



## Características craneofaciales dismórficas debido a la exposición prenatal de cocaína y alcohol

Víctor Michael Salinas-Torres,<sup>\*</sup> Leticia Serra-Ruiz,<sup>‡</sup> Pedro Javier Cadena-González,<sup>\*</sup> Eusebio Angulo-Castellanos<sup>§</sup>

\* Médico Residente de la Especialidad de Genética Médica, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", CUCS UDG.

‡ Médico adscrito al Servicio de Neonatología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde".

§ Jefe del Servicio de Neonatología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde".

### RESUMEN

**Introducción:** La cocaína y el alcohol son teratógenos potenciales cuando se utilizan durante el periodo de organogénesis del embrión humano; las características craneofaciales dismórficas en los niños con embriopatía por cocaína y alcohol han sido descritas en forma independiente; por lo tanto, los efectos de ambas podrían ser observados de manera conjunta en un individuo prenatalmente expuesto a dichas sustancias nocivas, como sucede en este caso. **Presentación del caso:** Madre de 33 años de edad con consumo de alcohol y cocaína en los últimos seis años, así como durante toda la gestación; el reporte toxicológico en la orina fue positivo para cocaína. Recién nacido masculino, obtenido por parto vaginal a las 35 semanas de gestación, debido a ruptura prematura de membranas; inició sintomatología al tercer día de vida extrauterina con: irritabilidad importante y rechazo a la vía oral con duración de 24 horas; a la exploración física presentó datos clínicos craneofaciales dismórficos; el resto de órganos y sistemas fueron reportados como normales. El estudio toxicológico de cocaína en orina fue positivo en las primeras 24 horas. **Conclusiones:** Se describe un caso con rasgos craneofaciales compatibles con la exposición prenatal a la cocaína y alcohol. Es controversial si las características craneofaciales dismórficas descritas en este caso fueron producto de la acción independiente o combinada de ambos teratógenos o sólo un hallazgo casual, por lo que la observación detallada y la investigación adecuadas son requeridas en tales casos con la finalidad de adquirir conocimientos precisos por los cuales se producen estas patologías.

**Palabras clave:** Craneofacial, dismorfia, teratógeno, prenatal, cocaína, alcohol.

### ABSTRACT

**Introduction:** Cocaine and alcohol are potentially teratogenic in human embryo development, craniofacial dysmorphic features in children with cocaine and alcohol embryopathy are well defined and the effects of both could be seen together in a prenatally exposed individual to these harmful substances. **Case report:** Mother of 33 years old with history of alcohol and cocaine consumption, during the last six years and all the gestational period (corroborated by self report and urinalysis). Male, newborn obtained via vaginal delivery at 35 weeks, because premature rupture of membranes. On the third day of life begun with rejection of oral feeding and irritability, during a period of 24 hours. Clinical examination found craneofacial dysmorphism, but other systems and organs were normal. The cocaine toxicological report in the urinalysis, was positive in the first 24 hours. **Conclusions:** We describe a case with craniofacial features consistent with prenatal cocaine and alcohol exposure. It is controversial whether the dysmorphic craniofacial features described were the product of independent or combined action of both teratogenic or just a coincidental finding. Further detailed observation and proper investigation is required in such cases in order to acquire more precise knowledge of which these pathologies are produced.

**Key words:** Craniofacial, dysmorphism, teratogenic, prenatal, cocaine, alcohol.

## INTRODUCCIÓN

La cocaína y el alcohol son teratógenos potenciales cuando se consumen en el periodo de organogénesis del embrión humano. En México, particularmente en el estado de Jalisco, la Encuesta Nacional de Adicciones del año 2008 muestra un aumento en la prevalencia del consumo global de drogas ilícitas en mujeres en edad reproductiva, 0.6% mayor comparado con la media nacional (1.2% en el Estado por 1.0% en el país). La cocaína representa la droga ilegal de mayor consumo observada en los centros de rehabilitación no gubernamentales (61.6%); en lo que respecta a la percepción del potencial adictivo, es del 89.3%, mientras que para el alcohol es del 78.7%.<sup>1</sup> Por otra parte, estudios realizados en hospitales de los Estados Unidos de América han encontrado un substancial número de mujeres que consumen alcohol y cocaína durante la gestación, con una proporción de 59% para alcohol y 17% para cocaína. La quinta parte de las mujeres embarazadas que consumen cocaína también consumen alcohol; por consiguiente, los efectos de ambos podrían ser observados de manera conjunta en un individuo prenatalmente expuesto.<sup>2</sup>

Las características fenotípicas craneofaciales en niños con embriopatía por cocaína y por alcohol han sido bien definidas<sup>3-6</sup> (*Cuadro I*), mientras sus efectos teratogénicos en las distintas regiones anatómicas son diversos<sup>5-9</sup> (*Cuadro II*). La exposición intrauterina a drogas puede ocasionar irritabilidad del sistema nervioso central junto con signos clínicos de afección gastrointestinal, alteraciones vegetativas y respiratorias que caracterizan al síndrome de abstinencia neonatal, cuya afección está directamente relacionada con la cantidad sérica del metabolito de la droga usada por la madre durante el embarazo.<sup>10</sup> Los efectos vasoconstrictores de la cocaína sobre la placenta y la interrupción en el flujo sanguíneo fetal, hipotéticamente podrían tener como resultado algunas anormalidades estructurales, cuya severidad depende de la cantidad y tiempo de exposición a la cocaína.<sup>9,11</sup> Por otro lado, las bases fisiopatológicas de la embriopatía por alcohol parecen estar relacionadas con polimorfismos genéticos en la enzima alcohol deshidrogenasa, la cual convierte el alcohol en acetaldehído y en la enzima acetaldehído deshidrogenasa, la que a su vez convierte acetaldehído en acetato.<sup>5</sup>

En el presente escrito se describe un neonato cuya madre consumió cocaína y alcohol durante el embarazo, y que presenta datos clínicos dismórficos craneofaciales compatibles con embriopatía por cocaína y por alcohol.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Antecedentes: madre de 33 años de edad, con siete gestaciones, cinco partos previos y una cesárea (se desconoce si en los embarazos previos estuvo expuesta a algún agente teratógeno o si los recién nacidos presentaron algún defecto al nacimiento); el control prenatal consistió en tres visitas, con ingesta de ácido fólico y fumarato ferroso en forma ocasional; cursó con infección de vías urinarias durante el tercer trimestre; a través del autoinforme se confirmó el consumo de alcohol semanal llegando a la embriaguez de manera ocasional y de la adicción positiva a drogas que consistían en consumo de cocaína dos a tres veces por semana en el transcurso de los últimos seis años y durante todo el embarazo, este último confirmado por medio del reporte toxicológico en la orina con resultado positivo para cocaína (practicado durante las primeras 24 horas postparto). Tabaquismo consistente con consumo de un cigarro por día durante 15 años. Padre de 57 años de edad; refiere consumo de alcohol semanal con embriaguez de manera ocasional, tabaquismo consistente en tres cigarros diarios; adicciones a drogas negadas. Los progenitores niegan consanguinidad y antecedentes patológicos. Seis hermanos aparentemente sanos (no fue posible explorarlos).

Paciente: masculino pretérmino de 35 semanas de edad gestacional, obtenido por parto vaginal, ruptura prematura de membranas, calificado con Apgar: 8-9 y Silverman Anderson: 2; a la exploración física con frecuencia respiratoria 58 x', frecuencia cardíaca 150 x', temperatura 36.5 °C, peso 2,150 g (centil 25), talla 46 cm (centil 25), perímetro cefálico 29 cm (centil < 3). Paciente activo, reactivo, reflejos de Moro, succión, prensión y búsqueda presentes, cráneo con estrechez bitemporal, fontanelas amplias normotensas, frente estrecha, implantación baja de cabello en región posterior, implantación de cabello anterior con recesos frontales, cejas arqueadas semipobladas con ausencia de cabeza y cuerpo, edema periorbital y palpebral, pupilas isocóricas,

Cuadro I. Principales características dismórficas craneofaciales y de crecimiento en el caso índice, comparado con la embriopatía por cocaína y la embriopatía por alcohol.

Área		Caso índice	Embriopatía por cocaína	Embriopatía por alcohol
Crecimiento	Peso Talla	Centil 3 Centil 25	Centil 25 Centil 25	Centil 10 Centil 10
Cabeza		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microcefalia</li> <li>• Fontanelas amplias</li> <li>• Estrechez bitemporal</li> <li>• Implantación baja de cabello posterior</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microcefalia</li> <li>• Fontanelas amplias estrechez bitemporal</li> <li>• Implantación baja de cabello</li> <li>• Glabella prominente</li> <li>• Reborde supraorbitario horizontal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microcefalia</li> <li>• Hipoplasia medio facial</li> <li>• Hipoplasia maxilar</li> </ul>
Cara		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Larga</li> <li>• Micrognatia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redonda</li> <li>• Micrognatia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Larga</li> <li>• Retro-micrognatia</li> </ul>
Pabellones auriculares		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baja implantación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotación posterior, concha dismórfica</li> </ul>
Ojos		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema periorbital y palpebral</li> <li>• Fisuras palpebrales horizontales</li> <li>• Telecanto</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema periorbital, edema palpebral, fisuras palpebrales horizontales y cortas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epicanto, fisuras palpebrales cortas, ptosis, estrabismo, microftalmia, blefarofimosis</li> </ul>
Nariz		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corta con narinas antevertidas</li> <li>• Puente nasal bajo</li> <li>• <i>Filtrum</i> largo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corta con narinas antevertidas, puente nasal bajo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corta hacia arriba con narinas antevertidas, ausencia de pilares y del surco nasolabial, <i>filtrum</i> hipoplásico, puente nasal bajo</li> </ul>
Boca		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paladar alto y arqueado</li> <li>• Labio superior delgado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paladar alto y arqueado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Labio superior delgado, labio/paladar hendido</li> </ul>

reflejos pupilares normales, telecanto, fisuras palpebrales horizontales, puente nasal ancho, nariz corta con narinas antevertidas, *filtrum* largo, boca con labio superior delgado, cavidad oral con paladar alto y arqueado, micrognatia, orejas implantación adecuada, cuello corto (*Figura 1*), tórax con tele-telia, abdomen aparentemente normal, genitales con fenotipo masculino con testículos descendidos, ano permeable normal, extremidades superiores e inferiores sin alteraciones, columna vertebral de

aspecto normal. Al tercer día de vida extrauterina presentó irritabilidad importante y rechazo a la alimentación vía oral por un lapso de tiempo que se prolongó 24 horas, con remisión espontánea. El estudio toxicológico practicado durante las primeras 24 horas de vida extrauterina en orina mostró un resultado positivo para cocaína, mientras que el perfil de TORCH, el ecocardiograma, la ecosonografía transfontanelar y el abdomino-renal fueron reportados como normales.

Cuadro II. Principales alteraciones clínicas asociadas en la embriopatía por cocaína y la embriopatía por alcohol.

Embriopatía		
Área	Cocaína	Alcohol
Sistema nervioso central	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hemorragia intraventricular, atrofia cortical, quistes cerebrales, heterotopías, porencefalia, agenesia de cuerpo caloso y <i>septum pellucidum</i>, hipoplasia de nervio óptico, coloboma o disgenesia retinal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hidrocefalia, liencefalia, defecto de tubo neural, heterotopías, polimicrogiria, paquigiria, agenesia de cuerpo caloso, ventriculomegalia, hipoplasia de nervio óptico, hipoacusia neurosensorial</li> </ul>
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atresia o estenosis de la arteria pulmonar y defectos del <i>septum</i> auriculoventricular, persistencia de conducto arterioso</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Defectos del <i>septum</i> auriculoventricular, anomalías de grandes vasos, tetralogía de Fallot</li> </ul>
Gastrointestinales	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atresia intestinal, defectos de la pared abdominal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Defectos de la pared abdominal</li> </ul>
Genitourinario	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipospadias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipospadias, hipoplasia de labios</li> </ul>
Renales	<ul style="list-style-type: none"> <li>Agenesia o disgenesia renal, hidronefrosis, riñón ectópico y riñón quístico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hidronefrosis, hipoplasia renal</li> </ul>
Esquelético	<ul style="list-style-type: none"> <li>Defectos terminales en extremidades, pie equino varo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fusión de vértebras cervicales, radiocubital y carpos, falanges distales hipoplásicas, defectos terminales en las extremidades, escoliosis, displasia de uñas</li> </ul>



**Figura 1.** Paciente masculino que muestra microcefalia, estrechez bitemporal, implantación de cabello anterior con recesos frontales, frente estrecha, cejas arqueadas semipobladas con ausencia en cabeza y cuerpo, edema periorbital y palpebral, telecanto, fisuras palpebrales horizontales, puente nasal ancho, nariz corta con narinas antevertidas, *filtrum* largo, labio superior delgado, micrognatia y cuello corto.

## DISCUSIÓN

Las mujeres embarazadas que consumen cocaína a menudo lo hacen en combinación con alcohol y tabaco, o bien con otras drogas ilícitas como la marihuana y los opiáceos, lo que hace difícil determinar los efectos congénitos de estas sustancias en el recién nacido en forma específica.<sup>6,12,13</sup> Fenotípicamente, el caso aquí descrito comparte rasgos craneofaciales dismórficos compatibles con la exposición prenatal tanto a cocaína como a alcohol (*Figura 1*), acorde a lo reportado en la literatura médica;<sup>3-6</sup> no obstante, al realizar la comparación entre ambas entidades patológicas las características dismórficas craneofaciales fueron mayores en la embriopatía por cocaína (*Cuadro I*). Otros datos que sustentan la discusión del presente caso clínico son los resultados obtenidos por el autoinforme (frecuencia del consumo y tiempo de exposición prenatal a la cocaína y al alcohol) así como por el análisis toxicológico de orina positivo para cocaína tanto en la madre (dentro de las 24

horas postparto) como en el neonato (dentro de las 24 horas de vida extrauterina).<sup>14</sup> Sin embargo, es controvertido si las características craneofaciales dismórficas descritas fueron producto de la acción independiente o combinada de ambos teratógenos o sólo un hallazgo casual. Por otro lado, a pesar de que el neonato estuvo prenatalmente expuesto a los teratógenos previamente comentados, no mostró las alteraciones que pueden llegar a manifestarse en los distintos órganos y sistemas del organismo (*Cuadro III*).<sup>5-9</sup> Los datos analizados en este caso clínico sugieren que la embriopatía por cocaína o por alcohol surge como consecuencia de la adicción de la madre a estas drogas.<sup>1,12</sup> Finalmente, la interacción de la cocaína, el alcohol y los diversos factores mutagénicos ambientales en el desarrollo de un individuo pueden provocar alteraciones fenotípicas clínicamente distinguibles como en el presente caso clínico. Sin embargo, se requieren estudios prospectivos a profundidad para comprender con mayor precisión los mecanismos por los cuales se producen estos cambios morfológicos en la embriopatía por cocaína y por alcohol.

## CONCLUSIONES

El consumo de drogas ilegales en mujeres en edad reproductiva va en aumento en nuestro país;<sup>1,12</sup> con esto, la transición epidemiológica trae consigo casos clínicos como el aquí descrito. En la actualidad, en México, el impacto del consumo de cocaína durante la gestación y los daños a la salud materno-fetal se desconocen, por lo que es conveniente que se efectúen investigaciones en esta área de conocimiento para tener un concepto científico más exacto sobre estas patologías. Aunque controvertido, se considera que este reporte fortalece y enriquece al mostrar alteraciones fenotípicas que se pueden presentar en la embriopatía por alcohol y cocaína. Los antecedentes prenatales, así como las manifestaciones clínicas y paraclínicas fueron sustentadas por lo reportado en estudios previos.<sup>2-6,10,14</sup> Llama la atención que el neonato estuvo exento de las diversas alteraciones clínicas asociadas.<sup>5-9</sup>

Una buena estrategia preventiva en contra del desarrollo de estas patologías será la difusión de las consecuencias del uso de estas drogas ilegales, en la población en general, enfatizando las consecuencias en la mujer embarazada y sus hijos. Por otro lado,

una estrategia trascendente es la detección oportuna y el tratamiento preconcepcional de manera integral y multidisciplinaria de las madres que han desarrollado adicción a la cocaína o al alcohol. Secundariamente a esto, el neonato deberá ser evaluado al nacimiento y considerar su ingreso a unidades de neonatología para estudio, vigilancia, detección y tratamiento de posibles complicaciones y secuelas.

## REFERENCIAS

1. Encuesta Nacional de Adicciones 2008 [homepage on the Internet]. Instituto Nacional de Salud Pública, México. [updated 2011 Sep 10]. Disponible en: <http://insp.mx/images/stories/INSP/EncNacAdi/Docs/jalisco.pdf>
2. Robin NH, Zackai EH. Unusual craniofacial dysmorphism due to prenatal alcohol and cocaine exposure. *Teratology* 1994; 50: 160-4.
3. Fries MH, Kuller JA, Norton ME, Yankowitz J, Kobori J, Good WV et al. Facial features of infants exposed prenatally to cocaine. *Teratology* 1993; 48: 413-20.
4. Clarren SK, Smith DW. The fetal alcohol syndrome. *N Engl J Med* 1978; 298: 1063-7.
5. Gorlin RJ, Cohen MMJr, Hennekam RCM. Alcohol embryopathy. In: Gorlin RJ, Cohen MMJr, Hennekam RCM, editors. *Syndromes of the head and neck*. 4<sup>th</sup> ed. Oxford: Oxford University Press 2001: 14-6.
6. Gorlin RJ, Cohen MMJr, Hennekam RCM. Cocaine embryopathy. In: Gorlin RJ, Cohen MMJr, Hennekam RCM, editors. *Syndromes of the head and neck*. 4<sup>th</sup> ed. Oxford: Oxford University Press 2001: 17-8.
7. Salinas-Torres VM, Aguirre-Jáuregui OM, Pérez-García G, Cadena-González PJ, Raya-Trigueros A, Gutiérrez-Padilla JA. Meromelia transversa en las cuatro extremidades con *facie* característica asociada al abuso de cocaína en el primer trimestre del embarazo. *Bol Med Hosp Infant Mex "en prensa"*.
8. Kashiwagi M, Chaoui R, Stallmach T, Hurlimann S, Lauper U, Hebisch G. Fetal bilateral renal agenesis, phocomelia, and single umbilical artery associated with cocaine abuse in early pregnancy. *Birth Defects Research (Part A)* 2003; 67: 951-2.
9. Hoyme HE, Jones KL, Dixon SD, Jewett T, Hanson JW, Robinson LK et al. Prenatal cocaine exposure and fetal vascular disruption. *Pediatrics* 1990; 85: 743-7.
10. Gutiérrez-Padilla JA, González-Garrido AA, Gómez-Velázquez FR, De la Torre-Gutiérrez M, Avalos-Huizar LM, García-Hernández H et al. Hijos de madres adictas con síndrome de abstinencia en terapia intensiva neonatal. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2008; 65: 276-81.
11. Minnes S, Robin NH, Alt AA, Kirchner HL, Satayathum S, Salbert BA et al. Dymorphic and anthropometric outcomes in 6-year-old prenatally cocaine-exposed children. *Neurotoxicol Teratol* 2006; 28: 28-38.
12. NOM-028-SSA2-1999, para la prevención, tratamiento y control de las adicciones [homepage on the Internet]. Secretaría

de Salud, Estados Unidos Mexicanos. [updated 2011 Sep 10]. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/028ssa29.html>

13. Addis A, Moretti ME, Syed FA, Einarson TR, Koren G. Fetal effects of cocaine: an update meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2001; 15: 341-69.
14. Kuhn L, Kline J, Ng S, Levin B, Susser M. Cocaine use during pregnancy and intrauterine grow retardation: new insights based on maternal hair tests. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 112-9.

*Correspondencia:*

**Dr. Víctor Michael Salinas-Torres**

Hospital Núm. 278 Col. Centro 44280 3<sup>er</sup> piso, Centro Integral de Atención al Neonato y a la Mujer (CINANEM). Antiguo Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde" Guadalajara, Jalisco.

Tel. (33) 3614-5501 Ext. 48020

Correo electrónico: [vm\\_salinas7@hotmail.com](mailto:vm_salinas7@hotmail.com)