con los padres y compañeros, hiperactividad e inatención^{21,33}. Una investigación con familias con hijos procedentes de adopción internacional, ha demostrado que los niños originarios de

Tabla 3 Rasgos neuropsicológicos del TEAF

Desarrollo cognitivo	Dificultades de aprendizaje específicas (matemáticas, déficits de capacidad visoespacial, etc.) Perfil de capacidades cognitivas desigual Rendimiento académico inferior al esperado Discrepancia entre las habilidades verbales y las no verbales Dificultades en el procesamiento de la información Funcionamiento intelectual límite
Funciones ejecutivas	Dificultades en la capacidad de organización y/o planificación Dificultades en el pensamiento concreto Dificultades en la inhibición conductual Dificultades para comprender la lógica causa-efecto Dificultad para seguir instrucciones Dificultad para elaborar estrategias Capacidad de juicio pobre Dificultades para generalizar
Funciones motoras	Dificultades de comprensión de conceptos abstractos Retraso en la consecución de hitos motrices Dificultades en la escritura y/o el dibujo Falta de destreza Dificultades de equilibrio Temblores
Déficit de atención e hiperactividad	Inatención Distraibilidad exagerada Dificultad para calmarse Dificultades con los cambios Dificultades para completar tareas
Habilidades sociales	Imprudencia Ingenuidad Fácilmente manipulable Dificultades en interacciones sociales Preferencia por personas de edad inferior Inmadurez Dificultad en el desarrollo de habilidades para la vida diaria Conducta sexual inapropiada
Otros	Dificultades de comprensión social Hipersensibilidad o hiposensibilidad (al ruido, dolor, etc.) Dificultades para entender las expresiones faciales Déficits de memoria Mala respuesta a estrategias conductuales (castigo, refuerzo positivo, etc.)

TEAF: trastorno del espectro alcohólico fetal.

Europa del Este presentan más trastornos de conducta, agresividad, dificultad en las relaciones sociales, TDAH con o sin hiperactividad y necesidad de prescripción de medicamentos que aquellos procedentes de otros países. Asimismo, la demanda de servicios psicológicos por parte de esas familias es mayor^{25,35,36}.

Los niños institucionalizados pueden haber sufrido carencias prenatales y peri-postnatales. Además de la exposición prenatal al alcohol, existen otros factores implicados. Las mutaciones en los genes determinantes para la glicosilación podrían predisponer a un peor fenotipo clínico³⁷. La ingesta de alcohol produce patología fetal directa e indirectamente por su relación con la malnutrición materna. Las causas de esta son varias, como el nivel socioeconómico y el consumo de alcohol u otras drogas, que conlleva el aporte calórico procedente del alcohol, la malabsorción de nutrientes que provoca el consumo crónico y la interacción del metabolismo de esta sustancia con diferentes aminoácidos

esenciales y vitaminas (tiamina, riboflavina, piridoxina, vitamina A, C y ácido fólico)³⁸. Las carencias peri-postnatales relacionadas con la institucionalización comprenden la malnutrición, deficiencias de micronutrientes, hipoestimulación o privación física, emocional y ambiental, enfermedades infecciosas y exposición a neurotoxinas ambientales. Muchos niños, además, han sufrido complicaciones perinatales como bajo peso, prematuridad, ausencia de control prenatal, exposición a drogas y alcohol, estrés materno, depresión y otros trastornos psiquiátricos, que pueden agravar la clínica¹⁷. Por otra parte, la edad en el momento de la adopción determina el tiempo que el infante ha permanecido expuesto a estos estímulos negativos. Las secuelas dependen, en gran medida, de si se conservan o no los mecanismos neuronales implicados en la plasticidad y reorganización una vez que se trasladan a vivir a un entorno estimulante³⁹. La hipoestimulación durante el llamado «período crítico» o de «máxima plasticidad» (los primeros dos a tres años de vida)

puede determinar la salud física y mental a corto y largo plazo. Se ha demostrado que la adopción más allá de los 18 meses se correlaciona con un aumento dramático de la inhabilidad social⁴⁰.

Tratamiento del TEAF

El daño provocado intraútero por la exposición prenatal al alcohol es irreversible²⁶. Sin embargo, el seguimiento precoz evita la aparición de trastornos secundarios y mejora el neurodesarrollo^{2,25}. El tratamiento es principalmente neuropsicológico y se basa en optimizar el ambiente familiar, escolar y laboral mediante programas conductuales y/o educativos para mejorar, a largo plazo, el lenguaje, la lectura, las habilidades sociales y organizativas, la psicomotricidad o la autonomía, por ejemplo^{21,26,31,32,40}. Se recomienda proporcionar un entorno familiar seguro, estable y estructurado; establecer rutinas y actividades diarias predecibles; proporcionar objetivos y expectativas realistas y consistentes, ofrecer un ambiente educativo apropiado, flexible y con estímulos limitados; potenciar el desarrollo de las habilidades; proponer instrucciones simples y concretas; enseñar las consecuencias claras e inmediatas de las conductas; poner en práctica unas técnicas de enseñanza multisensoriales (visuales, auditivas y basadas en la experiencia); enseñar a reconocer las dificultades y pedir ayuda; entrenar el manejo del enfado, habilidades sociales o técnicas del control de la activación^{5,27}.

Varias publicaciones inciden sobre el tratamiento de déficits nutricionales secundarios al consumo de alcohol y a los trastornos alimentarios y sociales en niños con TEAF, aunque pocas abogan por el tratamiento nutricional postnatal de los trastornos del neurodesarrollo. Hay varios nutrientes en estudio (vitamina A, ácido docosahexaenoico, resveratrol, colina y galato de epigallocatequina)^{11,38}.

Otra opción terapéutica, actualmente en estudio, es la administración de antioxidantes que reviertan el desequilibrio redox intracelular. Algunos ensayos en animales han demostrado que la vitamina C, un complejo sintético similar a la superóxido dismutasa y la catalasa (EUK-134), la vitamina E, el ginseng negro o *Panax ginseng*, las antocianinas como la C3G o cianidina-3-glucósido pueden prevenir o reducir el retraso del crecimiento, la aparición de malformaciones tras la exposición al etanol y pueden tener impacto a nivel neuroanatómico. El papel de los antioxidantes en los trastornos conductuales no es concluyente. En algunos casos, hay una mejoría conductual y del aprendizaje. Los antioxidantes, solos o combinados con otros agentes terapéuticos, podrían mitigar algunos de los trastornos observados, aunque se requieren más estudios para identificar su combinación óptima³.

Es frecuente utilizar fármacos estimulantes para reducir los síntomas de TDAH, aunque los datos disponibles en el TEAF son limitados. El metilfenidato y lisdexanfetamina parecen disminuir la hiperactividad e impulsividad, mientras que tienen menos efecto sobre la inatención. Se está ensayando el impacto de la atomoxetina en el SAF, que podría resultar eficaz en casos de TDAH y ansiedad/tics asociados²⁹. A veces es necesario combinar fármacos estimulantes y no estimulantes, o neurolépticos (especialmente la risperidona), si hay trastornos de conducta asociados al

TDAH que no responden a otras medidas. Los niños que reciben tratamiento con neurolépticos muestran una mejor evolución^{6,40}.

Conclusiones

En muchas ocasiones el diagnóstico de TEAF se retrasa o se pasa por alto porque se superponen síntomas cognitivos y conductuales causados por otras etiologías asociadas con la exposición prenatal al alcohol como el abandono o la falta de apego. Actualmente, no se ha definido un perfil de neurodesarrollo (neurocognitivo y conductual) patognomónico del TEAF, aunque este concepto ha empezado a aparecer en la literatura científica²¹. Se espera que la obtención de un perfil que combine información del neurodesarrollo con datos genéticos y epigenéticos permita diagnosticar el TEAF y diferenciarlo de otros trastornos de este tipo y de los síntomas derivados del abandono.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Grandjean P, Landrigan PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol*. 2014;13:330–8.
2. Garcia-Algar O, Carballo L, Reguart N, Salat-Batlle J. Neurobehavioural effects of prenatal exposure to alcohol. *J Preg Child Health*. 2015;2:177.
3. Joya X, Garcia-Algar O, Salat-Batlle J, Pujades C, Vall O. Advances in the development of novel antioxidant therapies as an approach for fetal alcohol syndrome prevention. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2015;103:163–77.
4. Clave S, Joya X, Salat-Batlle J, Garcia-Algar O, Vall O. Ethanol cytotoxic effect on trophoblast cells. *Toxicol Lett*. 2014;225:216–21.
5. Hagan JF, Balachova T, Bertrand J, Chasnoff I, Dang E, Fernandez-Baca D, et al. Neurobehavioral disorder associated with prenatal alcohol exposure. *Pediatrics*. 2016;138:e20151553.
6. Williams JF, Smith VC, Committee on Substance Abuse. Fetal alcohol spectrum disorders. *Pediatrics*. 2015;136:e1395–406.
7. Riley EP, McGee CL. Fetal alcohol spectrum disorders: an overview with emphasis on changes in brain and behavior. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2005;230:357–65.
8. Hoyme HE, Kalberg WO, Elliott AJ, Blankenship J, Buckley D, Marais AS, et al. Updated Clinical Guidelines for Diagnosing Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Pediatrics*. 2016;138:e20154256.
9. Riley EP, Infante MA, Warren KR. Fetal alcohol spectrum disorders: an overview. *Neuropsychol Rev*. 2011;21:73–80.
10. Garcia-Algar O, Kulaga V, Gareri J, Koren G, Vall O, Zuccaro P, et al. Alarming prevalence of fetal alcohol exposure in a Mediterranean city. *Ther Drug Monit*. 2008;30:249–54.
11. Bastons-Compta A, Astals M, Andreu-Fernandez V, Navarro-Tapia E, Garcia-Algar O. Postnatal nutritional treatment of neurocognitive deficits in fetal alcohol spectrum disorder. *Biochem Cell Biol*. 2018;96:213–21.

12. May PA, Fiorentino D, Phillip-Gossage J, Kalberg WO, Eugene Hoyme H, Robinson LK, et al. Epidemiology of FASD in a province in Italy: Prevalence and characteristics of children in a random sample of schools. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006;30:1562–75.
13. Landgren M, Svensson L, Strömland K, Andersson-Grönlund M. Prenatal alcohol exposure and neurodevelopmental disorders in children adopted from eastern Europe. *Pediatrics*. 2010;125:e1178–85.
14. Landgren V, Svensson L, Gyllencreutz E, Aring E, Grönlund MA, Landgren M. Fetal alcohol spectrum disorders from childhood to adulthood: a Swedish population-based naturalistic cohort study of adoptees from Eastern Europe. *BMJ Open*. 2019;9:e032407.
15. Generalitat de Catalunya. Informe final: Prevalença del trastorn de l'espectre alcohòlic fetal (TEAF) en infants adoptats procedents de Rússia i Ucraïna a Catalunya. 2019, https://treballiaferssocials.gencat.cat/web/.content/03ambits_tematicos/01acollimentsiadopcions/destacats_dreta/Informe-Final_Projecte-prevalenca-TEAF-nens-adoptats-Catalunya.ok.pdf.
16. Popova S, Lange S, Shield K, Burd L, Rehm J. Prevalence of fetal alcohol spectrum disorder among special subpopulations: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2019;114:1150–72.
17. Miller LC, Chan W, Litvinova A, Rubin A, Comfort K, Tirella L, et al. Boston-Murmansk Orphanage Research Team Fetal alcohol spectrum disorders in children residing in Russian orphanages: a phenotypic survey. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006;30:531–8.
18. Landgren M, Andersson-Grönlund M, Elfstrand PO, Simonsson JE, Svensson L, Strömland K. Health before and after adoption from Eastern Europe. *Acta Paediatr*. 2006;95:720–5.
19. Falcon M, Pichini S, Joya J, Pujadas M, Sánchez A, Vall O, et al. Maternal hair testing for the assessment of fetal exposure to drug of abuse during early pregnancy: Comparison with testing in placental and fetal remains. *Forensic Sci Int*. 2012;218(1–3):92–6.
20. Popova S, Lange S, Probst C, Gmel G, Rehm J. Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5:e290–9.
21. Lange S, Shield K, Rehm J, Anagnostou E, Popova S. Fetal alcohol spectrum disorder: neurodevelopmentally and behaviorally indistinguishable from other neurodevelopmental disorders. *BMC Psychiatry*. 2019;19:322.
22. Pichini S, Busardò FP, Garcia-Algar O. Only total abstinence from alcohol consumption during pregnancy guarantees absolute absence of any deleterious effect in the fetus and child. *J Stud Alcohol Drugs*. 2020;81:220–1.
23. Joya X, Marchei E, Salat-Batlle J, García-Algar O, Calvaresi V, Pacifici R, et al. Fetal exposure to ethanol: relationship between ethyl glucuronide in maternal hair during pregnancy and ethyl glucuronide in neonatal meconium. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54:427–35.
24. Chudley AE, Conry J, Cook JL, Looock C, Rosales T, LeBlanc N, et al. Fetal alcohol spectrum disorder: Canadian guidelines for diagnosis. *CMAJ*. 2005;172:S1–21.
25. Vall O, Salat-Batlle J, Garcia-Algar O. Alcohol consumption during pregnancy and adverse neurodevelopmental outcomes. *J Epidemiol Community Health*. 2015;69:927–9.
26. Dörrie N, Föcker M, Freunschit I, Hebebrand J. Fetal alcohol spectrum disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2014;23:863–75.
27. Rasmussen C, Horne K, Witol A. Neurobehavioral functioning in children with fetal alcohol spectrum disorder. *Child Neuropsychology*. 2006;12:453–68.
28. Mattson SN, Crocker N, Nguyen TT. Fetal alcohol spectrum disorders: neuropsychological and behavioral features. *Neuropsychol Rev*. 2011;21:81–101.
29. Gomez-Roig MD, Marchei E, Sabra S, Busardò FP, Mastrobattista L, Pichini S, et al. Maternal hair testing to disclose self-misreporting in drinking and smoking behavior during pregnancy. *Alcohol*. 2018;67:1–6.
30. Bastons-Compta A, Astals M, Garcia-Algar O. Foetal alcohol spectrum disorder (FASD) diagnostic guidelines: a neuropsychological diagnostic criteria review proposal. *J Neuropsychopharmacol Mental Health*. 2016;1:e104.
31. Betts J, Dawe S, Eggins E, Shelton D, Till H, Harnett P, et al. Interventions for improving executive functions in children with Fetal Alcohol Spectrum Disorder: Systematic review and meta-analysis. *Campbell Systematic Reviews*. 2019;15:e1009.
32. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, Gobierno de España. Estadísticas provisionales de adopción internacional años 2014-2018. https://www.mscbs.gob.es/ssi/familiasInfancia/Infancia/adopciones/adopInternacional/pdf_nuevos/2018_ESTADISTICA_datos_2014_2018.pdf.
33. Easey KE, Dyer ML, Timpson NJ, Munafò MR. Prenatal alcohol exposure and offspring mental health: A systematic review. *Drug Alcohol Depend*. 2019;197:344–53.
34. Oliván-Gonzalvo G. Frecuencia del síndrome alcohólico fetal en niños institucionalizados de países de Europa del Este. *Rev Neurol*. 2011;53:127–8.
35. Abrines N, Barcons N, Marre D, Brun C, Fornieles A, Fumadó V. ADHD-like symptoms and attachment in internationally adopted children. *Attach Hum Dev*. 2012;14:405–23.
36. Oliván-Gonzalvo G. Dificultades neuropsicológicas en niños adoptados de Rusia: consideraciones etiológicas. *An Pediatr (Barc)*. 2012;77:61–2.
37. De la Morena-Barrio ME, Ballesta-Martínez MJ, López-Gálvez R, Antón AI, López-González V, Martínez-Ribot L, et al. Genetic predisposition to fetal alcohol syndrome: association with congenital disorders of N-glycosylation. *Pediatr Res*. 2018;83:119–27.
38. Sebastiani G, Borràs-Novell C, Casanova MA, Pascual-Tutusaus M, Ferrero-Martínez S, Gómez-Roig MD, et al. The effects of alcohol and drugs of abuse on maternal nutritional profile during pregnancy. *Nutrients*. 2018;10:E1008.
39. Hernández-Muela S, Mulas F, Téllez de Meneses M, Roselló B. Niños adoptados: factores de riesgo y problemática neuropsicológica. *Rev Neurol*. 2003;36:S108–17.
40. Fernández-Mayoralas DM, Fernández-Perrone AL, López-Arribas S, Pelaz-Antolín A, Fernández-Jaén A. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad y adopción. *Rev Neurol*. 2015;60:S103–7.