

TITULO: Sustancias adictivas, Epigenética y embriogénesis.

Autoras:

Dra. Maritza Domínguez Méndez. Especialista de Primer Grado en MGI y Genética Clínica. MsC. Profesora Auxiliar. Aspirante a investigador ¹

Dra. Irina Ramírez Santos. Especialista De Primer Grado en Genética Clínica MsC ²

Dra. Keny Alfonso Díaz. Especialista de Primer y Segundo Grado en MGI. MsC Asesoramiento Genético. Profesora Auxiliar. Aspirante a Investigador ³

- 1 Instituto de Medicina legal/Laboratorio Biología Forense, Afiliación, La Habana Cuba. mdomen2014@gmail.com.
- 2 Policlínico Rampa/ Dpro Municipal Genética, Afiliación, La Habana, Cuba, irinagenetic@gmail.com.
- 3 Policlínico Corynthia/Dpro Municipal Genética, Afiliación, La Habana, Cuba, kenyalfonso594@gmail.com.

Resumen

Introducción: El consumo de alcohol en el embarazo constituye criterio de riesgo genético en la gestación, con mayor repercusión si ocurre en el proceso de embriogénesis. El objetivo del trabajo es identificar gestantes con riesgo genético por consumo de alcohol. **Método:** Se realizó estudio descriptivo longitudinal del universo de gestantes 48, en el período 2019-2022, que en la consulta de evaluación del riesgo genético prenatal informaron haber consumido alcohol y el producto de esa gestación hasta la primera evaluación post natal genética en los 3 primeros meses del nacimiento, en el Policlínico Corynthia del municipio Plaza de la Revolución en La Habana. Las variables cualitativas utilizadas: edad de riesgo genético para el embarazo, planificación del embarazo, exposición a teratógenos, resultados pre natales desfavorables, considerando cualquier alteración en el resultado del alfafetoproteínas AFP, ultrasonido u otros estudios indicado en el servicio de genética del municipio , el parto antes de la semana 37, el tipo de parto por cesárea que ocurre por 1ra vez, peso fetal menor de 2500g, cualquier resultado perinatólogico (antes de los 7 días de nacido) desfavorable y defectos congénitos que se clasificaron por su magnitud y la asociación con otros DC según el Manual de Normas y Procedimientos de los servicios de Genética Médica en Cuba. **Resultado:** El 13.5 % de las gestantes presentaron un riesgo genético aumentado por algún teratógeno, siendo el alcohol el más frecuente, 11.4 %. En el último año 10 de cada 70 embarazadas consumió alguna bebida alcohólica. El 100 % informaron haber terminado de beber al confirmar estar embarazadas. El 8.2 % lo corroboraron a partir de la semana 8 por métodos seguros. El 100% tiene desconocimiento del daño real al feto y al infante, con creencias erróneas del uso de esta sustancia. El promedio de edad de las que consumieron fue de 27 años.

Conclusiones: El reconocimiento del consumo de alcohol en las mujeres y en particular en la embarazada tiene un enfoque multidisciplinario. En la atención primaria

de Salud es el punto de partida para adaptar una estrategia preventiva personalizada de diagnóstico prenatal de defectos congénitos asociados trastornos del espectro alcohólico fetal y el seguimiento al desarrollo de los hijos de las madres consumidoras. Es muy importante incluir como parte del riesgo preconcepcional en los Consultorios del Médico de la Familia la mujer consumidora de alcohol.

Introducción

Es cada vez más seguro que la conducta de un ser humano es el resultado de interacciones dinámicas y complejas entre sus genes y su medio ambiente, y que la adicción a determinadas sustancias es el resultado de esta compleja interacción. La mayoría de las investigaciones, se enfocan en demostrar el nivel de heredabilidad o componente genético a la adicción de sustancias. Son pocos los investigadores que tratan con profundidad la adversidad ambiental en etapas tempranas y críticas del desarrollo (embriogénesis) como un factor de riesgo o una posición de vulnerabilidad.

Con la revelación de las bases moleculares epigenéticas que controlan la activación y silenciamiento de los genes, se avanzó en la comprensión del papel fundamental que el ambiente extranuclear, extracelular y social ejerce en la modulación de la actividad genética durante el desarrollo de un organismo desde la fertilización del óvulo hasta el adulto.¹

Actualmente se define como epigenética al estudio de los cambios en la función de los genes que son heredables, que no entrañan una modificación en la secuencia del DNA y que pueden ser reversibles.² La posibilidad de que estas modificaciones “epimutaciones” provocadas por diversas condiciones ambientales, puedan transmitirse a la descendencia, influirán con consecuencias difíciles de prever en el fenotipo de un niño y en los patrones de comportamiento.¹

Dentro de las sustancias adictivas que más se ha estudiado durante el periodo embriogénico, se encuentra el alcohol. Estudios recientes en animales y humanos demuestran que las alteraciones en el epigenoma de las células somáticas, como las del cerebro, son un factor importante en el desarrollo de patologías como los trastornos por consumo de alcohol (AUD) y los trastornos del espectro alcohólico fetal (TEAF)). Estas epimutaciones tienen una transmisión transgeneracional.^{3, 4}

El consumo de alcohol en la población femenina se ha incrementado en forma notable en los últimos años, una gran proporción de mujeres que lo consumieron esporádicamente, han continuado con ese hábito, representando una problemática particular debido a que afecta la salud de la madre y la del bebé.⁵

En un amplio estudio sobre el consumo de alcohol realizado en los Estados Unidos (EU) en 2000 resultó que el 30% de las embarazadas habían usado alcohol y una de cada diez gestantes lo hizo en el primer trimestre. Es en este período de embriogénesis (octava semana gestacional) donde los daños son más severos, porque está ocurriendo una muy rápida formación y desarrollo de los sistemas de órganos.⁶

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) en el 2017 calculó la prevalencia del consumo de alcohol durante el embarazo en la población general de 31 países y en Cuba fue de 4,8 %. ⁷

La verdadera frecuencia del abuso de sustancias durante la gestación es muy difícil de conocer, ya que el reconocimiento personal es poco confiable, esto conlleva a que se dificulte el estudio de las repercusiones sobre el embarazo, parto y posteriormente el desarrollo del niño.

Otra problemática que se presenta es la práctica frecuente de la exposición al alcohol en las primeras semanas del embarazo, sobre todo en parejas que no han planeado tener descendencia. Usualmente las mujeres confirman su gestación por métodos seguros sobre la semana 8, pasada ya la embriogénesis. Se conoce que en Cuba el 80% de los embarazos no se planifican. ⁶

Desde el punto de vista fisiológico las mujeres tienen peor tolerancia para el alcohol que los hombres y los efectos son más rápidos, intensos y persistentes; lo que aumenta el riesgo de complicaciones obstétricas, defectos congénitos y afectaciones en el desarrollo conductual y del aprendizaje. ^{4,7} En el feto el alcohol se descompone más lentamente que en el cuerpo de la madre, por la inmadurez de muchos de los órganos en formación y se excreta al líquido amniótico, donde permanece mucho más tiempo.

Los problemas derivados del uso de sustancias adictivas (incluidos alcohol y tabaco), en los niños son muy variadas y pueden estar presentes al nacimiento o con posterioridad al mismo. En ocasiones las consecuencias se producen en largos periodos de tiempo que su etiología puede erróneamente no ser atribuible al consumo de sustancias adictivas durante la gestación.

Es preciso incrementar las labores de promoción y la prevención en la Atención Primaria de Salud (APS) para disminuir el consumo de alcohol durante el embarazo y reducir los trastornos del espectro fetal alcohólico que pueden causar problemas en la manera de crecer, aprender y actuar de los niños y adolescentes; teniendo en cuenta que estas alteraciones son prevenibles si la mujer no bebe alcohol durante el embarazo

El objetivo de este trabajo es identificar gestantes con riesgo genético incrementado por consumo de alcohol, en el policlínico Mártires del Corynthia en la Habana para establecer estrategias preventivas personalizadas en la atención primaria de salud.

Método:

Se realizó estudio cualitativo, no experimental, descriptivo y longitudinal del universo del total de gestantes vistas en la consulta de evaluación del riesgo genético # 422 del policlínico Mártires del Corynthia, municipio Plaza de la Revolución, La Habana. El período estuvo comprendido del año 2019 al 2022. La muestra estuvo constituida por todas las embarazadas que informaron haber consumido alcohol y sus hijos.

Se obtuvo la información de las gestantes con una entrevista semi estructurada en la consulta de evaluación del riesgo prenatal. La de sus hijos en una guía de observación que se realizó en la consulta de evaluación del riesgo genético post natal entre el mes y los 3 meses de nacido. Ambos instrumentos fueron realizados por el asesor genético. Se corroboró información cuando fue necesario con su médico de la familia.

Se solicitó el consentimiento de la gestante para participar en la investigación y se respetó la confidencialidad en cada caso.

Se estudiaron variables cualitativas que se dicotomizaron en SI y NO como: Edad de riesgo genético para el embarazo (menores de 20 y mayores de 35), planificación del embarazo, exposición a teratógenos, resultados pre natales desfavorables - considerando cualquier alteración en el resultado del alfafetoproteínas (AFP)- , ultrasonido u otros estudios indicados en el servicio de genética del municipio.

Se estudiaron además otras variables como el parto antes de la semana 37, el tipo de parto por cesárea que ocurre por primera vez, peso fetal menor de 2500 g y cualquier resultado perinatólógico (antes de los 7 días de nacido) desfavorable.

Los defectos congénitos se clasificaron por su magnitud y la asociación con otros defectos congénitos según el Manual de Normas y Procedimientos de los servicios de Genética Médica en Cuba.

La estadística descriptiva permitió el análisis de los datos.

Resultados

El 13.5 % de las gestantes presentaron un riesgo genético aumentado por algún teratógeno, siendo el alcohol el más frecuente (11.4 %).

Tabla No.1 Gestantes vistas en consulta de evaluación del Riesgo Genético y el consumo de alcohol.

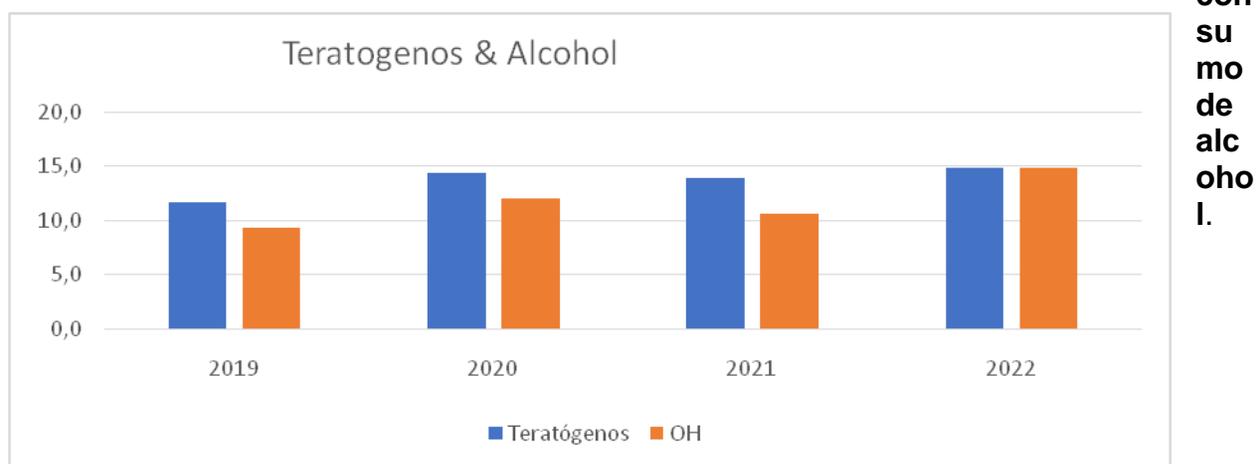
AÑOS	VISTAS EN CONSULTA	CONSUMO OH	%
-------------	---------------------------	-------------------	----------

2019	129	12	9,3
2020	125	15	12,0
2021	94	10	10,6
2022	74	11	14,9
Totales	422	48	11,4

En el período estudiado 1 de cada 7 embarazadas consumió alguna bebida alcohólica, sin saber que estaba embarazada.

Del total de gestantes con riesgo genético incrementado por teratógenos o mutágenos, el 84.4% fue por el consumo de alcohol. (Gráfico 1)

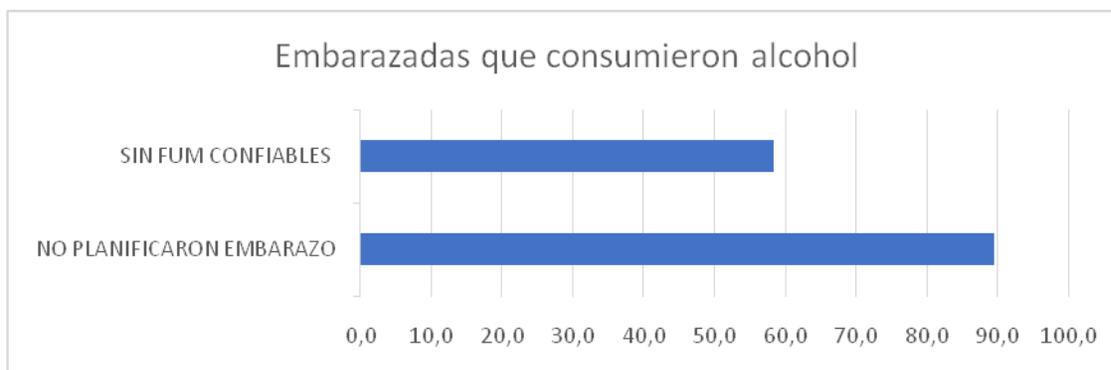
Figura 1. Gestantes con Riesgo Genético Incrementado por teratógenos y consumo de alcohol.



El promedio de edades de las bebedoras fue de 27 años. Solo el 4.2% estaba en edades de riesgo genético.

El 8.3% se captó después de la semana 14. El 89.5% no planificaron el embarazo (Gráfico 2), lo que representa casi la mitad; 47.9% tampoco tenían una fecha de última menstruación (FUM) confiable.

Figura 2 Planificación del embarazo y FUM no seguras en embarazadas que consumieron alcohol.



El 78.2 % corroboraron el embarazo a partir de la semana 8 por métodos seguros, fundamentalmente el ultrasonido.

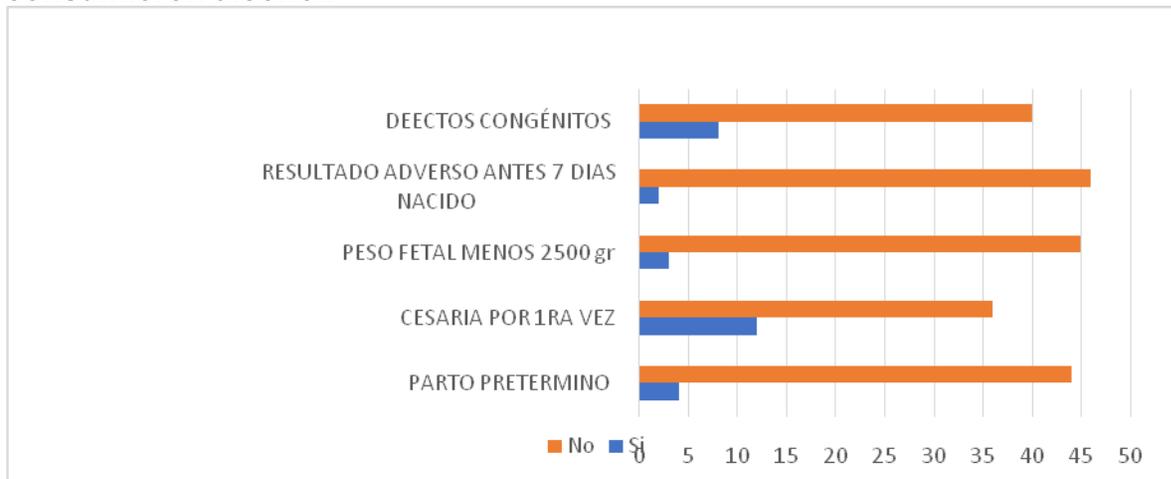
Fue difícil obtener información veraz de la frecuencia y las cantidades ingeridas de alcohol u otras sustancias.

El 100% tiene desconocimiento del daño real al feto y al infante, con creencias erróneas del uso de esta sustancia.

El 100 % informaron haber terminado de beber al confirmar estar embarazadas.

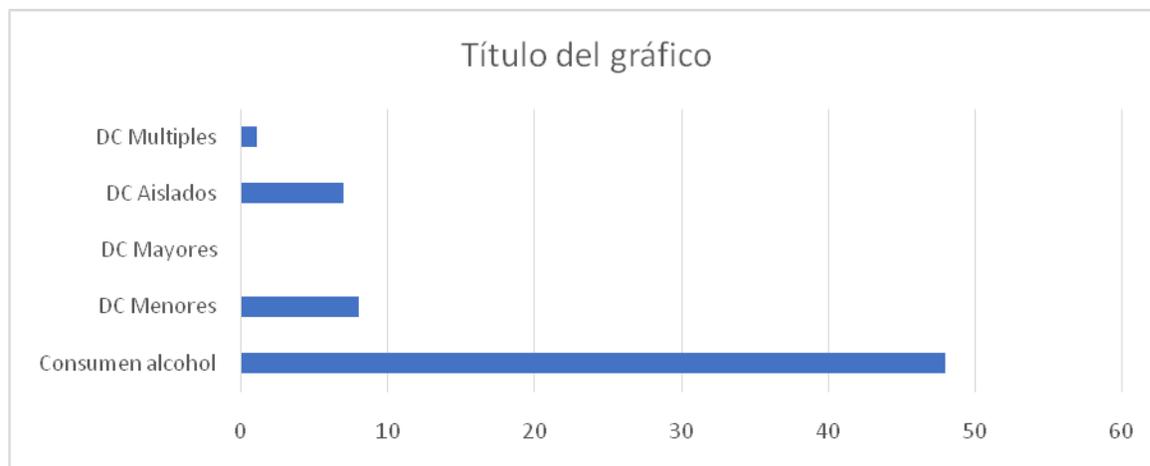
Los resultados perinatales adversos en las consumidoras fueron pocos. El parto la primera vez por cesaría tuvo la frecuencia más alta, 25% sin que pudiera establecerse una relación de significación con el consumo. Gráfico 3

Figura 3 Defectos congénitos y resultados perinatales en las gestantes que consumieron alcohol.



Solo el 16.6% de los hijos de las madres que consumieron presentaron Defectos congénitos (DC), el 100% fueron DC menores y el 14.6% de ellos aislados. (Gráfico 4)

Figura 4. Clasificación de los DC en los hijos de las madres que consumieron alcohol en la gestación



Discusión

El alcohol es de la droga más consumida en la historia de la humanidad. El beber es un acto con un valor social que difiere en sus esencias entre ambos sexos. En Cuba, el 45,2 % de la población mayor de 15 años consume bebidas alcohólicas. En los últimos años, el consumo ha aumentado notablemente y el 90,4 % de la población inicia la ingestión antes de los 20 años. ¹⁰

Dentro de los criterios de evaluación prenatal está el riesgo por teratógenos y/o mutágenos, en el que se incluyen temperaturas elevadas, radiaciones, medicamentos, infecciones y hábitos tóxicos, entre otros.

La principal sustancia adictiva en las gestantes evaluadas fue el alcohol. El consumo durante la gestación significa un peligro potencial para el desarrollo saludable de este periodo y el niño. Más del 80% del riesgo genético por teratógenos fue por ingesta del mismo en las primeras semanas del embarazo. Esto difiere de muchas investigaciones realizadas donde predominaron los medicamentos. ^{6, 11} Llama la atención que el tiempo estudiado coincide con la pandemia de la COVID. Se descartan teratógenos frecuentes como la fiebre al ser pocas las grávidas diagnosticadas con la infección en el primer trimestre.

Este resultado coincide con el de Taboada ¹² quien plantea que muchos estudios incluyen el consumo de alcohol durante la gestación dentro de los hábitos tóxicos, lo que no permite definir claramente la incidencia particular en la evaluación del Riesgo Genético Incrementado.

En el período, una de cada siete gestantes declara haber consumido alcohol, similar resultado se obtuvo en la provincia de Villa Clara ¹² y en Estados Unidos por el Centers for Disease Control and Prevention (CDC). ¹³

Las mujeres que beben alcohol durante el embarazo pueden tener descendencia con defectos congénitos. Sin embargo, no toda mujer que consuma bebidas alcohólicas durante su embarazo tiene un hijo con huellas de daños congénitos específicos, visibles al nacimiento. Esto se debe a varios factores como son: la dosis consumida, el tiempo que se mantuvo en el consumo, el periodo crítico de organogénesis durante la etapa de desarrollo embrionario y la susceptibilidad genética de la mujer y del feto. Por ello es que se plantea que consumir apenas un trago pudiera dejar una huella lamentable en el desarrollo embriofetal, además en la función del Sistema Nervioso Central (SNC) en etapas más tardías de la vida.

Los daños de las funciones neuronales pueden ser subclínicos y evidenciarse con posterioridad con manifestaciones como el retraso mental (RM) de diversa gradación en cuanto a su severidad clínica.¹⁴

En el estudio cubano de Retraso Mental (RM) fue más frecuente relacionar el consumo de alcohol en la gestación como causa prenatal ambiental en el diagnóstico de RM en la provincia de Santiago de Cuba. Hoy se considera el alcohol la causa principal de defectos congénitos evitables.¹⁵

Fue difícil obtener información veraz de la frecuencia y las cantidades ingeridas. Todas informaron haber terminado de beber al confirmar estar embarazadas.

La identificación de las mujeres que están consumiendo alcohol y drogas se hace especialmente difícil porque la mayoría tiende a ocultar este antecedente. La mujer habitualmente niega o minimiza el consumo en una primera entrevista, especialmente si se efectúa la pregunta directamente. Si es posible generar un ambiente previo de cierta confianza con un entrevistador amistoso se logra una mayor y mejor información, que facilitará la intervención. En Chile, un estudio prospectivo muestra cómo obtener la información real del consumo con la ayuda al utilizar elementos indirectos que sugieren el uso de alcohol en el embarazo.¹³

En este estudio no se consideraron la cantidad y la frecuencia del consumo, pero sería importante para establecer mejor la relación con los DC. Fue elevado el número de mujeres que confirman el embarazo después de pasada la embriogénesis, donde las consecuencias por consumo de sustancias como el alcohol repercuten en alteraciones orgánicas y funcionales en múltiples órganos y sistemas. Se exponen cifras de alrededor del 80% en mujeres fértiles que no planifica sus embarazos.³ Resultados similares se obtienen en las gestantes que consumieron.

Resulta complejo delimitar los problemas que surgen durante el desarrollo embrionario, por el consumo propiamente dicho del alcohol de la madre (ambos padres) y los que se atribuyen a las circunstancias ambientales adversas en las que se desenvuelven los mismos.

De igual forma la coexistencia de malnutrición, infecciones maternas, deficiente control de la gestación, violencia intrafamiliar, el estrés fetal por condiciones ambientales adversas entre otros, ha demostrado en diferentes estudios epidemiológicos una asociación importante con modificaciones epigenéticas como la metilación del ADN y modificaciones en las histonas asociadas a estos eventos.¹

Se ha confirmado que el estrés prenatal afecta el desarrollo del sistema mesocorticolímbico dopaminérgico y provoca cambios epigenéticos en los genes que regulan el Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF): neurotrofina que desempeña un papel crítico en el desarrollo del cerebro y continúa ejerciendo influencia en la plasticidad del sistema nervioso maduro, así como en el mantenimiento neuronal, formación de nuevas sinapsis y en procesos como la memoria y el aprendizaje.¹⁶

Los niveles bajos de BDNF se asocian a consumo de sustancias adictivas, juego patológico, *craving*, síndrome de abstinencia, poca adherencia al tratamiento, recaídas y psicosis inducida por sustancias.¹⁷ Esto puede ser considerado en futuras investigaciones clínicas como un biomarcador para la actividad del SNC, ya que sus concentraciones pueden ser medidas en plasma y suero.¹⁶; permitiendo estrategias preventivas más personalizadas.

El alcoholismo fetal sigue siendo la causa principal de defectos congénitos y trastornos de desarrollo en muchos países. Se reconoce un riesgo asociado a estos 5,4 veces mayor en las bebedoras, que en las que no beben durante el embarazo. Es difícil identificar precozmente al niño expuesto. Se ha estimado que la incidencia de Síndrome Alcohol Fetal (SAF) es de 0,3 a 3,0 por 1 000 recién nacidos vivos (RNV), pero el número de niños de madres consumidoras con efectos menos severos puede ser mucho mayor (hasta 1 en 300 RNV), lo que coincide con los resultados de este trabajo.
13,19

Hemos visto que hay muchos de estos defectos que no son visibles en etapas tan tempranas de la vida y son necesarios estudios de cohorte de estos niños para diagnosticar tempranamente los mismos. La disponibilidad de los servicios de genética del municipio de la investigación permiten elaborar nuevas estrategias para el seguimiento personalizado de estos casos.

Investigaciones llevadas a cabo en el país indican que aún con información, servicios de planificación familiar y acceso libre y gratuito a la anticoncepción, todavía es elevado el número de parejas, sobre todo las más jóvenes, que no evitan los embarazos o los asumen una vez que aparecen en sus vidas, sin haberlos planificado. Muchas de estas mujeres no dejan de beber, aún conociendo su condición de gravidez.

En la indagación se obtiene que ninguna de las mujeres conoce los efectos desfavorables del alcohol en el embarazo. Este resultado posibilita la creación de un canal de comunicación a través de la plataforma Telegram, con la intención de tener un espacio educativo seguro y participativo, en el que se comparta información veraz por especialistas en genética. Son ofrecidos temas como: estadísticas regionales, las consecuencias fetales a mediano y largo plazo y qué hacer ante la sospecha de algunas de las alteraciones; entre otras.

El fácil acceso a las redes sociales y servicios de mensajerías on line estimulan un rápido intercambio con las usuarias y la difusión de los contenidos con familiares y miembros de la comunidad.

Aún queda mucho por estudiar en el campo de las adicciones, la embriogénesis y la Epigenética, se coincide con otros autores que es importante aumentar las investigaciones científicas, tanto en animales como en humanos, para responder muchas de las lagunas que hoy existen en el desarrollo del tema.

El avance a la creación de programas preventivos selectivos y personalizados, se favorecen de la evidencia científica que puede proporcionarles los cambios epigenéticos de las adicciones.

Conclusiones.

El reconocimiento del consumo de alcohol en las mujeres y en particular en la embarazada tiene un enfoque multidisciplinario. La atención primaria de Salud es el punto de partida para adaptar una estrategia preventiva personalizada de diagnóstico prenatal de defectos congénitos asociados trastornos del espectro alcohólico fetal (TEAF) y el seguimiento al desarrollo de los hijos de las madres consumidoras. Es muy importante incluir como parte del riesgo preconcepcional en los Consultorios del Médico de la Familia la mujer consumidora de alcohol.

Referencias Bibliográficas

1. Bedregal P, Shand Beatriz, Santos Manuel J, Ventura-Juncá Patricio. Aportes de la epigenética en la comprensión del desarrollo del ser humano. Rev. méd. Chile [Internet]. 2010 Mar [citado 2024 Ene 30]; 138(3): 366-372. Disponible en:
[http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003498872010000300018](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003498872010000300018&lng=es)
&lng=es.
<http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872010000300018>

2. Holliday R. Epigenetics comes of age in the twenty first century. *Journal of Genetics* 2002; 81: 1-4.
2. P. Mews, G. Egervari, R. Nativio, S. Sidoli, G. Donahue, S.I. Lombroso, D.C. Alexander, S.L. Riesche, E.A. Heller, E.J. Nestler, *et al.* Alcohol metabolism contributes to brain histone acetylation *Nature*, 574 (2019), pp. 717-721
3. Lucy G. Chastain, Dipak K. Sarkar, Alcohol effects on the epigenome in the germline: Role in the inheritance of alcohol-related pathology, *Alcohol*, Volume 60, 2017, Pages 53-66, ISSN 0741-8329, <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2016.12.007>.
4. Ahumada Cortez JG, Gámez Medina ME, Valdez Montero C. El consumo de alcohol como problema de salud pública. *Ra Ximhai* [Internet]. 2017;13-24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.35197/rx.13.02.2017.01>.
5. Genéticamente hablando: El síndrome fetal alcohólico, la resaca que nunca pasa 2022-04-02T12:00:45-04:00 <http://www.cubadebate.cu/especiales/2022/04/02/geneticamente-hablando-el-sindrome-fetal-alcoholico-la-resaca-que-nunca-pasa-podcast/> Accesi2023-08-16 23:31:38.
6. Lange S, Probst C, Heer N, Roerecke M, Rehm J, Monteiro MG, *et al.* Actual and predicted prevalence of alcohol consumption during pregnancy in Latin America and the Caribbean: systematic literature review and meta-analysis. *Rev Panam Salud Publica*. 2017;41:e89.
7. Chávez-Ayala Rubén, Rivera-Rivera Leonor, Leyva-López Ahideé, Sánchez-Estrada Marcela, Lazcano-Ponce Eduardo. Orientación al rol de género y uso de tabaco y alcohol en jóvenes de Morelos, México. *Salud pública Méx* [revista en la Internet]. 2013 Feb [citado 2023 Ago 17]; 55(1): 43-56. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342013000100008&lng=es
8. Cano-Bedoya Sara María, López-Ríos Jennifer Marcela, Scarinci Isabel C., Garcés-Palacio Isabel C.. Consumo de productos de tabaco y factores asociados en mujeres en Antioquia, Colombia. *Rev. Univ. Ind. Santander*.

Salud [Internet]. 2022 Dec [cited 2023 Aug 16] ; 54: e323. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-08072022000100323&lng=en. Epub Oct 21, 2022. Disponible en : <https://doi.org/10.18273/saluduis.54.e:22029>.

9. Pérez Cruz Nuvia, Antón Lolo Manuel de Jesús. Impacto de la genética en el alcoholismo: un enfoque desde la lógica difusa. Rev. Haban.Cienc. Méd. [Internet]. 2009 Mar [citado 2024 Ene 28]; 8(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2009000100010&lng=es.
10. Calzadilla-Lara S, Uriarte-Nápoles A, Ricardo-Saint-Félix F, Melian-Savigñón C. Consideraciones actuales sobre los teratógenos y sus efectos durante el embarazo. **MEDISAN** [Internet]. 2022 [citado 30 Ene 2024]; 26 (2):[aprox. 21 p.]. Disponible en: <https://medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/3693>
11. Taboada Lugo Noel, León Mollinedo Clara, Martínez Chao Suyén, Díaz Inufio Olga, Quintero Escobar Katia. Comportamiento de algunos factores de riesgo para malformaciones congénitas mayores en el municipio de Ranchuelo. Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 2006 Ago [citado 2024 Ene 28]; 32(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138600X2006000200009&lng=es.
12. Aros A Sofía. Exposición fetal a alcohol. Rev. Chil. Pediatr. [Internet]. 2008 Nov [citado 2024 Ene 28]; 79(Suppl 1): 46-50. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062008000700008&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062008000700008>.
13. Taboada N, Lardoeyt R, Quintero K, Torres Y. Teratogenicidad embriofetal inducida por medicamentos. Rev Cubana Obstet Ginecol 2004;30(1)
14. Ruíz Marcia, Zacca Peña Eduardo, Lantigua Cruz Paulina Aracelis, Portuondo Sao Miriam, Morales Calatayud Francisco, Icart Pereira Emelia. Caracterización epidemiológica y social de las personas con discapacidad intelectual en Cuba. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2011 Mar [citado 2024 Ene 27]; 37(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-

34662011000100005&Ing=es.López Cisneros MA. Consumo de alcohol: perspectiva de mujeres habitantes de colonias populares del Sur de México. Universidad y Sociedad [Internet]. 15mar.2022.

[Citado 17ago.2023]; 14(2):496-02.

Available from: <https://rus.ucf.edu.cu/index.php/rus/article/view/2730>

15.Sánchez Huesca R, Templos Núñez L. Una Mirada a la Genética y Epigenética en adicción a sustancias Revista internacional de investigación en adicciones 2022.8(1).51-56

ISSN: 2448-573X (versión impresa) / 2448-6396 (versión en línea).

16. Pastor, V., Antonelli, M. C. & Pallarés, M. E. (2017). Unravelling the Link Between Prenatal Stress, Dopamine and Substance Use Disorder. Neurotoxicity Research, 31(1), 169-186. doi:10.1007/s12640-016-9674-9

17.Lugones-Botell M. La importancia de la atención prenatal en la prevención y promoción de salud. **Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología** [Internet]. 2018 [citado 28 Ene 2024]; 44 (1) Disponible en: <https://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/qin/article/view/305>.

18.Rivas Ramírez CP. Factores de Riesgos asociados a Defectos Congénitos en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales en el período comprendido de marzo 2018 a diciembre 2019. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua UNAN-León [Tesis]. León- Nicaragua; 2020 [Citado 02/05/2021]. 126p. Disponible en: Disponible en: <http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/bitstream/123456789/7489/1/244054.pdf>