



FACULTAD DE CIENCIAS
PROGRAMA DE MAGÍSTER EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
MENCIÓN NEUROCIENCIA

**“Efecto del consumo de alcohol durante el embarazo sobre el sistema serotoninérgico
embrionario - una revisión sistemática. ”**

Sebastián Ignacio André Godoy Figueroa

Tesis para optar al grado de
Magíster en Ciencias Biológicas Mención Neurociencia

Director(a) de Tesis:
Paola Haeger Soto
Profesora colaboradora
Universidad Católica del Norte

2023

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios, a mis padres, a mi familia, a mis hijas peludas, a la profesora Paola Haeger por su infinito compromiso.

Y me permito citar a Jorge Drexler:

“Clavo mi remo en el agua, llevo tu remo en el mío. Creo que he visto una luz al otro lado del río (...)
Sobre todo creo que no todo está perdido, tanta lágrima, tanta lágrima y yo, soy un vaso vacío. Oigo una voz que me llama, casi un suspiro: Rema, rema, rema, rema, rema, rema”.

Índice

RESUMEN	5
PALABRAS CLAVES.....	5
ABSTRACT	6
KEYWORDS.....	6
INTRODUCCIÓN	7
Trastorno espectro alcohólico fetal.....	7
Sistema serotoninérgico.....	11
Conducta modulada por sistema serotoninérgico.....	12
Fuente no embrionaria de 5-HT presente durante el desarrollo embrionario.....	14
Fuente embrionaria de 5-HT	16
PREGUNTA Y OBJETIVOS.....	17
MATERIAL Y MÉTODOS	18
Criterios de elegibilidad	18
Criterios de inclusión.....	18
Criterios de exclusión.....	18
Estrategia de búsqueda	19
Búsquedas iniciales	19
Búsquedas finales.....	19
Evaluación riesgo de sesgo.....	20
RESULTADOS.....	21
Diagrama de flujo PRISMA.....	21
Tabla 1:.....	22
Tabla 2:.....	23
Selección y síntesis de estudios.....	24
Principales hallazgos en Estadios prenatales	27
Efecto del alcohol sobre sistema serotoninérgico embrionario	31
Principales hallazgos en Estadios postnatales	35
¿El sexo de la especie, un predictor de FASD?	38
Sistema Serotoninérgico y conductas alteradas por alcohol	39
DISCUSION	41
Tiempo de exposición a alcohol y anomalías en el desarrollo embrionario	42

Exposición a alcohol y receptores serotoninérgicos	42
Efectos de alcohol a largo plazo en conductas mediadas por sistema serotoninérgico	44
CONCLUSIONES	47
Otra información.....	48
Bibliografía.....	49
Anexos	63
PROTOCOLO PRISMA	63
Tabla de Investigaciones.....	65
Elaboración de subgrupos.....	69
HERRAMIENTA PARA EVALUACIÓN DE RIESGO COCHRANE.....	70
GRÁFICO RIESGO DE SESGO.....	71

RESUMEN

Según informes de la Organización Panamericana de la Salud en 2018, la ingesta de alcohol en personas mayores de 15 años aumentó de 5.5 litros a 6.4 litros en comparación con el año 2016. En Chile, este aumento se destacó en jóvenes de 15 a 24 años, especialmente en mujeres. El consumo de alcohol se ha convertido en un factor de riesgo significativo para la salud de la población, particularmente para los hijos de mujeres embarazadas. La exposición al alcohol durante el embarazo puede provocar el Trastorno del Espectro Alcohólico Fetal (FASD), caracterizado por malformaciones craneofaciales, anomalías en el desarrollo, alteraciones cognitivas y conductuales. Uno de los sistemas de neurotransmisión que se alza como principal artífice del desarrollo de FASD es el sistema serotoninérgico, puesto que, se desarrolla en los albores del periodo gestacional y regula una plétora de sistemas claves para el funcionamiento del ser vivo, coincidentemente, estas funciones se encuentran alteradas en FASD. El propósito de esta investigación es determinar si la ingesta de alcohol durante el embarazo afecta el sistema serotoninérgico embrionario, lo que podría contribuir a las dificultades conductuales observadas en el FASD. Para lograrlo, se ha realizado una búsqueda bibliográfica en forma de revisión sistemática utilizando el modelo PRISMA. La búsqueda de investigaciones se realizó mediante la siguiente palabras clave: brain serotonin system and alcohol and FASD y los motores de búsqueda empleados Pubmed y Scholar google y acorde a nuestros criterios de inclusión y exclusión, se obtuvieron 17 investigaciones que revelaron una conexión entre la exposición prolongada de alcohol durante el embarazo y el desarrollo de alteraciones en el sistema serotoninérgico embrionario. Estas se manifiestan en las primeras etapas del desarrollo y persiste en etapas de desarrollo posteriores. Dichas alteraciones incluyen una disminución en la inervación y la población neuronal serotoninérgica, así como anomalías en la comunicación neuronal de este neurotransmisor. Además, se informan estructuras anatómicas subdesarrolladas y anomalías funcionales de dichas áreas. En adición, se ha observado en la población afectada por el FASD comportamientos de tipo ansioso-depresivo, conductas que también se encuentran reguladas por el sistema serotoninérgico. Estos resultados sugieren que la exposición al alcohol durante el embarazo tiene efectos perjudiciales en el desarrollo del sistema serotoninérgico embrionario. A pesar de la limitada cantidad de información sobre esta relación, se enfatiza la necesidad de continuar investigando en este campo.

PALABRAS CLAVES

ALCOHOL, FASD, SEROTONINA, REVISIÓN SISTEMÁTICA.

ABSTRACT

According to reports from the Pan American Health Organization in 2018, alcohol intake in people over 15 years of age increased from 5.5 liters to 6.4 liters compared to 2016. In Chile, this increase was highlighted in young people between 15 and 24 years old. , especially in women. Alcohol consumption has become a significant risk factor for the health of the population, particularly for the children of pregnant women. Exposure to alcohol during pregnancy can cause Fetal Alcohol Spectrum Disorder (FASD), characterized by craniofacial malformations, developmental anomalies, cognitive and behavioral alterations. One of the neurotransmission systems that stands as the main architect of the development of FASD is the serotonergic system, since it develops at the dawn of the gestational period and regulates a plethora of key systems for the functioning of the living being; coincidentally, these functions are altered in FASD. The purpose of this research is to determine whether alcohol intake during pregnancy affects the embryonic serotonergic system, which could contribute to the behavioral difficulties seen in FASD. To achieve this, a bibliographic search has been carried out in the form of a systematic review using the PRISMA model. The research search was carried out using the following keywords: brain serotonin system and alcohol and FASD and the search engines used Pubmed and Scholar Google and according to our inclusion and exclusion criteria, 17 investigations were obtained that revealed a connection between prolonged exposure of alcohol during pregnancy and the development of alterations in the embryonic serotonergic system. These manifest in the early stages of development and persist in later stages of development. These alterations include a decrease in innervation and the serotonergic neuronal population, as well as abnormalities in the neuronal communication of this neurotransmitter. Additionally, underdeveloped anatomical structures and functional anomalies of these areas are reported. In addition, anxious-depressive type behaviors have been observed in the population affected by FASD, behaviors that are also regulated by the serotonergic system. These results suggest that alcohol exposure during pregnancy has detrimental effects on the development of the embryonic serotonergic system. Despite the limited amount of information on this relationship, the need to continue research in this field is emphasized.

KEYWORDS

ALCOHOL, FASD, SEROTONIN, SYSTEMATIC REVIEW.

INTRODUCCIÓN

Trastorno espectro alcohólico fetal

La ingesta de alcohol -EtOH- induce una amplia variedad de anomalías, afectando principalmente la función y regulación endocrina, el alcohol ha de tener implicancias a corto y largo plazo (Zhang et al, 2005; Rachdaoui & Sarkar, 2017), puesto que, su rápida difusión mediante el tejido biológico (Arias, 2005) le permite atravesar la barrera hematoencefálica e induce las alteraciones en las estructuras neuroanatómicas luego de unos minutos (Schlesinger et al, 2017; Díaz-Soto & Calderín-Miranda, 2020). Se ha evidenciado alteraciones en los principales sistemas hormonales: Eje hipotálamo-pituitaria-suprarrenal -HPA-, eje hipotálamo-pituitaria-gonadal -HPG, eje hipotálamo-pituitaria-tiroideo -HPT-, entre otros (Rachdaoui & Sarkar, 2017). Estas alteraciones se correlacionan directamente con efectos fisiológicos, comportamentales y psiquiátricos (Mello et al, 1998; Jensen et al, 1998; Hammoud & Jiménez-Shahed, 2019). Pero ¿cómo se evidencian los efectos del alcohol en el sistema nervioso central?

Eckardt y colaboradores en el año 1998, abordaron los efectos del consumo moderado de alcohol en el sistema nervioso central -SNC-, allí reportaron que la ingesta de alcohol repercute de múltiples maneras en los distintos sistemas de neurotransmisores presentes en el cerebro, situación que evidencia un complejo mecanismo de acción, tal como lo define Guerri en el año 2000, el alcohol pareciera ser una sustancia sin receptor. Un año antes, Valenzuela (1997) reportó que el alcohol genera alteraciones en el sistema GABAérgico, induciendo a corto plazo una pérdida en el equilibrio funcional en los sistemas de inhibición/excitación cerebral, esto produce un incremento en los efectos inhibitorios inducidos por GABA; sin embargo, a largo plazo el alcohol induce un incremento en los efectos excitatorios, disminuyendo así, los efectos de GABA (Devaud, 2001), en adición a lo anterior, Abrahao y colaboradores en el año 2017 reportan desregulaciones en múltiples sistemas de neurotransmisores, evidenciando incrementos o decrementos en la síntesis y liberación de estos.

Acorde con las investigaciones realizadas por Garro y colaboradores (1991) la ingesta de alcohol durante el periodo gestacional se encuentra vinculada con el desarrollo de anomalías endocrinas en la descendencia y estas se manifiestan en un trastorno denominado: <<Trastorno espectro alcohólico fetal>> -FASD por su sigla en inglés- (Laufer & Singh, 2012; Halder et al, 2013; Baker & Stoler, 2019), los efectos teratogénicos del alcohol se expanden desde la fecundación hasta la edad adulta (Aros, 2008; Avaria et al, 2004; Shah et al 2018).

La primera publicación que planteó un nexo entre madres alcohólicas y FASD fue elaborada por Lemoine y colaboradores en 1968 (citado en Clarke & Gibbard, 2003) y actualmente se plantea que la ingesta de alcohol durante la gestación corresponde a un factor de riesgo para la descendencia, puesto que, es un promotor para el desarrollo de FASD.

El diagnóstico se enmarca mediante condiciones observacionales tales como: Características dismórficas faciales, problemas de crecimiento, anomalías conductuales y por la expresa notificación de consumo de alcohol durante el embarazo por parte de la madre (Baker & Stoler, 2019). Acorde con Kesmodel y colaboradores (2019), la exposición a un episodio único de ingesta de alcohol pone en riesgo el desarrollo del embrión, su planteamiento se sustenta en la acción que tiene el alcohol en la díada madre/feto; puesto que, induce cambios endocrinos en ambos; produciendo así, alteraciones hormonales en el circuito materno-fetal – o también, materno y fetal- (Zhang et al, 2005), entendiendo que las implicancias pueden ser al sistema o a los miembros del sistema.

Los efectos de FASD durante el desarrollo embrionario contemplan alteraciones fisiológicas y estructurales, estas anomalías se originan por anomalías presentes en el sistema nervioso central (Aros, 2008; Coriale et al, 2013; Lussier et al, 2018; Guthertz et al, 2022), tales problemáticas contemplan: problemas de crecimiento neuronal, malformaciones congénitas, problemas cognitivos, alteraciones en funciones de orden superior: memoria y aprendizaje, deterioros en la motilidad, psicopatología y otras anomalías (Sans-Fitó et al, 2019). Actualmente desconocemos la existencia de marcadores biológicos que permitan discriminar con exactitud la presencia de estas alteraciones (Lussier et al, 2018; Baker & Stoler, 2019); en relación con ello, es posible suponer que la ausencia de estos marcadores conlleva el infradiagnóstico de FASD (Sans-Fitó et al, 2019). Surge así la siguiente pregunta: ¿Cómo se desarrolla FASD?

El alcohol interfiere de forma distinta en los diferentes períodos embrionarios, de manera inicial se han descrito interferencias en: mitosis, proliferación celular, inhibición en la migración celular, e inclusive, el alcohol inhibe enzimas precursoras del desarrollo (Cisneros & Bosh, 2014; Valdés et al, 2018; Gutiérrez, 2019), Georgieff y colaboradores en el año 2018, reportaron alteraciones en la síntesis y liberación de neurotransmisores glutamatérgicos y serotoninérgicos [5-HT] e inclusive mediante el uso de otros teratógenos como el BPA, identificaron alteraciones en la expresión de receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos. En otra investigación, Aros en el año 2008 ha reportado que el alcohol induce una disminución en el crecimiento dendrítico, relacionando esto con la inhibición de enzimas fundamentales para el desarrollo embrionario en etapas iniciales. Por lo tanto, es posible distinguir anomalías inducidas por el alcohol en dos dimensiones: estructural y organizacional/funcional.

A nivel estructural, los efectos producidos por el alcohol conllevan alteraciones en la formación y función de diversas estructuras cerebrales, entre ellas se encuentra: la corteza cerebral, el hipocampo, el cuerpo estriado y el cerebelo (Parnell et al., 2013). En el caso del hipocampo se ha reportado una disminución considerable en la población neuronal del giro dentado y CA1, manifestándose esta problemática en alteraciones en la memoria (Georgieff et al, 2018).

A su vez, otras implicancias se describen en sistemas regulatorios más complejos, como, el sistema regulatorio de la recompensa (VTA), por ejemplo, induciendo alteraciones en la interacción neuronal entre la corteza prefrontal y el hipocampo producto de una disminución en la sinapsis hipocampal que se proyectan a la corteza prefrontal (Georgieff et al, 2018), anomalía que también se evidencia en la esquizofrenia (White et al, 2010; Esmaeili & Grace, 2013; Macht et al, 2017). Por tanto, las alteraciones estructurales inducidas por el alcohol permiten suponer que los efectos del alcohol se manifiestan conductualmente. Algunos dominios conductuales de FASD se asocian con: ansiedad, depresión, TDAH e inclusive TEPT (Coles et al, 1997; Hellemans et al, 2010; Glass et al, 2013; Sliwowska et al, 2013; Cruzblanca et al, 2016; Weyrauch et al, 2017; Kambeitz et al, 2019), aquí surge una pregunta interesante: ¿estas alteraciones conductuales se pueden explicar por anomalías en la formación, temprana en el neurodesarrollo, de redes y/o función de un sistema neurotransmisor?

Los efectos que el alcohol posee sobre la organización neuronal y el funcionamiento cerebral varían según la etapa del desarrollo en que se expone al embrión (Barnes & Walker, 1981; Sulik et al 1984; Aros, 2008). En otra investigación, West & Goodlett en el año 1990, reportaron que luego de la exposición a alcohol en el segundo trimestre, se produce una disminución en la población de células piramidales del hipocampo, situación que ratifica posteriormente Levy y colaboradores en el año 2003. Por su parte, Aros en el año 2008 expuso que el alcohol tiene implicancias directas en receptores de diversos neurotransmisores; al respecto, Georgieff junto con sus colaboradores (2018) corroboran la existencia de efectos sobre los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos, acorde con Guerri (2000), la exposición prolongada al alcohol tiende a producir un incremento en el número de canales voltaje dependiente -describiendo principalmente el efecto en el receptor 5-HT₃-, junto con un aumento en el número de receptores de NMDA, interesantemente, Guerri también reporta un incremento en la tasa de disparos en el núcleo accumbens. A su vez, Georgieff y colaboradores (2018) reportó una disminución del hierro luego de la exposición a alcohol. La particularidad del hierro es que se encuentra asociado con el neurodesarrollo pre y postnatal, debido a sus implicancias en la actividad enzimática durante la mielinización, metabolismo y neurotransmisión de monoaminas -dopamina y serotonina particularmente-, por tanto, su déficit produce anomalías principalmente en: diferenciación neuronal regional, mielinización y producción de neurotransmisores, así como en estructuras como el hipocampo.

Coincidentemente, en ratas adultas de la cepa C57BL6 se ha identificado mayor presencia de metabolitos correspondiente a 5-HT (5-HIAA) en sangre y orina posterior a la ingesta de alcohol (Chvilicek et al, 2020; Popova et al 2020), situación que se repite con mujeres embarazadas (Bonnin et al, 2011), esto permite plantear la siguiente pregunta: ¿Puede ser que alteraciones en el sistema serotoninérgico sean un promotor para el desarrollo de FASD?

Es fundamental comenzar el siguiente apartado detallando las características que posee la serotonina y que le permiten alzarse como un candidato potencial para explicar el desarrollo de FASD.

Sistema serotoninérgico

La serotonina es una amina biógena con similitudes químicas a sustancias psicoactivas como LSD y DMT (Roth 1994; Guadilla & Gaviria, 1996). Las primeras investigaciones sobre este neurotransmisor datan de 1868 cuando se descubrió su relación con la regulación muscular y la motilidad intestinal (Guadilla & Gaviria, 1996). En 1948, Rapport y colaboradores, se identificó químicamente como 5-Hidroxitriptamina. Actualmente, sabemos que es un neurotransmisor producido en grandes cantidades en el tracto gastrointestinal y el cerebro (Kanova & Kohout, 2021). A pesar de predominar su concentración en el tracto gastrointestinal -90% a 95%- (Borrego, 1993; Kanova & Kohout, 2021), la serotonina es un neurotransmisor altamente difundido en el organismo debido a la abundancia de sus receptores (Zhou et al, 2006), que se dividen en 7 familias y subtipos (Peñalva, 2001; Mora et al, 2019; Ramos et al, 2019; Lozano, 2020). Estos receptores pueden tener efectos excitatorios o inhibitorios en las neuronas serotoninérgicas, influyendo en reacciones fisiológicas, emocionales y comportamentales (Carhart-Harris & Nutt, 2017; Lozano 2020). Por tanto, es posible formular que cada receptor posee distintas características estructurales, funcionales y farmacológicas, permitiendo formular que el sistema serotoninérgico posee una compleja organización funcional a nivel neuronal.

Durante la formación del embrión, la serotonina pareciera jugar un rol clave, al respecto, Daly y colaboradores en el año 2019, proponen que el sistema serotoninérgico se desarrolla antes que otros sistemas neuromoduladores. En ratas, la serotonina se detecta en el día 12 de gestación y dopamina en el día 13; sin embargo, en humanos ambas se detectan en la séptima semana (Lauder & Bloom, 1974). Por tanto, es plausible plantear que las neuronas serotoninérgicas se forman en los albores del período gestacional.

Adentrada la semana 10 de gestación estas neuronas han crecido y proliferado de forma veloz, encontrándose ampliamente distribuida en la semana 15 de gestación (Borrego, 1993; Levallois et al 1997; Hanswijk, 2020). Además, este neurotransmisor se encuentra involucrado en otros procesos durante el desarrollo neuronal. Concordante con lo planteado por Shah y colaboradores (2018), 5-HT participa en la migración y posicionamiento neuronal durante el desarrollo embrionario. Al respecto, Olson & Seiger en el año 1972, identificaron que las neuronas monoaminérgicas inmaduras poseen la capacidad de sintetizar y almacenar serotonina y catecolamina antes del desarrollo de las zonas ectoras, es decir, las monoaminas durante este estadio de desarrollo tendrían un papel clave en la quimiotaxis. A su vez, Haydon y colaboradores (1984), identificaron que los conos de crecimiento axónico se encuentran estimulados o inhibidos en presencia de 5-HT (Ivgy-May et al, 1994). En adición, debido a la gran cantidad de estructuras cerebrales que se encuentran inervadas por 5-HT, pareciera ser un neurotransmisor clave para el funcionamiento del organismo, puesto que, se ha descrito que el sistema serotoninérgico regula

funciones anímicas -principalmente caracterizados por estados ansiosos/depresivos-, conductuales, entre otras (Breisch et al, 1976; Soubrié, 1986; Raleigh et al, 1991; Lucki, 1998; Roth & Xia, 2004; Coté et al, 2007; Popova, 2008; Dayan & Huys, 2009; Trueta & Cercós, 2012; Abela et al, 2020; Bacqué-Cazenave et al, 2020),

Tal como se mencionó previamente, la serotonina se encuentra involucrada en una plétora de comportamientos y funciones, en el Sistema nervioso central -SNC- la serotonina pareciese actuar moderando la ansiedad y estrés (Deakin, 2013), por una constante transición entre la paciencia y afrontamiento (Miyazaki et al, 2012); no obstante, la función de la serotonina en el SNC sigue siendo difusa e inclusive desconocida (Dayan & Huys, 2009), probablemente por la gran diversidad de receptores que presenta este neurotransmisor (Hoyer et al, 1994), pero que, a priori, parecieran participar activamente en múltiples conductas, los receptores 5-HT_{1a} y 5-HT_{2a} (Carhart-Harris & Nutt, 2017).

Conducta modulada por sistema serotoninérgico

Como ya se mencionó recientemente, 5-HT forma parte del desarrollo embrionario desde las primeras semanas del período gestacional y encontrándose -postnatalmente- involucrado en: regulación de estados de ánimo, regulación conductual -conducta social, conducta alimenticia, conducta sexual-, regulación ciclo sueño-vigilia, entre otras (Breisch et al, 1976; Soubrié, 1986; Raleigh et al, 1991; Lucki, 1998; Roth & Xia, 2004; Coté et al, 2007; Popova, 2008; Dayan & Huys, 2009; Trueta & Cercós, 2012; Abela et al, 2020; Bacqué-Cazenave et al, 2020), es por ello que se encuentra asociada a estados predispuesto de felicidad y en su contraparte, con estados más aversivos, estos últimos se asociación con alteraciones neuropsiquiátricas, considérese: depresión, trastornos de ansiedad, esquizofrenia, TDAH, entre otros (Roth, 1994; Lucki, 1998; Roth & Xia, 2004; Berger et al, 2009; León-García, 2015; Hanswijk et al, 2020). Por tanto, 5-HT se relaciona con una plétora de comportamientos y funciones de orden superior, al respecto, investigadores como Trueta & Cercós, 2012 y Bacqué-Cazenave y sus colaboradores en el año 2020 plantean que las funciones moduladas por 5-HT se encuentra conservada evolutivamente tanto en vertebrados como en invertebrados, describiendo participación de 5-HT en: Actividad motora, Ciclo circadiano, Conductas alimenticias, Conductas sociales, Conducta ansiosa, Ánimo, Aprendizaje y memoria. A su vez, Bacqué-Cazenave y colaboradores plantean que la relación entre 5-HT y la regulación de funciones complejas, se debe a los efectos simultáneos sobre múltiples objetivos neuronales y por la gran cantidad de receptores que se encuentran en una gran cantidad de estructuras anatómicas, esto explicaría la relación existente entre 5-HT y la actividad motora, el ciclo sueño-vigilia, la conducta alimenticia, la conducta social y funciones de orden superior; sin embargo, sus mecanismos de acción siguen siendo un enigma (Dayan & Huys, 2009), al respecto, Carhart-Harris & Nutt en el año 2017 atribuyen a Jacobs la siguiente frase: <<la serotonina está involucrada en todo, pero no es responsable de nada>> (citado en Muller & Homberg, 2015).

Lucki en el año 1998 investigó el espectro de comportamientos que se encuentran influenciados por la serotonina y plantea que la activación de ciertos receptores induce la manifestación conductual por activación de una vía -y estructura anatómica- particular. Carhart-Harris & Nutt en el año 2017 investigaron cómo dos receptores de serotonina se encuentran involucrados en múltiples funciones cerebrales, el desarrollo de su investigación contempla la integración de datos históricos y proponen cómo los receptores 5-HT_{1a} y 5-HT_{2a} mejoran las respuestas adaptativas/funcionales.

Considerando que la serotonina se encuentra involucrada en el funcionamiento de diversos comportamientos y se encuentra sujeta a demandas del medio externo, es de esperar que toda desregulación de su funcionamiento induzca la expresión de anomalías en distintas magnitudes. Anatómicamente, es posible distinguir algunas anomalías descritas en la porción dorsal y medial del rafé (Zhou et al, 2001), otras alteraciones se producen en la inervación de 5-HT al prosencéfalo e inclusive en el desarrollo de receptores 5-HT_{1A}-receptor involucrado en procesos de señalización serotoninérgica para el desarrollo embrionario- (Zhou et al, 2005), anomalías que inducen una plétora de respuestas conductuales poco funcionales. Otros efectos son descritos por Riiikonen y colaboradores en el año 2005, quienes reportan alteraciones en corteza frontal medial en población de menores diagnosticados con FASD.

Es posible proponer que las anomalías generadas en el sistema serotoninérgico facilitan el desarrollo y expresión de alteraciones psiquiátricas, mediante Riiikonen y colaboradores nuevamente encontramos un nexo entre FASD y el sistema serotoninérgico; por tanto, es posible suponer que los efectos del alcohol, sobre el sistema serotoninérgico promovería el desarrollo de patologías psiquiátricas como: depresión, ansiedad, trastorno de estrés postraumático, TDAH, en población aquejada por FASD (Coles et al, 1997; Hellemans et al, 2010; Glass et al, 2013; Sliwowska et al, 2013; Cruzblanca et al, 2016; Weyrauch et al, 2017; Kambeitz et al, 2019). Esto supone que la exposición a alcohol durante la gestación pareciese tener implicancias directas en el neurodesarrollo embrionario, pero ¿Cómo podría la ingesta de alcohol materna alterar el sistema serotoninérgico embrionario?

Fuente no embrionaria de 5-HT presente durante el desarrollo embrionario

Hanswijk y colaboradores (2020) plantean que durante la formación embrionaria las principales fuentes exógenas de 5-HT corresponderían a : plaquetas maternas y placenta, estas fuentes aportarían con 5-HT al prosencéfalo embrionario antes de que las fuentes endógenas se localicen en dicha estructura (Hanswijk et al, 2020). Incluso se ha postulado que durante el neurodesarrollo -y hasta la mitad del embarazo- la 5-HT puede transferirse desde la placenta hacia el cerebro en desarrollo (Bonnin et al, 2011; Bonnin & Levitt, 2011; Shallie & Naicker, 2019; Hanswijk et al, 2020).

Funcionalmente las plaquetas maternas actuarían como promotor para la liberación de 5-HT (Kliman et al, 2018) mediante de la desgranulación de estas en el espacio intervilloso de la placenta, induciendo la liberación de 5-HT materna en dicha estructura (Hanswijk, 2020). Esto es concordante con lo planteado por Rosenfeld el año 2020, quien formula la relación entre: desregulaciones de 5-HT placentaria y el desarrollo de enfermedades y deficiencias en el crecimiento embrionario, pero, para que ello sea posible, Rodríguez-Cortés & Mendieta-Zerón en el año 2014, proponen que la placenta desempeña funciones paracrinas y endocrinas; a su vez, este funcionamiento estaría regulado por 5-HT materna, definiéndose, por tanto, que la 5-HT materna cumpliría una acción funcional y estructural en la placenta (Rosenfeld, 2020).

Pronovost y colaboradores en el año 2023, reportaron que el microbioma materno posee un rol clave para la constitución y función placentaria, regulando la biodisponibilidad de los metabolitos dispuestos en la circulación del embrión. Al respecto, Bonnin y colaboradores en el año 2011 investigaron si existía una contribución significativa de 5-HT materna en relación con la presencia de 5-HT embrionaria. Para ello, investigaron mediante ratones *Pet1*^{-/-} (ratones transgénicos que carecen de neuronas en el núcleo dorsal de rapé) y el estudio contempló desde: E.10,5 a E. 17,5. Los autores observaron que las crías de madres *Pet1*^{-/-} poseían concentraciones de 5-HT deficientes en las porciones anteriores y posteriores del cerebro en comparación con crías Wild-Type (WT), a su vez, evidenciaron una disminución en la proyección axónica de 5-HT. Los autores también evaluaron si la sangre materna sería la principal fuente exógena de 5-HT para el embrión, para ello analizaron el cerebro de crías pertenecientes a madres Knockout para SERT - Transportador de serotonina- y comparando los resultados con las crías WT evidencian que la 5-HT en sangre materna no correspondería a la principal fuente de 5-HT en estadios tempranos del desarrollo.

Bonnin y sus colaboradores se cuestionaron si la placenta es la principal fuente de 5-HT para el embrión y para ello emplean un modelo que regular la perfusión de triptófano -promotor de 5-HT- en la arteria uterina. Los resultados obtenidos indican que la placenta cuenta con la maquinaria necesaria para la síntesis de 5-HT, puesto que, luego de inyectar el promotor se registra una síntesis y acumulación de 5-HT

dispuesta a ingresar a la circulación en el sistema placenta/embrión. Finalmente proponen que el desarrollo embrionario se encuentra regulado por un tránsito de 5-HT exógena a endógena (Fig.1).

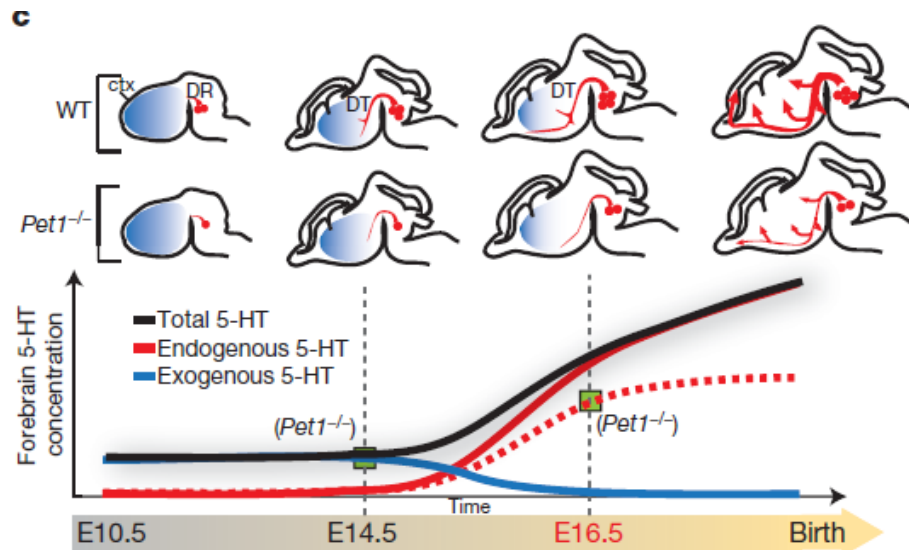


Figura 1: Modelo de progresión 5-HTérgica en el prosencéfalo fetal. Durante el neurodesarrollo embrionario las crías WildType (WT) y *Pet1*^{-/-}, presentan una disminución en los aportes de 5-HT placentaria (línea azul), junto con el incremento de una fuente endógena (línea roja). Los cuadros verdes corresponden al registro de 5-HT en crías *Pet1*^{-/-}. Ctx: corteza; DR: Rafé dorsal; DT: Tálamo dorsal. (Obtenido de Bonnin et al, 2011)

Los resultados presentados por Bonnin y colaboradores (2011) exponen cómo la placenta se transforma en un órgano clave durante el desarrollo embrionario y permite a su vez, plantear que la placenta se transforma en la principal fuente exógena de 5-HT embrionaria porque tras la inyección de serotonina en la arteria uterina, solo una cantidad mínima se transfirió a la vena umbilical, no así cuando se administró triptófano en la arteria uterina materna (fig 2), pero ¿qué ocurre tras la diferenciación en el origen de la 5-HT?

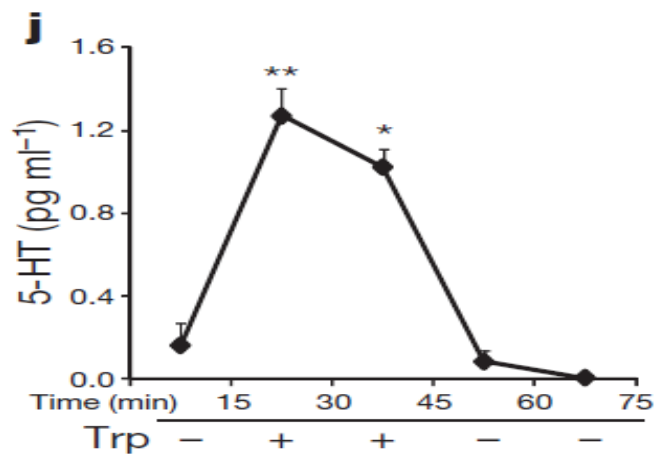


Figura 2: Administración de TRP en arteria uterina en modelo ex vivo durante E17.5. La administración de TRP en la arteria uterina incrementó los niveles de 5-HT presentes en la vena umbilical en los primeros 15 minutos que posteriormente decayó con el paso del tiempo. (Obtenido de Bonnin et al, 2011).

Fuente embrionaria de 5-HT

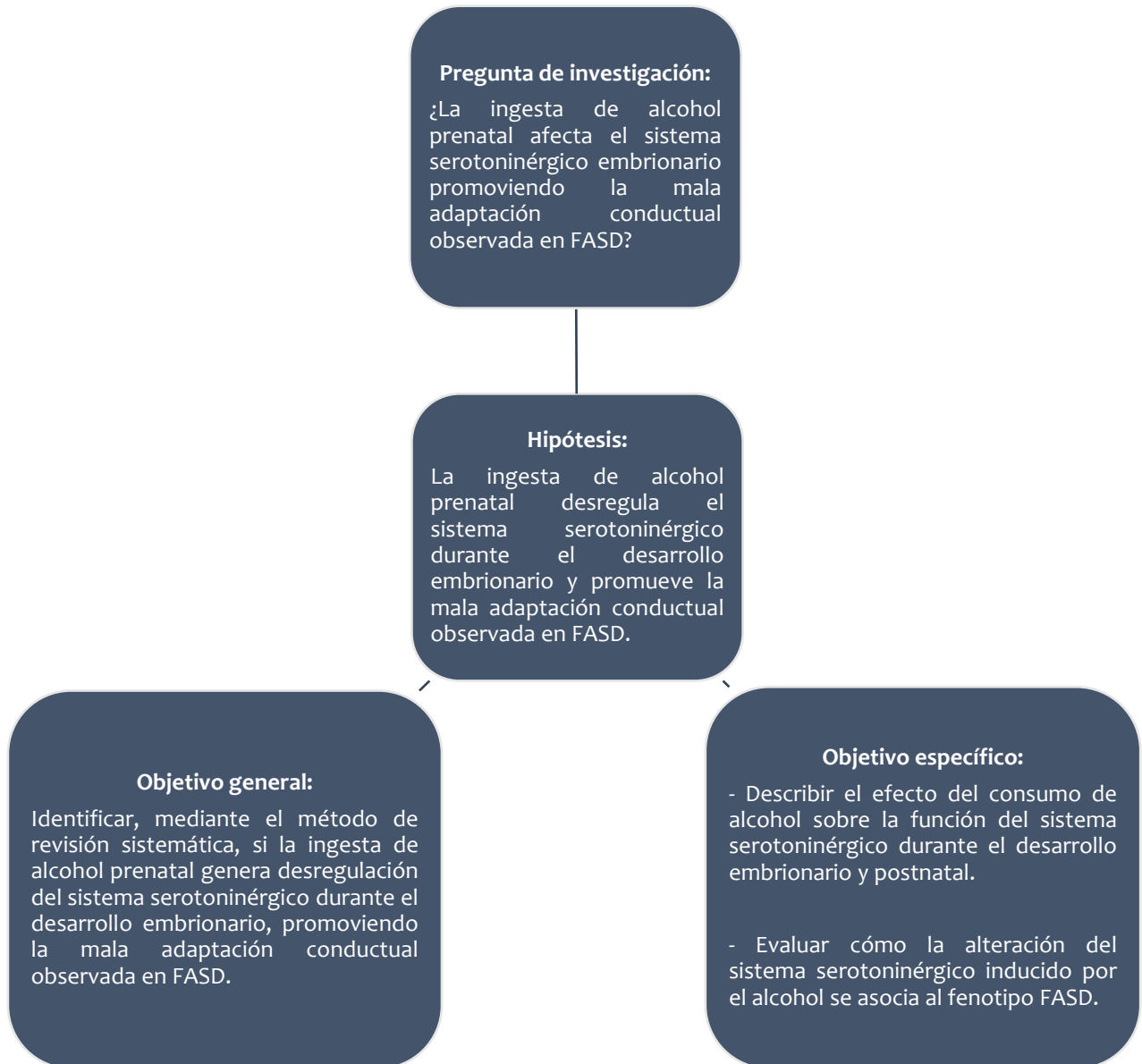
La 5-HT se produce principalmente en un conglomerado de núcleos ubicados en la línea media del tronco encefálico, gracias a su ubicación existe un conjunto de estructuras interconectadas por acción de la serotonina (Ramos et al, 2019), previamente, Jacobs y Azmitia (1992) reportaron que los somas de las neuronas serotoninérgicas se agrupan en los núcleos del Rafe presente en el tallo cerebral y desde allí se producen proyecciones axonales que integran a otras estructuras del SNC (Truetas y Cercós, 2012), este punto es crucial; puesto que, la proyección de neuronas serotoninérgicas a otras estructuras cerebrales ocurre en los albores del desarrollo embrionario, al respecto, Daly y colaboradores en el año 2019, proponen que el sistema serotoninérgico se desarrolla antes que otros sistemas neuromoduladores. En ratas, la serotonina se detecta en el día 12 de gestación y dopamina en el día 13; sin embargo, en humanos ambas se detectan en la séptima semana (Lauder & Bloom, 1974). Por tanto, es plausible plantear que las neuronas serotoninérgicas se forman en los albores del período gestacional.

Acorde con Trueta y Cercós (2012) las neuronas serotoninérgicas presentan una menor población en comparación con la población neuronal restante en el cerebro, estimando que existe una neurona serotoninérgica cada 200.000 neuronas, pero cumplen una labor clave durante el neurodesarrollo. Al respecto, Hernández (1994), reporta que durante serotonina se encuentra asociada con los conos de crecimiento axónico, acción que explicaría la constitución del entramado neuronal y su articulación con diversas áreas cerebrales, situación que también investigó Mercado y colaboradores en el año 1998 y sus resultados evidencian que los conos de crecimiento axonal liberan serotonina de manera tónica y razón por la cual presentan afinidad con receptores de tipo 5-HT_{1a} -potencialmente- (Hernández, 1994; Mercado et al, 1998), antecedentes que Vicenzi y colaboradores (2020), empleando registro in vitro, complementaron los resultados antes mencionados y reportan que los receptores 5-HT_{2a} y 5-HT_{1b} actuarían de manera estimulante e inhibitoria -respectivamente- permitiendo el surgimiento de las redes neuronales maduras en etapas adultas.

Tal como se ha mencionado la serotonina actual tempranamente en el desarrollo embrionario, y sus alcances aún siguen siendo investigados (Hanswijk et al, 2020), algunas investigaciones han reportado que la serotonina se encuentra asociada con la maduración y funcionamiento de otros sistemas claves para el ser humano (Hanswijk et al, 2020).

Esto genera la necesidad de explorar si el alcohol induce estas anomalías y cómo, a su vez, se relaciona con una desregulación en el sistema serotoninérgico embrionario; por tanto, esta investigación se enmarca en descifrar si ¿La ingesta de alcohol prenatal afecta el sistema serotoninérgico embrionario promoviendo la mala adaptación conductual observada en FASD?

PREGUNTA Y OBJETIVOS



MATERIAL Y MÉTODOS

La investigación presente se enmarca en el paradigma de una revisión sistemática basada en literatura científica sobre el sistema serotoninérgico, exposición a alcohol y FASD. Para concretar la investigación se han de emplear las directrices del protocolo PRISMA (Moher et al, 2009).

PRISMA es un cúmulo de ítems basados en la evidencia que nutre la construcción de una revisión sistemática y/o metaanálisis, para ello, el protocolo PRISMA cuenta con un checklist -adjunto en anexos- que permite el desarrollo óptimo de una investigación en el paradigma de revisión sistemática (PRISMA, 2023). Posteriormente se definieron los criterios de elegibilidad para aplicar el primer filtro en los distintos motores de búsqueda, a continuación, se detalla cada criterio de inclusión y exclusión:

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Investigaciones publicadas entre 1990 y 2023, dicho criterio se emplea para aumentar la probabilidad para encontrar información concordante con la pregunta de investigación.
- Investigaciones realizadas en vertebrados, particularmente mamíferos y anfibios.
- Que consideren pruebas comportamentales.
- Investigaciones que aborden la temática, ya sea desde desarrollo prenatal o postnatal.

Criterios de exclusión

- Artículos de revisión
- Investigaciones para obtener grados académicos.
- Simposios.
- Conferencia.
- Investigaciones que no aborden una eventual relación con el sistema serotoninérgico.
- Libros (debido a limitaciones para acceder a ellos).
- Investigaciones que aborden otros neurotransmisores (debido a la tendencia a presentar las implicancias superficiales sobre cada neurotransmisor).
- Investigaciones realizadas en cultivos celulares.

Estrategia de búsqueda

Búsquedas iniciales

Durante el mes de junio del 2023 se realizó la primera búsqueda de investigaciones mediante el uso de palabras claves en duplas: <<SEROTONIN SYSTEM AND ALCOHOL>>, <<ALCOHOL AND NEURODEVELOPMENT>>, <<SEROTONIN SYSTEM AND NEURODEVELOPMENT>>, <<SEROTONIN SYSTEM AND FASD>>, esta búsqueda se realizó mediante los siguientes motores de búsqueda: Springer Link, Scopus, Science Direct, EBSCO, ClinicalKey -Elsevier-.

Una vez finalizada la búsqueda inicial, se construyó una gran base de datos; sin embargo, muchas investigaciones comenzaron a repetirse y/o cumplían con algún criterio de exclusión; por tanto, se realizó el rescate de algunas investigaciones y finalmente, se determinó:

- Ajustar las palabras claves, limitando la búsqueda.
- Reducir los motores de búsqueda a utilizar, otorgando mayor control a la selección de investigaciones iniciales.

Búsquedas finales

Se determinó realizar la búsqueda en: PubMed y Scholar Google debido a su gran banco de datos y por su fácil uso, además, se ajustaron la keywords y la combinación de conceptos que se arrojó unos mejores resultados tanto en PubMed como en Scholar Google, fue: <<BRAIN SEROTONIN SYSTEM AND ALCOHOL AND FASD, NOT REVIEW, NOT THESIS, NOT BOOKS, NOT SYMPOSIUM, NOT CONFERENCE>> y se estableció un intervalo temporal específico para la búsqueda, consignándose la búsqueda entre los años 1990 y 2023. De manera exacta, se obtuvo 21 investigaciones en PubMed y 390 en Scholar Google, previo a la selección de artículos, se consideraron los criterios de inclusión y exclusión antes mencionados.

Una vez seleccionadas las investigaciones, se realizó la lectura del resumen y del escrito en cada investigación y nuevamente se filtraron, luego de realizar esta labor, la cantidad de investigaciones en PubMed y Scholar Google se redujo. Esta acción se produjo por el cumplimiento de algún criterio de exclusión, por problemas con su ubicación -Links de acceso- y por la posterior eliminación de investigaciones duplicadas entre PubMed y Scholar Google.

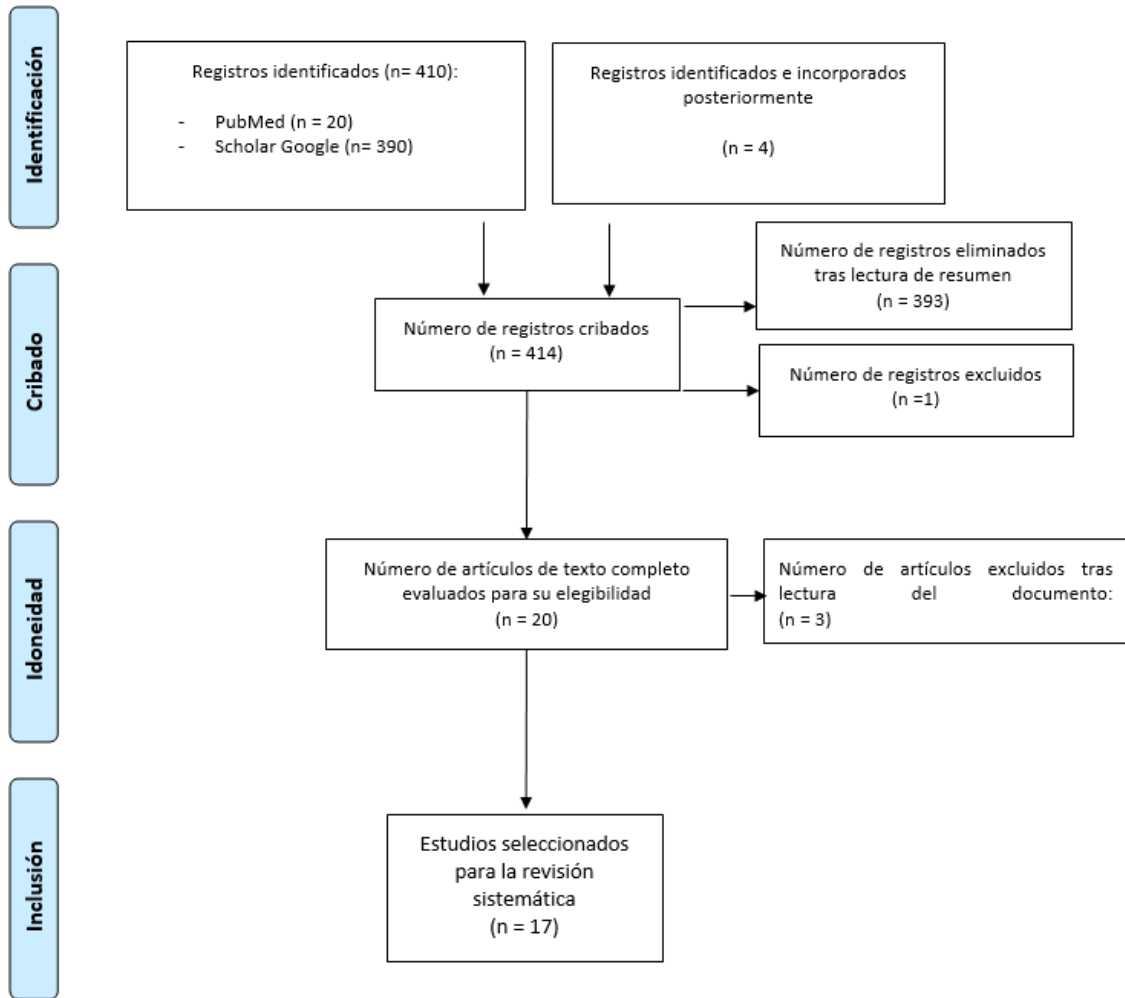
Es menester mencionar que se tal como se mencionó previamente, en la búsqueda inicial se realizó el rescate de algunas investigaciones cuyos objetivos de trabajo resultan atingentes a la investigación actual, es por ello por lo que se incorporan 4 investigaciones -en algunos casos estas investigaciones se citaron previamente en el escrito-. Finalmente, la siguiente revisión sistemática se constituye por 17 investigaciones afines a la pregunta de investigación.

Evaluación riesgo de sesgo

El riesgo de sesgo considera la subestimación o sobreestimación del efecto ocurrido en una investigación, para ello se emplea una forma no organizada, es decir, se realiza la lectura como herramienta crítica, esta acción se origina puesto que los protocolos recomiendan la acción de múltiples autores para limitar el sesgo de resultados, lo que se traduce en la necesidad de releer el contenido de la tabla 1 y comparar con el anexo: “Tabla de investigaciones”, además de ello se aplicó la herramienta de evaluación del riesgo de sesgo de COCHRANE -adjunta en anexos- para complementar el trabajo, se adjunta tabla con resultados en anexos.

RESULTADOS

Diagrama de flujo PRISMA



*Elaboración propia, a partir de Moher et al (2009).

El siguiente apartado contempla el abordaje investigaciones seleccionadas mediante el protocolo PRISMA, la siguiente tabla contiene las investigaciones que cumplieron con los criterios de inclusión y continuaron luego del segundo filtro aplicado -Para una revisión detallada de cada investigación se recomienda visitar “Tabla de investigaciones adjunta en anexos-.

Tabla 1:

N° REFERENCIA	Autores	Año
139	SARI & ZHOU	2004
110	OUBRAIM ET AL	2022
153	TAJUDDIN & DRUSE	1993
79	KIM & DRUSE	1996
168	ZHOU ET AL	2002
80	KLEIBER	2013
140	SARI ET AL	2001
48	FULGINITI	1992
18	BONNIN ET AL	2011
32	COTÉ ET AL	2007
81	KLIMAN ET AL	2017
105	MULLER ET AL	2017
147	SLIWOWSKA	2014
146	SLIWOWSKA	2008
129	RIIKONEN	2005
43	ERIKSEN	2000
41	DRUSE ET AL	2005

El siguiente apartado surge de la estratificación de investigaciones presentes en la tabla 1, para ello se construyeron 2 grandes ejes: “Hallazgos en estadios prenatales” y “Hallazgos en estadios postnatales”, enfocándose en entregar una comprensión de continuidad en los efectos del alcohol sobre el organismo.

Las investigaciones fueron agrupadas en subgrupos para facilitar el manejo de su contenido y la construcción de estos subgrupos se debe a la similitud de resultados presentados por los investigadores - se recomienda revisar en sección anexos “Tabla de investigaciones- para obtener el detalle de cada investigación-

Tabla 2:

AUTOR	SubGrupo
SARI & ZHOU, 2004	1
OUBRAIM ET AL, 2022	2
TAJUDDIN & DRUSE, 1993	1
KIM & DRUSE, 1996	4
ZHOU ET AL, 2002	1
KLEIBER, 2013	5
SARI ET AL, 2001	1
FULGINITI, 1992	3
BONNIN ET AL, 2011	4
COTÉ ET AL, 2007	4
KLIMAN ET AL, 2017	4
MULLER ET AL, 2017	4
SLIWOWSKA, 2014	2
SLIWOWSKA, 2008	3
RIIKONEN, 2005	1
ERIKSEN, 2000	5
DRUSE, 2005	3

En este punto es importante mencionar cómo se evaluó el potencial sesgo presente en esta investigación, para ello, se definieron criterios de exclusión que permiten la aproximación a una respuesta total y/o parcial a la pregunta de investigación, por tanto, la existencia y explicitación de estos criterios permiten limitar el potencial sesgo y, por tanto, permite lograr el cometido que busca este estudio.

Selección y síntesis de estudios

Tal como se presenta en el apartado: <<Diagrama de flujo PRISMA>>, esta investigación se sustenta en 17 escritos que abordan la relación: alcohol, serotonina y FASD, tal como presenta aquel diagrama, se excluyeron 3 investigaciones luego de leer su resumen. Las investigaciones excluidas fueron:

- Facciol et al, 2020
- Mahabir et al, 2014
- Backman & Granholm, 1992

La investigación de Facciol et al, 2020 y Mahabir et al, 2014, si bien, evalúan los efectos del alcohol sobre el embrión, consideran otros neurotransmisores, generando un escueto abordaje al sistema serotoninérgico. En el caso de Backman & Granholm explicitan que por las técnicas empleadas en su investigación no pueden determinar si corresponden a neuronas 5-HTérgicas.

Respecto de las investigaciones (17) que sí forman parte de esta revisión, se presentará detalladamente cada resultado presentado por sus respectivos autores.

Autores	Año	Resultados
SARI & ZHOU	2004	Los resultados evidencian un incremento en la concentración de caspasa-3 en el tronco encefálico, además se reporta la reducción de un 20% en el peso del cerebro, así mismo, se reporta la disminución de población neuronal 5-HTérgica en los núcleos dorsal y medial del rafé, tendencia que continua hacia los estadios evolutivos siguientes (adultez)
OUBRAIM ET AL	2022	La exposición temprana al alcohol induce el desarrollo de comportamientos homologables a la ansiedad en ratas adultas, reportan una mejoría en la actividad eléctrica de neuronas 5-HTérgicas del DRn, además reportan una potenciación en las sinápsis glutamatérgicas de neuronas 5-HTérgicas del DRn.
TAJUDDIN & DRUSE	1993	La exposición temprana al alcohol indujo anomalías en la cantidad de 5-HT y 5-HIAA en diversas áreas cerebrales de la descendencia, la administración de Buspirona (agonista de 5-HT _{1a}) tiende a disminuir los efectos teratógenos del alcohol; sin embargo, no impide la alteración en la circuitería serotoninérgica.
KIM & DRUSE	1996	La exposición temprana al alcohol indujo una hiperinervación de sitios proclives a la recaptación de serotonina, se evidenció un incremento en el rafé dorsal y medial, situación que se explica como una respuesta compensatoria ante la disminución de 5-HT circundante producida por la exposición al alcohol. La administración de Buspirona a las progenitoras mermó los efectos teratógenos del alcohol sobre su descendencia.
ZHOU ET AL	2002	Las crías ALC en E11 presentaron anomalías en la constitución del tronco encefálico, a su vez, identificaron las primeras proyecciones neuronales de 5-HT bidireccionales (rostral y medial), estas proyecciones en las crías ALC se encontraban mermadas. En E13 también se identificaron anomalías en la migración neuronal de 5-HT en crías ALC, estimando que entre el 30 y 32% de las neuronas migraron en ALC versus el 36 al 43% que migró en Chow

Autores	Año	Resultados
KLEIBER	2013	La exposición a alcohol durante el desarrollo neurológico, arrojó alteraciones en 195, 231 y 336 genes en E8/11, E11/14 y P4/7 (acorde con el periodo de exposición al alcohol antes mencionado). Sumado a ello, evidenciaron que según el periodo de exposición se alteran diversas vías canónicas de desarrollo/formación.
SARI ET AL	2001	Evidenciaron una disminución en la densidad de fibras inmunoreactivas de 5-HT en diversas áreas cerebrales, además de ello, los análisis densitométricos revelaron que existe una disminución en las fibras inmunoreactivas que se proyectan en la totalidad del cerebro anterior medial, se estima que esta reducción es de aproximadamente el 50% en el grupo ALC, otra evidencia que los investigadores reportan es la disminución en el tamaño de las áreas
FULGINITI	1992	Las respuestas inducidas en EG cuya administración fuese 5-MeODMT o 5-HTP, se debe a los receptores 5-HT1 o 5-HT2. Sus resultados evidencian una tendencia a la disminución en las alteraciones comportamentales, proponen por tanto, que la exposición temprana al alcohol persiste semanas y/o meses luego de la última exposición.
BONNIN ET AL	2011	Se evidencia la existencia de una vía sintética de 5-HT placentaria a partir de un precursor de triptófano de origen materno presente en tanto en roedores como en humanos
COTÉ ET AL	2007	La 5-HT materna juega un rol preponderante en cuanto a la constitución del embrión durante el desarrollo, por tanto, su alteración se encuentra vinculada con el desarrollo de enfermedades médicas/psiquiátricas
KLIMAN ET AL	2017	CONCLUYEN QUE EXISTE UNA VÍA FISIOLÓGICA QUE PERMITE EL TRASLADO DE 5-HT -DEL TORRENTE SANGUÍNEO- MATERNA HACIA EL EMBRIÓN
MULLER ET AL	2017	EL GENOTIPO MATERNO TIENE IMPLICANCIAS DIRECTAS SOBRE EL DESARROLLO FETAL, EVIDENCIÁNDOSE ALTERACIONES EN EL SISTEMA SEROTONINÉRGICO PLACENTARIO

Autores	Año	Resultados
SLIWOWSKA	2014	la exposición prenatal al alcohol (PAE) tiene efectos a largo plazo sobre el sistema serotoninérgico, en el caso de las hembras, reportaron que los esteroides ováricos poseen un efectos modulador sobre los efectos teratógenos del alcohol. Sus resultados sugieren que el sistema serotoninérgico ante la exposición al alcohol se afecta de maneras diferentes según el sexo.
SLIWOWSKA	2008	La exposición prenatal al alcohol tiene efectos en la regulación basal de diversos circuitos hormonales, además de ello, evidencian efectos sobre el circuito HPA e implicancias sober receptores 5-HT _{1a} , los investigadores formulan que los esteroides ováricos tendrían un rol mediador entre el alcohol y 5-HTérgico
RIIKONEN	2005	Los infates FAS presentan una disminución en el volumen cerebral, concordantemente, algunas estructuras presentaban un tamaño reducido. Reportan una disminución en 5-HT en la corteza fronto medial y un ligero aumento en el Transportador de dopamina estriatal.
ERIKSEN	2000	Evidenciaron una disminución en S100B en MRGS durante G20 y en RD durante PN2, el uso de los agonista de 5-HT evitó la reducción de células S100B frente a la exposición de alcohol durante estadios gestacionales. Esto evidencia una relación entre 5-HT y S100B durante estadios tempranos del desarrollo.
DRUSE	2005	La exposición a etanol reduce la población neuronal in vitro. Evidenciaron los efectos antiapoptóticos de los agonistas 5-HT _{1a} mediante la participación de PI-3K y potencialmente la vía MAPKK, así mismo el uso de inhibidores o bloqueadores generó una reducción en sus efectos antiapoptóticos.

Principales hallazgos en Estadios prenatales

Las implicancias del alcohol se comienzan a presentar con la constitución del sistema placentario, Kim y Druse en el año 1996, empelando un modelo animal -ratas Sprague Dawley- propusieron que las anomalías producidas en la descendencia de madres consumidoras de alcohol, podría explicarse a partir de una disminución en la serotonina circundante en el embrión, por su parte, Coté y colaboradores empleando un modelo animal -crías de ratas C57BL/6- en el año 2007, propusieron que 5-HT materna posee un rol preponderante en la constitución y desarrollo embrionario, esto es profundizado en las investigaciones de Bonnin y colaboradores (2011), quienes empleando ratones CD-1 y placenta humana, plantean que el principal precursor del desarrollo embrionario es de origen materno, por tanto, debiese existir un medio para sintetizar tal precursor, alzándose como principal medio de síntesis: la placenta.

La placenta, ¿un objetivo susceptible al alcohol?

Tal como expone el título de este apartado, podemos suponer que las fuentes exógenas son un objetivo susceptible de alteración ante la exposición de alcohol (Fig. 3). Una de esas fuentes exógenas es un efímero órgano que se constituye durante el periodo gestacional y que expresa una plétora de proteínas homeostáticas que regula los niveles de 5-HT (Staud et al 2023), además la placenta se encuentra involucrada en la programación enfermedades fetal que alterarán la vida posterior del embrión (Barker & Thornburg, 2013). Acorde con Martín-Estal y colaboradores (2021), la ingesta de alcohol durante la gestación tiene múltiples efectos tanto para la placenta como para el feto (Fig. 3)

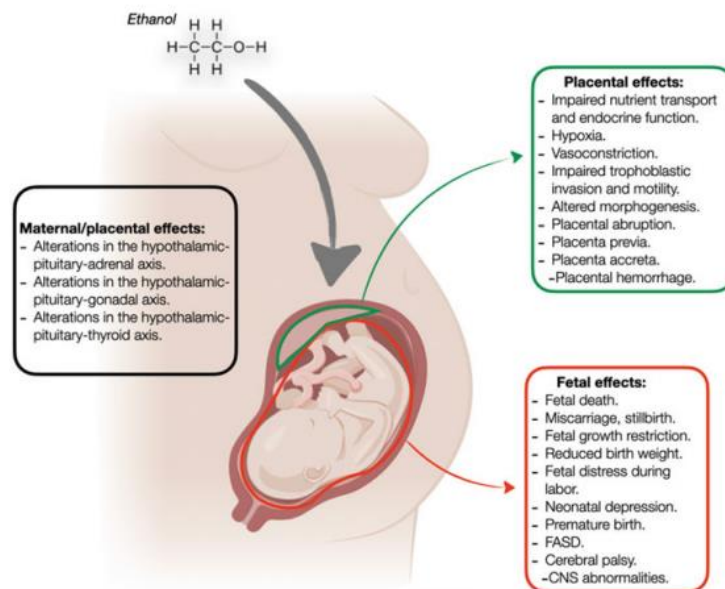


Figura 3: Efectos del uso de alcohol en madre, placenta y feto durante el embarazo: Los alcances del alcohol sobre el organismo materno y la constitución placentaria y el riesgo sobre el feto. (Obtenido de Martín-Estal et al, 2021).

Acorde con Gutherz y colaboradores (2021), una cualidad de la placenta es que puede ser un medio para el diagnóstico de FASD, puesto que la exposición a alcohol prenatal induce la desregulación en genes impresos que son clave para la arquitectura fetoplacentaria, al respecto Fowden y colaboradores en el año 2011, reportan que los genes impresos definen el fenotipo placentario, limitando el tamaño, estructura y capacidad de transporte nutricional; en adición y acorde con Bonnin y colaboradores (2011), la placenta juega un rol preponderante en el desarrollo embrionario, puesto que es capaz de sintetizar y administrar serotonina al embrión durante su desarrollo. En adición, Pronovost y colaboradores en el año 2023, reportaron que el microbioma materno posee un rol clave para la constitución y función placentaria, regulando la biodisponibilidad de los metabolitos dispuestos en la circulación del embrión, coincidentemente, Muller y colaboradores en el año 2016, proponen que el genotipo materno predispone a su descendencia al desarrollo de ciertos fenotipos, ejemplo de ello es la investigación de Gleason y colaboradores (2010), mediante el uso de ratones KO para el receptor 5-HT_{1a}, evidencian que el genotipo materno carente de receptores 5-HT_{1a}, expresa una descendencia con comportamientos homologables a ansiedad.

Muller y colaboradores (2016) proponen que el transportador de serotonina materno (SERT) tendría implicancias directas en las constitución y función de la placenta, acorde con Rosenfeld (2020) las mujeres embarazadas suelen recibir tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina -ISRS- que se acoplan a SERT e impiden la reabsorción celular de 5-HT, afectando el funcionamiento placentario óptimo, coincidentemente, la ingesta de alcohol materno conduce a alteraciones en la constitución y funcionamiento de la placenta (Steane et al, 2021), acorde con Ruyak y colaboradores (2022), el uso de alcohol y opioides activan el receptor de reconocimiento de patrones inmunológicos innato -PRR- y el receptor TRL4, este último abunda en el órgano placentario (Pudney et al, 2016), produciendo factores proinflamatorios que perjudicarían al embrión durante su formación producto de la desregulación en la microglía fetal (Bilbo et al, 2018), acorde con Williams y colaboradores en el año 2017, los procesos inflamatorios maternos inducen una desregulación en la matriz fetoplacentaria causada por una disminución en precursores de serotonina -particularmente por la disminución de ácido 5-hidroxiindol acético-, produciendo así una predisposición al desarrollo de trastornos neurológicos en la descendencia.

Actualmente sabemos que la placenta regula la absorción y el metabolismo serotoninérgico proveniente de aportes maternos y embrionarios por acción de enzimas y transportadores limitantes de velocidad que permiten el resguardo del embrión (Ruyak et al 2022), acorde con Karahoda y colaboradores (2020), el funcionamiento placentario óptimo ocurre por acción de OCT3 y SERT quienes regulan la extracción y obtención de 5-HT, sus resultados estiman que OCT3 extrae 5-HT de la circulación fetal y SERT permitiría el ingreso del promotor de 5-HT materno, para la síntesis en la placenta, manteniendo la homeostasis fetoplacentaria; en adición, los autores proponen que la extracción u obtención de serotonina depende

de la membrana basal del sincitiotrofoblasto -STB-, razón por la cual, es importante recalcar que la aportación de 5-HT exógena culmina durante mitad del proceso gestacional (Karahoda et al 2020A), estos antecedentes permiten pensar que la placenta -durante la gestación- tiende a modificar el uso de la serotonina; sin embargo, Perić y colaboradores (2022) plantean que sigue siendo un enigma el funcionamiento de la placenta y cómo actúa la serotonina en dicho órgano transitorio. Al respecto, Kliman y colaboradores en el año 2017, investigaron la placenta de ratas C57BL/6, determinaron que existe una vía fisiológica que facilita el traslado de 5-HT materno al embrión, reforzando el planteamiento de Bonnin y colaboradores. Durante el mismo año (2017), Muller y colaboradores investigaron el impacto del genotipo del Transportador de 5-HT materno en la serotonina placentaria, en su investigación reportan que el genotipo materno posee implicancias directas sobre el desarrollo de la descendencia, debido a anomalías en la circuitería serotoninérgica placentaria, resultado concordante con lo expuesto previamente.

La exposición temprana al alcohol no solo afecta al sistema placentario, otros autores han reportado una disminución en la densidad de neuronas 5-HTérgicas y anomalías en el desarrollo de estructuras cerebrales.

Tajuddin & Druse (1993), empleando ratas Sprague-Dawley expuestas a dietas de alcohol durante la gestación, evidencian una disminución en la cantidad de 5-HT y 5-HIAA en diversas áreas cerebrales de la descendencia; No obstante, el uso de Buspirona -agonistas del receptor 5-HT_{1a}- disminuye los efectos teratógenos del alcohol; sin embargo, no impide las alteraciones en la circuitería serotoninérgica luego de la exposición a alcohol.

Al igual que Tajuddin & Druse, Sari y colaboradores en el año 2001, empleando ratones C57BL/6 reportaron una disminución en la inervación serotoninérgica y, por consiguiente, una disminución en la densidad de fibras inmunorreactivas de 5-HT, posterior a un análisis densimétrico se reportó una disminución en el tamaño de las estructuras inervadas. Concordantemente en el año 2002, Zhou y colaboradores empleando ratones C57BL/6 reportaron anomalías en la proyección de neuronas serotoninérgicas, estimando que existe una migración del 32% en ratas expuestas a alcohol versus grupos controles.

Posteriormente en el año 2004, Sari & Zhou, empleando ratones C57BL/6, reportaron un incremento en la concentración de caspasa-3 en el tronco encefálico y una disminución cercana al 20% en el peso cerebral de ratas expuestas a alcohol en estadios tempranos del desarrollo, en adición, reportan una disminución en la población neuronal 5-HTérgica en la porción dorsal y medial del núcleo de rafé. Riikonen y colaboradores al año siguiente (2005), reportaron la disminución del volumen cerebral en infantes diagnosticados con FAS -síndrome alcohólico fetal-, a su vez, reportan disminución en la concentración de 5-HT en la corteza frontomedial, sumado a un ligero incremento en el transportador de dopamina estriatal.

Otros investigadores han reportado alteraciones en receptores serotoninérgicos específicos, al respecto, Fulginiti y colaboradores (1992) evaluaron en ratas Wistar expuestas a alcohol, los efectos conductuales

asociados a anomalías en receptores 5-HT_{1a} y 5-HT₂, los investigadores concluyen que la exposición a alcohol tiene dos efectos sobre el sistema serotoninérgico, inicialmente potencia la actividad eléctrica y luego esta disminuye considerablemente. La respuesta inicial corresponde a un mecanismo compensatorio en el que se incrementan los receptores debido a la disminución en la concentración de 5-HT. Al respecto, Druse y colaboradores en el año 2005 evidenciaron que los agonistas de 5-HT_{1a} producen efectos antiapoptóticos en poblaciones neuronales de 5-HT expuestas a etanol, así mismo, evidenciaron que el uso de inhibidores o bloqueadores de serotonina y/o receptores serotoninérgicos incrementó la respuesta apoptótica.

Eriksen y colaboradores en el año 2000 evidenciaron una disminución en la proteína S100 β -factor vinculado con el desarrollo de neuronas serotoninérgicas- en la estructura glial de la línea media de rafé (MRGS) y en el rafé dorsal durante diferentes estadios evolutivos en población infantil. Nuevamente el uso de agonistas de 5-HT_{1a} evitó la disminución de S100 β frente a la exposición a alcohol en estadios embrionarios. Los resultados presentados por los investigadores son interesantes, puesto que, se presenta una continuidad en relación con los efectos teratógenos del alcohol, trascendiendo de estados embrionarios a estados postnatales, al respecto, Kleiber y colaboradores en el año 2013 reportaron que en ratones C57BL/6, el alcohol tiene efectos exponencialmente nocivos durante el desarrollo neurológico, reportan la afección de 195 genes durante E8/11, 231 genes durante E11/14 y 336 genes durante P4/7. Estos resultados nuevamente refuerzan la hipótesis de una continuidad en los efectos que el alcohol posee sobre el neurodesarrollo en el periodo gestacional.

Sliwowska y colaboradores en el año 2008, profundizan aún más en los alcances del alcohol sobre el organismo, empleando ratas Sprague-Dawley y reportan anomalías en otros circuitos hormonales. Los investigadores notifican que los esteroides ováricos poseerían un rol mediador entre el alcohol y el sistema serotoninérgico. Los resultados reportados por Sliwowska y colaboradores amplían los alcances del alcohol sobre el desarrollo embrionario, considerando así, una relación multicausal para el surgimiento de FASD.

Efecto del alcohol sobre sistema serotoninérgico embrionario

Coté y colaboradores el año 2007 evidenciaron que la ingesta de alcohol durante el periodo embrionario en ratones C57BL/6 tiene implicancias directas en el desarrollo físico y estructural en ratas provenientes de madres que no expresan triptófano hidroxilasa 1 (TPH1 $-/-$), enzima limitante para la síntesis de 5-HT.

Para ello, los investigadores generaron una línea de ratones deficientes para la expresión del gen TPH1 y realizaron múltiples cruces con ratones tipo salvaje, generando así 19 cruces. Los investigadores obtuvieron crías de madres TPH1 $-/-$ que presentaban menor tamaño en comparación con crías de madres control (Fig. 4), reforzando la hipótesis que la exposición a alcohol durante la gestación induce anomalías en el desarrollo físico.

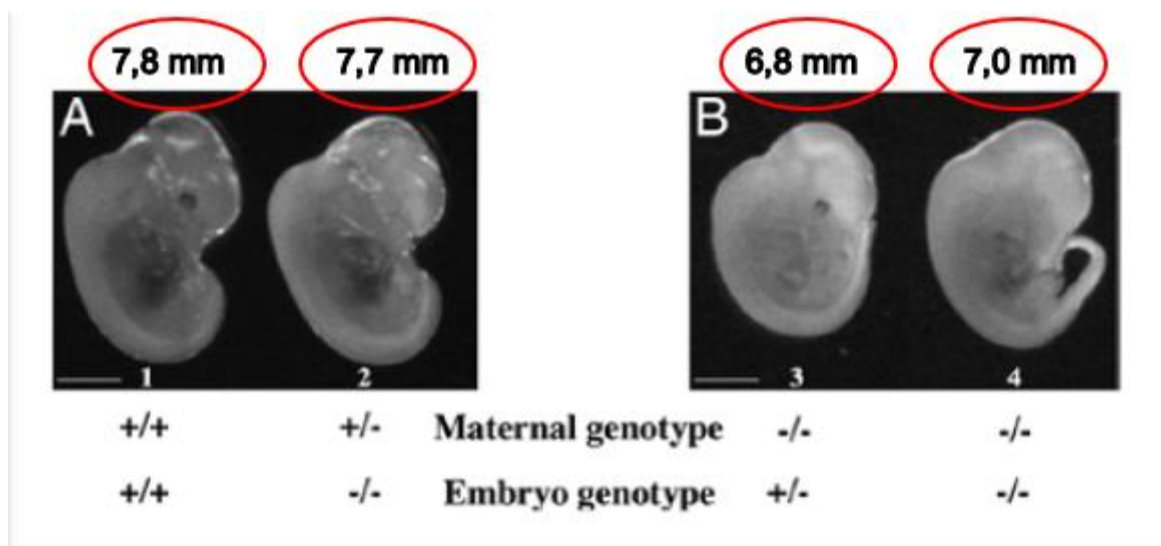


Figura 4 Comparación fenotípica de embriones WildType y TPH1 $-/-$. Los registros corresponden a embriones cuyo día de formación corresponde a E12.5, de izquierda a derecha: (A) embrión WT, embrión heterocigoto, (B) embrión homocigoto. Mediante medición CRL, se evidenció que las crías de madres TPH1 $-/-$ (B), presentan una reducción de tamaño en comparación con crías WT. (Adaptada de Coté et al, 2007).

Además, los autores evaluaron los alcances del alcohol a nivel morfológico (Fig. 5), para ello obtuvieron rebanadas de cerebro proveniente de las crías WT y TPH1 $-/-$ y aplicaron a pulsos BrdU cada 2 horas, esto reveló una disminución del 30% en células serotoninérgicas inmunorreactivas en el rombencéfalo y una disminución del 24% en el córtex embrionario.

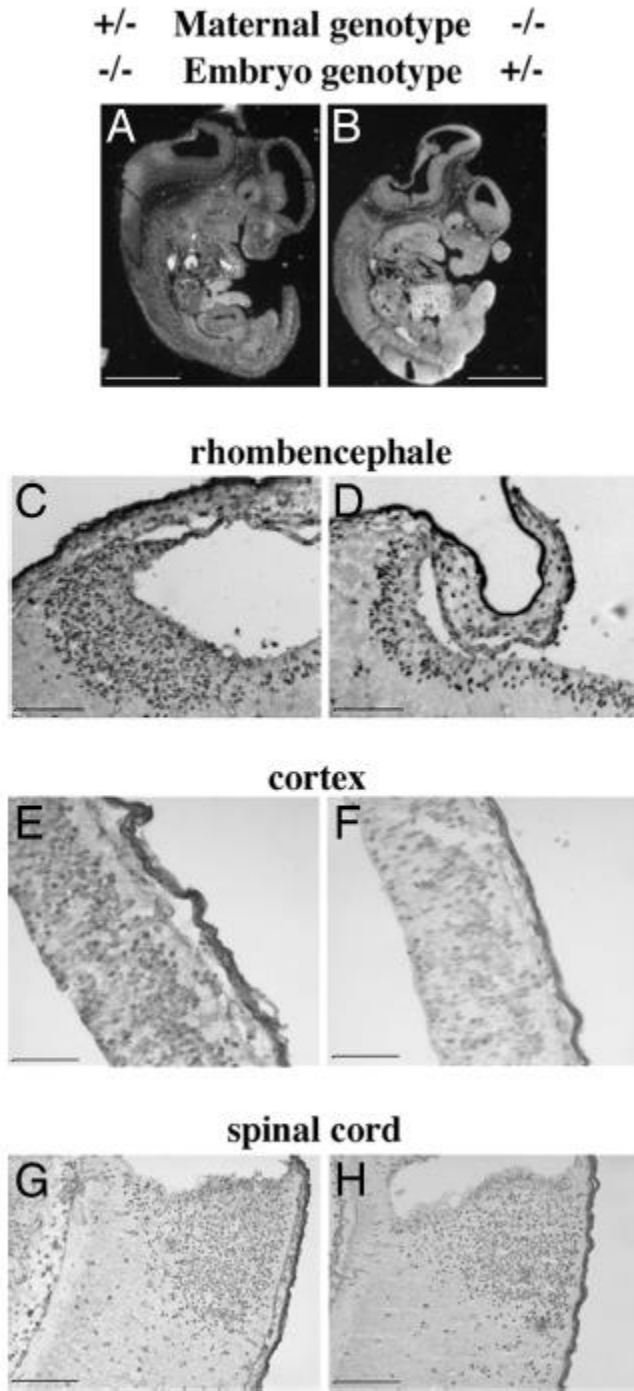


Figura 5 Rebanadas longitudinales de crías *TPH1*^{+/-} y *TPH1*^{-/-}. (A) corresponden a las crías obtenidas de cruces *TPH1*^{+/-} y (B) corresponden a las crías obtenidas de cruces *TPH1*^{-/-} y WildType. (C y D) registro en rombencéfalo. Luego de un pulso BdrU se evidencia una disminución del 30% en neuronas 5-HTérgicas. (E y F) registro en corteza. Se evidencia una disminución del 24% en neuronas 5-HTérgicas. (G y H) registro en médula espinal, no presenta diferencias significativas. (Obtenida de Coté et al, 2007).

En la misma investigación Coté y sus colaboradores realizaron el registro de la expresión de TPH1 y TPH2. Respecto de la primera isoforma, concluyen que es dependiente del genotipo materno, reportaron que las madres TPH1-/- presentan una escasa cantidad de 5-HT presente en las plaquetas y, por tanto, exponen a sus crías a niveles bajos de 5-HT durante la embriogénesis; por consiguiente, aumentan la probabilidad de desarrollar anomalías en el desarrollo. En relación con la segunda isoforma (TPH2), puede ser considerada como un promotor endógeno para la producción de serotonina; no obstante, su expresión no es suficiente para prevenir las expresiones fenotípicas anormales originadas por la deficiencia inducidas en el embrión por TPH1 materno; por consiguiente, los autores plantean que TPH2 tendría un efecto morfogenético en la vida fetal posterior al alumbramiento (E.11); situación que -acorde con los autores- se origina porque el gen TPH2 embrionario “actúa en conjunto” con TPH1 embrionario, esto podría ser concordante con lo planteado en la figura de Bonnín et al (2011) sobre el tránsito de fuente exógena a endógena.

Zhou y colaboradores el año 2002, investigaron las implicancias del alcohol en los sistemas serotoninérgicos embrionarios en ratones C57BL/6, para ello emplearon un modelo basado en dietas ALC -dieta alcohol-, PF -dieta mixta- y CHOW -solo alimento y agua-. Sus resultados plantean que el alcohol induce una disminución en la población de neuronas serotoninérgicas en el feto (Fig. 6); en relación con lo anterior, los autores aislaron estas neuronas y las expusieron directamente a alcohol por un período de 4 días, sorprendentemente la exposición no redujo la población neuronal; por tanto, los autores plantean que el efecto generado por el alcohol ocurriría en factores tróficos y justamente el grupo ALC presenta una disminución en la expresión de S-100 β , esto ratifica los resultados obtenidos en la camada ALC: desarrollo anormal de neuronas serotoninérgicas, población neuronal disminuida y crecimiento dendrítico mermado.

Posteriormente los autores el año 2005 investigaron los impactos de la exposición temprana a alcohol en ratones C57BL/6, allí se realizaron cruces y emparejaron a ratas en 3 grupos: dieta ALC -grupo alcohol-, dieta PF -mezcla alimento y alcohol- y dieta chow -sin alcohol-.

Tal como se presenta en la siguiente figura, las crías del grupo ALC presentaron una reducción en la proyección de fibras de 5-HT en diversas estructuras, e inclusive, evidenciaron una disminución en el tamaño del núcleo septal; sin embargo, identificaron receptores de serotonina en zonas blanco; por tanto, plantean que las anomalías inducidas por alcohol impactan las zonas de inervación, más no, en zonas germinales.

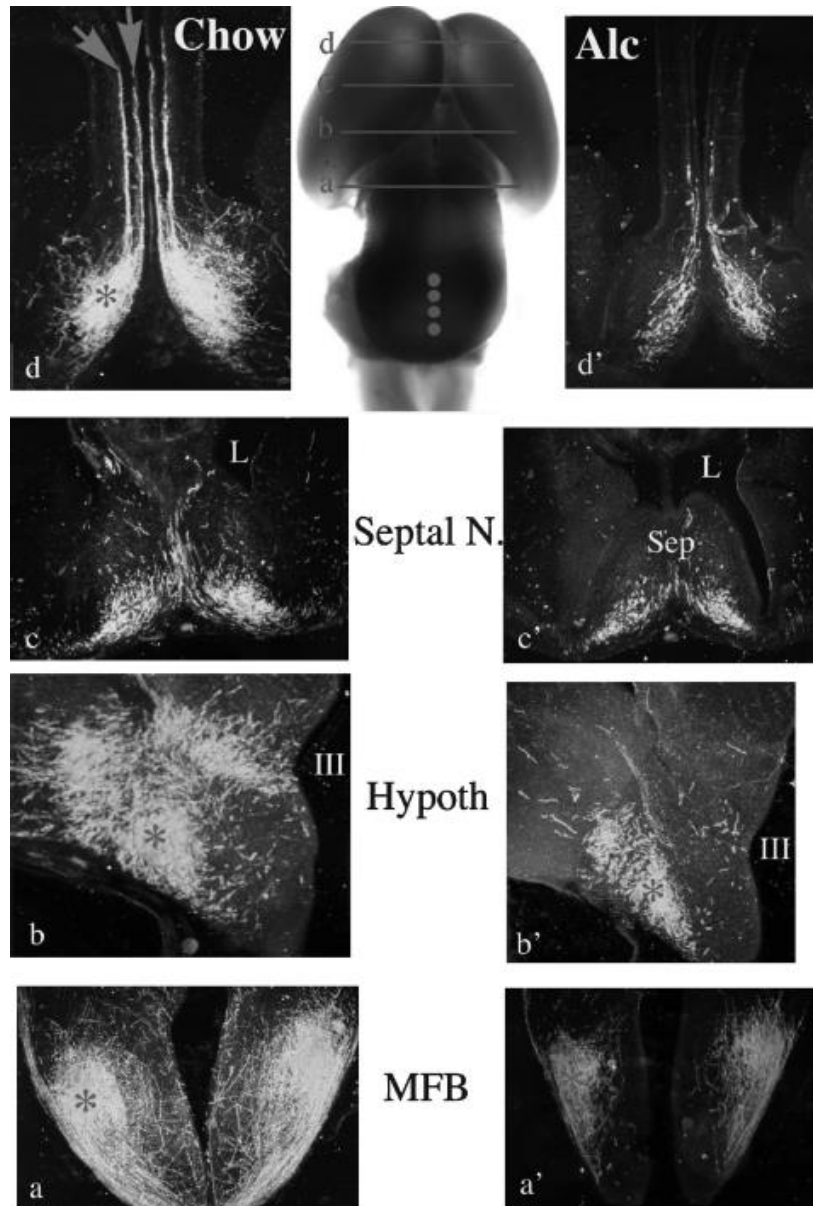


Figura 6 Inmunotinción de células 5HTérgicas en prosencéfalo de crías CHOW y ALC durante E15. Grupo CHOW (control) posee proyecciones de fibras 5-HTérgicas óptimas originadas desde el rafé rostral proyectándose hacia (A) el haz del prosencéfalo medial (MFB), (B) hipotálamo, núcleo septal (C), hasta la corteza prefrontal (D). Las flechas indican la doble proyección en capa molecular y zona intermedia. No obstante, el grupo ALC presenta una escasa proyección en estructuras de A,B y C, en el caso de la figura D, no se evidencia el arribo de estas fibras. (Obtenida de Zhou et al, 2001).

Zhou y colaboradores proponen que los efectos teratogénicos del alcohol inician en la neurogénesis, migración y población neuronal, transformando este postulado en la principal explicación del fenómeno evidenciado en la proyección neuronal.

Principales hallazgos en Estadios postnatales

Como se mencionó previamente, los efectos del alcohol se extienden desde estadios prenatales a postnatales, traduciéndose estas anomalías en comportamientos atribuibles a FASD, parecieron no existir diferencias entre especies. A continuación, se detallarán los resultados obtenidos en un banco de peces cebra y en ratas.

Buske y Gerlai en el año 2011 investigaron los efectos que tiene la exposición embrionaria al alcohol sobre el sistema serotoninérgico, en un banco de peces cebra cuyo movimiento no se encontraba restringido. Sus resultados evidencian que los peces expuestos a alcohol tienden a presentar comportamientos sociales deficientes (Fig. 7)

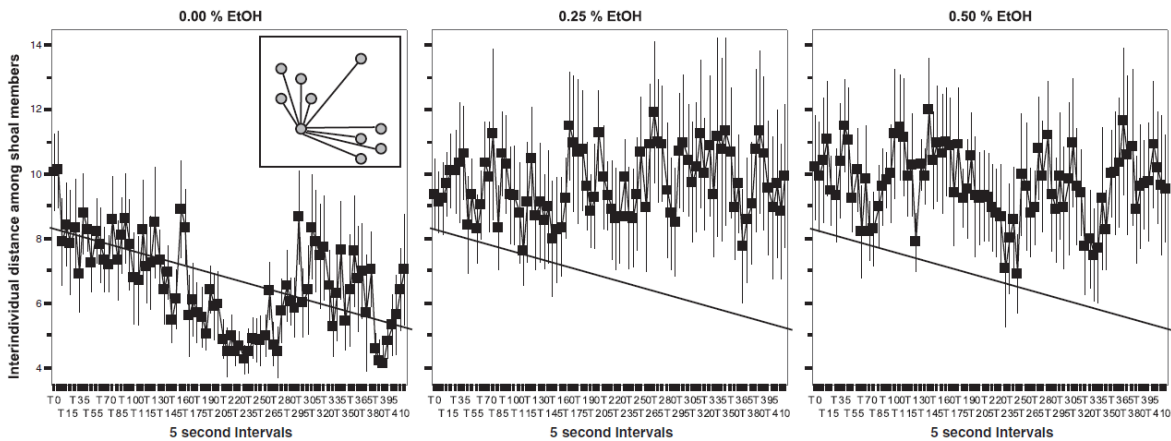


Figura 7 Distancia interindividual entre miembros del banco de peces. Los registros se obtuvieron 70 días luego de la fertilización, de izquierda a derecha: exposición concentraciones de alcohol (0.00%; 0.25% y 0.50%), el recuadro de figura izquierda representa el nado de peces individuales en el cardumen y las líneas la distancia interindividual. La línea recta de cada gráfico corresponde a la línea de regresión que mejor explicaría la figura 0.00%. (Obtenida de Buske & Gerlai, 2011).

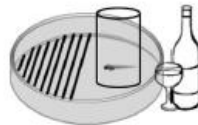
Lo interesante de las pruebas realizadas es que los efectos del alcohol se prolongan hasta estadios adultos, puesto que los registros realizados se obtuvieron en el día 70 postfertilización. Durante el mismo período, los investigadores registraron los niveles relativos a Dopamina, DOPAC, Serotonina y 5-HIAA, tanto en los neurotransmisores como en sus metabolitos se evidenció una disminución en las concentraciones cerebrales, producto de estos resultados, los autores proponen una explicación al comportamiento de los peces, plantean que la disminución en los niveles de Dopamina explica la disminución en la gratificación a estar junto a sus congéneres, y en relación con la serotonina, se aventuran en proponer que la disminución en las concentraciones de este NT, induciría los comportamientos sociales anormales registrados; no obstante, refuerzan la necesidad de seguir indagando puesto que sus resultados son una primera aproximación.

Pinheiro-da-Silva y colaboradores en el año 2021, investigaron si la exposición temprana al alcohol aumenta el comportamiento de búsqueda en peces cebra (Fig. 8). Para ello los autores emplearon un modelo animal de tipo salvaje que fueron dispuestos a la cruce, agrupando a 2 hembras 1 un macho, una vez producida la cópula, los investigadores realizaron la recolección de los huevos y 24 hrs después de la fertilización (equivalente al primer trimestre de embarazo humano) se constituyeron los grupos control y experimental.

(a) CPP test protocol for fry fish



10 min

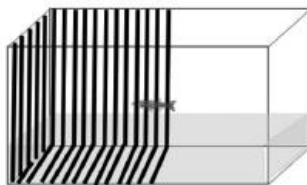


30 min/each side



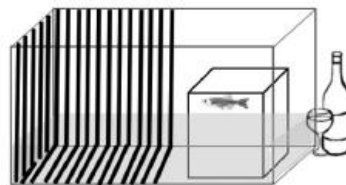
10 min

(b) CPP test protocol for young adult



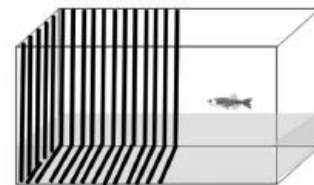
10 min

Day 1



30 min/each side

Day 2



10 min

Day 3

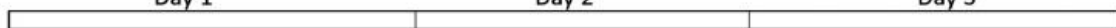


Figura 8. Diseño experimental. (A) Preferencia en alevines; (B) Preferencia en adultos. El día 1 considera la preferencia basal, el día 2 se administra la dosis de alcohol (0.0% - 0.5%) en el lado no preferido y el día 3 se evalúa la preferencia posterior al tratamiento. El registro conductual consideró 10 minutos. (Obtenida de Pinheiro-da-Silva et al, 2021).

El grupo experimental posee 3 subgrupos, cuya concentración de alcohol varió en dosis de: 0.0%; 0.25% y 0.50%, la exposición tuvo un tiempo de 2 horas y posteriormente se limpió con el agua del mismo estanque. Durante su crecimiento los peces fueron alimentados con una misma comida y en el día postfertilización - dpf- 10 los alevines fueron sometidos a una prueba de preferencia de lugar condicionado (Fig. 8), una fracción no fue sometida a esta evaluación y fueron trasladados a un tanque más amplio (de 3L a 8L) hasta el dpf 90, los peces de este grupo (ya siendo adultos) fueron sometidos a prueba de preferencia de lugar condicionado (Fig. 8).

Los resultados indicaron una fuerte relación entre la exposición a alcohol y el tiempo de permanencia en el lado no preferido en el grupo control, lo que indicaría que el alcohol tendría un efecto de refuerzo, situación que no se replicó en el grupo experimental, esto no era esperado, puesto que, se estimó que el grupo en cuestión tuviese tendencia a permanecer en el sector donde se administró alcohol.

La principal explicación sugerida por los investigadores se sustenta a partir de las dificultades cognitivas que experimentan los sujetos que han sido expuestos a alcohol durante etapas tempranas (síntoma característico del ARND: Trastorno del neurodesarrollo relacionado con el alcohol), así mismo, se observó que las respuestas de permanencia en sección blanco/negro no tiene equivalencia en estadios larvarios (10dpf) y adultos (90dpf), acorde con los investigadores, esto se origina por el circuito neuronal presenten en dichas fases; No obstante, se evidencia que, con la administración de alcohol durante la evaluación, se indujo una respuesta ansiosa principalmente por manifestación de freezing -fenómeno que homologan con la abstinencia-, reforzando así la hipótesis de que la exposición temprana al alcohol puede encontrarse vinculada con la propensión al consumo de sustancias.

En otra investigación, Oubraim y colaboradores en el año 2022, reportaron que la exposición temprana al alcohol en ratas Sprague-Dawley induce una mejoría en la actividad eléctrica de neuronas 5-HTérgicas en el núcleo dorsal de rafé (Fig. 9), esto permite suponer que la mejoría en la actividad eléctrica puede surgir como medida compensatoria ante la disminución en concentración de 5-HT, en adición, sus resultados sugieren el desarrollo de comportamientos homologables a la ansiedad en ratas adultas tras la exposición temprana al alcohol. Coincidentemente, Sliwowska y colaboradores en el año 2014, evidenciaron que la exposición temprana al alcohol tiene efectos a largo plazo sobre el sistema serotoninérgico en ratas Sprague-Dawley, induciendo alteraciones conductuales en la descendencia de sexo femenino. Resultados que también son reportados por Plaza y colaboradores (2019) e incorporan una diferencia en la respuesta conductual según el sexo de la descendencia.

¿El sexo de la especie, un predictor de FASD?

En el año 2007, Sayal y su equipo investigaron las diferencias de género en la salud mental infantil después de la exposición prenatal al alcohol y sus resultados evidencian que el género parece influir en el desarrollo de problemas infantiles, que se reportan mediante el cuestionario de fortalezas y dificultades -SDQ-, formándose así una relación perjudicial entre el alcohol y la descendencia femenina.

Al respecto Hellemans y colaboradores (2010), reportaron resultados disímiles en relación al sexo de las ratas, reportándose mayor predisposición a comportamientos ansiosos en ratas hembra luego de la exposición a alcohol, resultado que se evidencia por la mayor motilidad del grupo en cuestión durante las pruebas de open-field; no obstante, todas las ratas pertenecientes al grupo de exposición temprana al alcohol presentaron una mayor predisposición a comportamientos tipo ansioso/ depresivos, así mismo, reportan que las ratas macho presentan mayores tasas de comportamientos no afiliativos, efecto opuesto al descrito en ratas hembras. Coincidentemente, Plaza y colaboradores en el año 2019 evaluaron si la exposición a alcohol prenatal controlada promueve la persistencia de recuerdos aversivos – característica del TEPT-. Los investigadores evidenciaron que la exposición temprana al alcohol en hembras condujo a la persistencia de recuerdos aversivos, situación que no ocurre con los machos, resultado que se asocia con el desarrollo de comportamientos ansiosos y con un incremento en la ingesta de alcohol en hembras

Tal como se mencionó anteriormente, Hofmann y colaboradores, en el año 2005 reportaron diferencias de sexo en surgimiento de comportamientos ansiosos y/o depresivos, en ratas expuestas prenatalmente a alcohol tras la exposición al agonista del receptor 5-HT_{1a} (8-OH-DPAT), actuando ansiolíticamente principalmente en ratas de sexo femenino. Coincidentemente, Flannigan y colaboradores durante un estudio realizado durante el año 2023, informaron diferencias de género en una población canadiense diagnosticada con FASD. Aunque no encontraron diferencias significativas en el diagnóstico de FASD entre hombres y mujeres, observaron un mayor deterioro neurológico en hombres y tasas elevadas de anomalías endocrinas en mujeres. Además, las mujeres mostraron predisposición a trastornos del estado de ánimo y comportamiento ansioso, mientras que los hombres mostraron una mayor predisposición a TDAH y trastornos de comportamiento del clúster b.

En resumen, estas investigaciones refuerzan la idea de que la exposición al alcohol en etapas tempranas del desarrollo embrionario puede inducir alteraciones conductuales que están relacionadas con el sexo de la especie y que estas alteraciones parecen estar influenciadas por el sistema serotoninérgico.

Sistema Serotoninérgico y conductas alteradas por alcohol

En modelos animales se ha evidenciado que la exposición temprana al alcohol incrementa las respuestas ansiosas y agresivas (Osborn et al, 1998), en humanos se evidenció que los menores aquejados por FASD presentan desregulación en el ciclo sueño y vigilia, predisposición a depresión y ansiedad, inclusive se relaciona con TDAH (Rosenwasser, 2001; Pruett et al, 2013; Sliwowska et al, 2014).

Para que se originen estas anomalías, podemos sospechar que el alcohol tiene implicancias directas en receptores de 5-HT; al respecto, Georgieff junto con sus colaboradores (2018) corroboran la existencia de efectos tóxicos sobre este tipo de neuronas, al respecto Oubraim y colaboradores en el año 2022 evaluaron la exposición prenatal al etanol y sus implicancias en la configuración de fenotipos ansiosos en ratas Sprague-Dawley, por acción de alteraciones en sinapsis del núcleo dorsal de raqué -DRn- en ratas macho adultas.

Los investigadores reportan un incremento en la actividad neuronal en DRn (Fig. 9), evidenciando que la exposición temprana al alcohol incrementa la excitabilidad de las neuronas serotoninérgicas provenientes del DRn

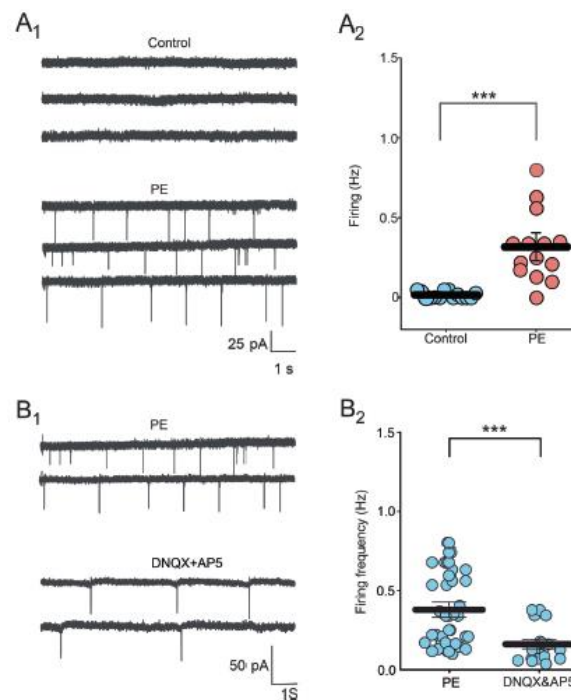


Figura 9: Exposición temprana a etanol y el incremento en la actividad espontánea de neuronas 5HTérgicas de DRn. (A1) registro de actividad sináptica en grupo control y exposición prenatal a alcohol -PE-; (A2) Resumen de la frecuencia de activación de neuronas 5-HTérgicas en control y PE; (B1) registro de actividad espontánea de neuronas 5-HTérgicas en el DRn en ratas PE en ausencia -trazo superior- y presencia -trazo inferior- de antagonista de AMPA y NMDA, DNQX y AP5; (B2) Resumen de frecuencia de activación espontánea de neuronas 5-HTérgicas en DRn de ratas PE en ausencia o presencia de antagonista de AMPA y NMDA, DNQX y AP5. (Obtenida de Oubraim et al, 2022)

Sin embargo, no se evidencia una alteración en las propiedades eléctricas de las neuronas 5-HTérgicas provenientes del DRn, evento que se produce por una potenciación en la sinapsis glutamatérgica inducida por la exposición prenatal al alcohol, estos resultados permiten formular una relación entre comportamientos tipo ansioso en ratas adultas FASD y la activación sináptica de neuronas 5-HTérgicas provenientes del DRn (Fig. 10).

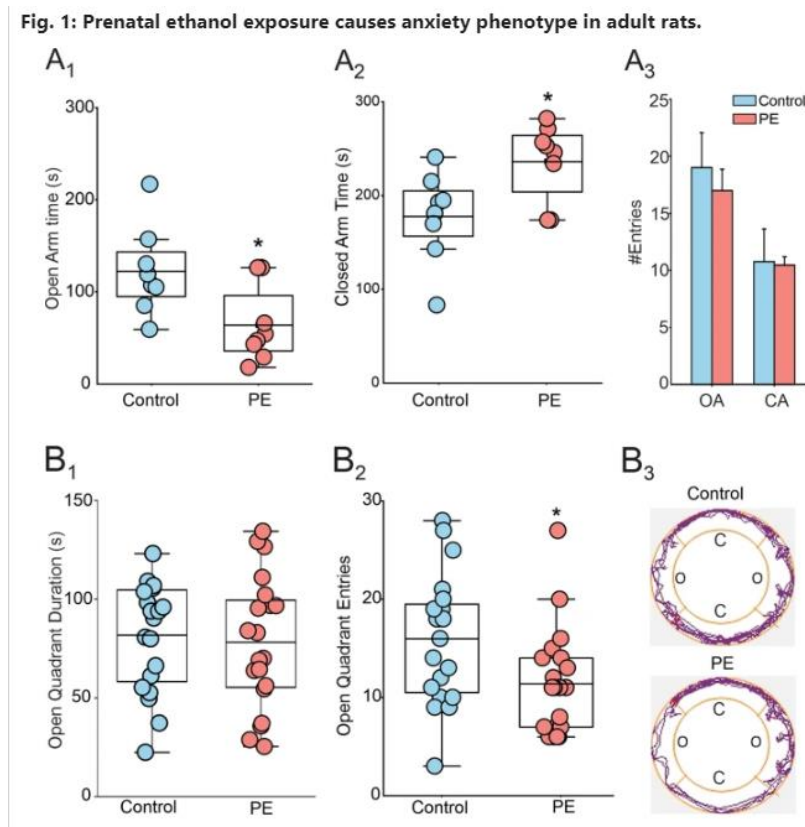


Figura 10: Exposición prenatal a alcohol y predisposición a fenotipo ansioso. Utilizando la prueba conductual “Laberinto de cruz elevado” se reportó (A1) menos tiempo de permanencia en brazos abiertos en grupo PE y (A2) mayor tiempo de permanencia en brazos cerrados en grupo PE; (A3) gráfico resumen de entradas en grupos control y PE. (B) laberinto en cero elevado, (B1) duración de estadía en cuadrante abierto en Control y PE; (B2) El grupo PE presentó menos ingresos a cuadrantes abiertos; (B3) gráfico de seguimiento para grupo control y grupo PE. (Obtenida de Oubraim et al, 2021)

Se estableció que FASD contempla dominios cognitivos y/o adaptativo (Novick & Reynolds, 2021), es decir, supone una necesidad continua de adaptación en pro de mejorar la forma de socialización y comunicación por parte de quien padece este trastorno (Crocker et al, 2009). En este sentido, la ingesta de alcohol durante el embarazo supone al embrión la obligación de adaptarse continuamente a un medio exigente (Jones, 2011; Novick & Reynolds, 2021), razón por la cual podría existir predisposición a alteraciones conductuales.

DISCUSION

Los hallazgos presentados en este escrito permitirían validar la hipótesis de esta investigación, puesto que, la exposición a alcohol en estadios prenatales, induce desregulaciones en el sistema serotoninérgico embrionario y promueve la mala adaptación conductual que se observa en FASD; sin embargo, la escasa información sobre esta triada puede ser resultado de una compleja interacción entre el alcohol y el organismo, suponiendo así, que los efectos del alcohol no pueden ser entendidos a partir de un <<sistema blanco>> como se considera al sistema serotoninérgico en este escrito, vale decir, que las implicancias que el alcohol tiene sobre el organismo deben ser consideradas en su totalidad. No obstante, las investigaciones donde evalúan el efecto del alcohol sobre el sistema serotoninérgico son estudios realizados en forma rigurosa, puesto que, cumplen con los criterios de calidad establecidos en la herramienta COCHRANE y por consecuencia, la hipótesis de esta investigación tendría sustento válido.

Los resultados de las 17 investigaciones recabadas permiten evidenciar que los efectos del alcohol sobre el sistema 5-HTérgico embrionario durante estadios tempranos de gestación (concepción, primer y/o segundo trimestre de gestación), inducen una disminución en la población neuronal serotoninérgica y, consecuentemente, anomalías neuroanatómicas (malformación: tamaño reducido en comparación con grupos control), acompañado, además, de alteraciones morfogénicas. Chastain en el año 2006, argumentó que los efectos del alcohol se encuentran nutrido por una interacción e interdependencia de sistemas neuronales, es decir, las anomalías inducidas en el sistema 5-HTérgico produce a su vez alteraciones en otros sistemas de neurotransmisión, situación que también es expuesta por LeMarquand y colaboradores en 1994, quienes también proponen que el sistema serotoninérgico regula la ingesta de alcohol, evidenciándose así una relación funcional entre el sistema 5-HTérgico y el alcohol, vale decir, que la ingesta de alcohol se encontraría regulada por 5-HT y a su vez, los efectos del alcohol disminuyen el funcionamiento neuronal del mismo NT. Este punto es crucial, puesto que las mujeres que desconocen su embarazo pueden encontrarse expuestas al consumo social y/o problemático de alcohol, esto disminuiría el triptófano materno dispuesto a formar parte del sistema: placenta/embrión y promover un desarrollo óptimo en la descendencia. En este sentido, dos revisiones realizadas por: Flak y colaboradores (2014) y Esper & Furtado (2014), reportan que una relación directamente proporcional entre el consumo de alcohol materno y las alteraciones en el desarrollo de su descendencia; sin embargo, no consideran el tiempo de exposición al alcohol durante el periodo gestacional, considerándose esta como una variable de interés.

Tiempo de exposición a alcohol y anomalías en el desarrollo embrionario

Las investigaciones que nutren esta revisión sistemática se enmarcan en modelos continuos de exposición a alcohol, razón que podría explicar el efecto del alcohol sobre la descendencia, es interesante, por tanto, cuestionarnos si una disminución en el tiempo de exposición o la exposición a un solo evento poseen implicancias similares, lamentablemente no se logra encontrar escritos que aborden los efectos de una sola exposición temprana al alcohol; No obstante, Popova y colaboradores en el año 2017, evidenciaron que una de cada 23 mujeres embarazadas y que presentan ingesta elevada de alcohol tendrá descendencia FASD. Esto evidencia que no toda la descendencia expuesta a alcohol puede ser afectada por FASD, acorde con los investigadores, esto se debe a múltiples factores que pueden influir en la vulnerabilidad del alcohol en el embrión, situación que es dispar a los resultados recientemente presentados, puesto que, toda la población expuesta a alcohol en estadios embrionarios presentó anomalías morfológicas y funcionales.

Exposición a alcohol y receptores serotoninérgicos

La relación entre la exposición prenatal al alcohol y los receptores serotoninérgicos constituye un aspecto esencial en la comprensión de los efectos del alcohol en el desarrollo embrionario. Diversas investigaciones han explorado cómo esta exposición afecta específicamente a los receptores 5-HT en el sistema serotoninérgico.

En estudios previos, se ha observado que la exposición al alcohol, incluso en concentraciones bajas y moderadas, puede potenciar o estimular la función de receptores serotoninérgicos específicos, como el receptor 5-HT₃. Eckardt y colaboradores en el año 1998, Guerri en el año 2000, y León y colaboradores en el año 2023 han señalado la posible relación entre la ingesta de alcohol y la estimulación de la función del receptor 5-HT₃. Otro aspecto relevante es la investigación realizada por Lovinger y Zhou (1994), quienes examinaron los efectos del alcohol en las corrientes iónicas de los receptores 5-HT₃RA. Sus resultados sugieren que este receptor presenta sensibilidad al alcohol, lo cual refuerza la idea de que los efectos del alcohol están vinculados a interacciones específicas con receptores serotoninérgicos.

La literatura también destaca el papel del receptor 5-HT_{1a} en la exposición al alcohol. Varios estudios (Tajuddin & Druse, 1988; Fulginiti et al., 1992; Eriksen & Druse, 2000; entre otros) han asociado la exposición al alcohol con alteraciones en el desarrollo embrionario, específicamente en relación con el receptor 5-HT_{1a}, esta asociación indica una compleja interacción entre el alcohol y los sistemas de neurotransmisión, lo que podría tener implicaciones significativas en el desarrollo y la regulación de la ingesta de alcohol. Acorde con la investigación desarrollada en el año 2016 por Morton & Valenzuela, la

exposición a alcohol reduce la modulación de la transmisión sináptica glutamatérgica por parte de los receptores 5-HT_{1a} en la región CA3 del hipocampo, para ello, emplearon ratas Sprague Dawley preñadas. El grupo experimental fue expuesto a vapor de alcohol durante 4hrs/día entre el día postnatal 2 y 12 - homologable al tercer trimestre de embarazo en humanos-, posteriormente, entre P13 y P15 se realizaron las investigaciones. Sus resultados evidenciaron que el grupo experimental presentó una disminución significativa en la señalización de 5-HT en CA3, a su vez, en el grupo control bloquearon los receptores de 5-HT_{1a} empleando el antagonista WAY100635 y obtuvieron resultados similares al grupo expuesto a alcohol, esta alteración suele estar asociada a fenotipos ansiosos.

En otra investigación Vinkers y colaboradores en el año 2010, bloquearon el receptor 5-HT_{1a} durante estadios gestacionales (Po – P21), en su investigación emplearon tres grupos de ratones: knockout para el receptor 5-HT_{1a} (1AKO), bloqueador WAY100635 y WT. Tras esto, realizaron pruebas conductuales: Vocalizaciones ultrasónicas -USV Test- desde P7 hasta P21, laberinto de cruz elevado y luego, en la decimosegunda semana de vida se aplicó la prueba Open Field. Sus resultados evidenciaron que 1AKO y WAY100635 presentaron un aumento en la cantidad de vocalización, una disminución en las entradas a los brazos abiertos y una disminución en las entradas y tiempo de permanencia en el centro del open field, además evidenciaron una disminución en la distancia recorrida en ambos grupos; por tanto, los investigadores proponen que la modificación sobre el sistema serotoninérgico en estadios tempranos tendría una directa relación con la manifestación de fenotipos ansiosos en adultos.

Las investigaciones desarrolladas por Hoffmann y colaboradores (2005, 2007) también han contribuido a la comprensión de los efectos del alcohol en otros subtipos de receptores serotoninérgicos, como el 5-HT_{2a}, 2b y 2c. Sus investigaciones sugieren diferencias en la exposición a estos receptores según el sexo de la especie, lo que destaca la necesidad de considerar variables como el género al evaluar los efectos del alcohol.

Es crucial destacar que, si bien algunas investigaciones apuntan a una potenciación de la función de ciertos receptores serotoninérgicos con la exposición al alcohol, los resultados deben interpretarse en el contexto de la complejidad del sistema serotoninérgico y su interacción con otras variables. Además, se requiere más investigación para comprender completamente los mecanismos subyacentes y las implicaciones de estas interacciones en el desarrollo embrionario y los resultados a largo plazo.

Efectos de alcohol a largo plazo en conductas mediadas por sistema serotoninérgico

Como se ha mencionado anteriormente, el alcohol es un depresor del sistema nervioso central (Ahumada-Cortez et al, 2017), algunos de sus efectos contemplan anomalías en conducta y cognición debido a alteraciones que afectan los lóbulos temporales, frontales, sistema límbico y cerebelo (Arias, 2005; Cristóvão-calado et al, 2015).

Pohorecky en el año 1977, planteó que la ingesta de alcohol posee un efecto bifásico, puesto que, transita de estimulación a sedación; sin embargo, la estimulación generada por el consumo de alcohol no es más que la inhibición de los mecanismos inhibitorios intrínsecos del cerebro (Kamenetzky & Mustaca, 2006). Tal efecto genera un incremento en respuestas impulsivas (Jones et al, 2017), aumento en conductas de riesgo (Torcaso et al, 2017), incremento en conductas agresivas (Steele et al, 1985; Arias, 2005) y predisposición a comportamientos ansiosos y/o depresivos (Vetreno et al, 2015; Montesinos et al, 2016, Plaza et al, 2019).

Acorde con Stein & Stahl (2000), existen al menos tres modelos teóricos que consideran la relación entre la ansiedad y el sistema serotoninérgico, la primera conocida como See-Saw model que considera un continuo: ansiedad/depresión caracterizada por un incremento o decremento en la tasa de liberación de 5-HT. El segundo modelo propone una relación neuroanatómica que considera la existencia de dos vías neuronales que explicarían el surgimiento de la ansiedad, la primera es una vía ascendente excitatoria - núcleo rafé, amígdala y corteza prefrontal- caracterizada por una hiperactividad de 5-HT y cuyo efecto es ansiógeno y la segunda es una vía inhibitoria -núcleo dorsal de rafé hacia sustancia periacueductal- caracterizada por una hipoactividad de 5-HT cuyo efecto es ansiolítico (Cedillo, 2017). Finalmente, el último modelo considera la manifestación del trastorno obsesivo compulsivo regulado por 5-HT.

En relación con los comportamientos ansiosos/depresivos, pareciera existir una alta comorbilidad con los trastornos originados por el consumo de alcohol (Brinkman et al, 2019; Bloch et al, 2020), al respecto, Xu y colaboradores en el año 2022 investigaron la relación entre la exposición al alcohol y el desarrollo de comportamientos similares a ansiedad y depresión, mediante la activación de ferroptosis. Su investigación se realizó mediante ratones C57BL/6 (8-9 semanas de edad) que fueron agrupados de manera aleatoria en grupo control y experimental, una vez categorizados, implementaron un protocolo de exposición intermitente a alcohol, además realizaron múltiples evaluaciones conductuales que les permitieron reportar que la ingesta prolongada de alcohol induce cambios en el SNC y que serían homologables a comportamientos ansiosos y/o depresivos. Así mismo, identificaron que el grupo experimental presentó un incremento del hierro hipotalámico y en corteza prefrontal, lo que sugiere una relación entre ferroptosis y ansiedad/depresión inducida por exposición a alcohol.

Concordante con los resultados recientemente presentados, se han realizado múltiples investigaciones que proponen al receptor 5-HT_{1a} como el principal responsable para la expresión de sintomatología ansiosa (Akimova et al, 2009, Maron et al 2012). En humanos se ha estudiado mediante resonancias magnéticas/PET el efecto de 5-HT_{1a} en personas aquejadas por ansiedad social, la investigación realizada por Lanzenberger y colaboradores el año 2007, evidencia una relación causal entre la ansiedad social y la neurotransmisión serotoninérgica, puesto que, la unión del NT al receptor se encuentra disminuida en pacientes con esta patología. Los investigadores realizaron un análisis comparativo entre grupo control y experimental, evidenciando así, una actividad mermada del receptor serotoninérgico en la ínsula, amígdala, cíngulo anterior y núcleos de rafe.

Skorka y colaboradores en el año 2022 abordan las dificultades que experimentan jóvenes con diagnóstico FASD en relación con experiencias vividas, para ello realizan entrevistas semiestructuradas y evidenciaron que la ansiedad que experimentan los entrevistados suele mermar su independencia y confianza, produciendo que tengan la necesidad de ser apoyados por sus cuidadores o en contraposición, suelen aislarse socialmente (Salmon & Buetow, 2018), comportamiento similar al reportado por Buske & Gerlai en el año 2011 y Pinheiro-da-Silva y colaboradores en el año 2021.

Los antecedentes expuestos en este apartado evidencian que FASD tiene una continuidad evolutiva, es decir, considera la gestación hasta estadios de desarrollo ulteriores, coincidentemente las alteraciones comportamentales descritas luego de la exposición a alcohol se encuentran reguladas por el sistema serotoninérgico. Interesantemente, los antecedentes reportados ratifican una eventual relación entre el sexo y la predisposición a presentar un tipo de alteración conductual -sea ansioso en hembras o depresivo en machos-, esto evidencia que el sexo es una variable que debe de considerarse para evaluar los efectos FASD, es plausible, por tanto, suponer la existencia de la siguiente relación causal:

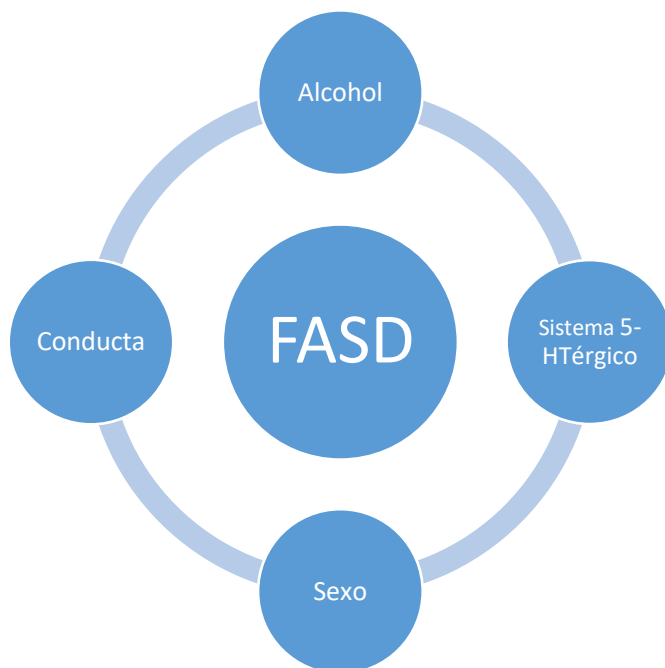


Figura 11: Propuesta teórica para comprender FASD desde un modelo integrativo. Elaboración propia.

La imagen anterior podría ser un esquema simple para comenzar a comprender conceptualmente FASD al momento de formular una investigación, esto podría promover el desarrollo de conocimiento enmarcado en un modelo común de variables que son claves para el surgimiento de FASD. Explicándose desde la exposición temprana al alcohol, el surgimiento de alteraciones en el sistema serotoninérgico que varían según el sexo de la especie y cómo este proceso, se traduce en el fenotipo conductual de FASD.

CONCLUSIONES

Como hemos demostrado a lo largo de esta investigación, los estudios relacionados con la interacción entre el alcohol, la serotonina y el Trastorno del Espectro Alcohólico Fetal (FASD) han revelado una serie de eventos adversos a nivel bioquímico, genético y, en última instancia, de comportamiento, que conducen al diagnóstico de FASD.

Sin embargo, es importante destacar que el FASD podría estar infradiagnosticado en la población. Por lo tanto, es imperativo desarrollar herramientas y métodos que permitan un diagnóstico más preciso y una intervención oportuna. Como hemos subrayado en este trabajo, los efectos perjudiciales del alcohol en la gestación perduran hasta la edad adulta y, en muchos casos, son irreversibles. No obstante, algunas investigaciones sugieren que el uso de agonistas serotoninérgicos durante la gestación podría mitigar el daño causado por la exposición al alcohol. Además de ello, el uso de la placenta permitiría identificar biomarcadores que faciliten el diagnóstico de FASD. Esto abre un nuevo ámbito de investigación que busca atenuar los efectos del alcohol y ampliar el repertorio de intervenciones profesionales, mejorando así los tratamientos disponibles para las personas diagnosticadas con FASD.

Una de las limitaciones de este estudio radica en la escasez de información sobre la tríada "alcohol-serotonina-FASD". A pesar de ello, los resultados obtenidos parecen sólidos y prometedores. Además, otras limitaciones inherentes a las investigaciones utilizadas incluyen la falta de consideración del tiempo de exposición al alcohol durante el periodo gestacional y la ausencia de análisis de género en las muestras estudiadas. Corregir estas limitaciones puede contribuir a un conocimiento más profundo y refinado de la interacción entre estos factores y, posiblemente, fomentar el desarrollo de políticas públicas en salud que protejan a la descendencia y salvaguarden la salud de las mujeres embarazadas.

Por último, es importante destacar que aún quedan áreas sin explorar en cuanto a los efectos perjudiciales del alcohol en el sistema serotoninérgico durante la gestación y su relación con el desarrollo de diversas patologías del neurodesarrollo. Estas áreas representan oportunidades valiosas para futuras investigaciones y descubrimientos.

Otra información

Esta revisión sistemática no se encuentra registrada, así mismo, se declara que el protocolo empleado para su elaboración corresponde a: <<Declaración PRISMA 2020>> obtenida de la página web de dicha entidad.

Esta investigación sistemática no cuenta con apoyo financiero ni patrocinio.

No existe conflicto de interés en esta investigación.

Bibliografía

1. Abela, A. R., Browne, C. J., Sargin, D., Prevot, T. D., Ji, X. D., Li, Z., Lambe, E. K., & Fletcher, P. J. (2020). "Median raphe serotonin neurons promote anxiety-like behavior via inputs to the dorsal hippocampus." ("Optogenetic activation of serotonergic neurons enhances anxiety-like ...") *Neuropharmacology*, 168, 107985.
2. Abrahao, K. P., Salinas, A. G., & Lovinger, D. M. (2017). *Alcohol and the Brain: Neuronal Molecular Targets, Synapses, and Circuits*. *Neuron*, 96(6), 1223–1238.
3. Ahumada-Cortez, J. G., Gámez-Medina, M. E., & Valdez-Montero, C. (2017). EL CONSUMO DE ALCOHOL COMO PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA. *Ra Ximhai*, 13(2),13-24
4. Akimova, E., Lanzenberger, R., & Kasper, S. (2009). The serotonin-1A receptor in anxiety disorders. *Biological psychiatry*, 66(7), 627–635.
5. Arias, R. (2005). Reacciones fisiológicas y neuroquímicas del alcoholismo. *Diversitas: Perspectivas en Psicología*, 1(2). 138-147.
6. Aros, S. (2008). Exposición fetal a alcohol. *Rev. Chilena de pediatría* 79(1). 46-50.
7. Arranz, B., San Molina, L., González, JM. (1999). Marcadores serotoninérgicos de la dependencia del alcohol. *Trastornos adictivos: Órgano oficial de la sociedad española de Toxicomanías*, 1(3). 173-182.
8. Avaria, M., Mills, J., Kleinsteuber, K., Aros, S., Conley, M. R., Cox, C., Klebanoff, M., Cassorla, F. (2004). Peripheral nerve conduction abnormalities in children exposed to alcohol in utero. *The Journal of Pediatrics*, 144(3), 338–343.
9. Backman, C., & Granholm, A.-C. (1992). *Effects of ethanol on development of dorsal raphe transplants in oculo: A morphological and electrophysiological study*. *The Journal of Comparative Neurology*, 320(1), 136–144.
10. Bacqué-Cazenave, J., Bharatiya, R., Barrière, G., Delbecque, J. P., Bouguiyou, N., Di Giovanni, G., Cattaert, D., & De Deurwaerdère, P. (2020). Serotonin in Animal Cognition and Behavior. *International journal of molecular sciences*, 21(5), 1649.
11. Baker, J. J., & Stoler, J. M. (2019). Recent developments in fetal alcohol spectrum disorder. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, 1.
12. Barker, D. J., & Thornburg, K. L. (2013). Placental programming of chronic diseases, cancer and lifespan: a review. *Placenta*, 34(10), 841–845.
13. Barnes, D. E., & Walker, D. W. (1981). Prenatal ethanol exposure permanently reduces the number of pyramidal neurons in rat hippocampus. *Brain research*, 227(3), 333–340
14. Berger, M., Gray, J. A., & Roth, B. L. (2009). The Expanded Biology of Serotonin. *Annual Review of Medicine*, 60(1), 355–366.

15. Bilbo, S. D., Block, C. L., Bolton, J. L., Hanamsagar, R., & Tran, P. K. (2018). Beyond infection - Maternal immune activation by environmental factors, microglial development, and relevance for autism spectrum disorders. *Experimental neurology*, 299(Pt A), 241–251.
16. Bloch, S., Rinker, J. A., Marcus, M. M., & Mulholland, P. J. (2020). Absence of effects of intermittent access to alcohol on negative affective and anxiety-like behaviors in male and female C57BL/6J mice. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)*, 88, 91–99.
17. Bonnin, A., & Levitt, P. (2011). Fetal, maternal, and placental sources of serotonin and new implications for developmental programming of the brain. *Neuroscience*, 197, 1–7.
18. Bonnin, A., Goeden, N., Chen, K., Wilson, M. L., King, J., Shih, J. C., ... Levitt, P. (2011). A transient placental source of serotonin for the fetal forebrain. *Nature*, 472(7343), 347–350.
19. Borrego, O. (1993). Función serotoninérgica y dimensiones de la personalidad [Tesis doctoral]. Universidad Complutense de Madrid.
20. Breisch, S. T., Zemlan, F. P., & Hoebel, B. G. (1976). Hyperphagia and obesity following serotonin depletion by intraventricular p-chlorophenylalanine. *Science (New York, N.Y.)*, 192(4237), 382–385.
21. Brinkman, T. M., Lown, E. A., Li, C., Tønning Olsson, I., Marchak, J. G., Stuber, M. L., Vuotto, S., Srivastava, D., Nathan, P. C., Leisenring, W. M., Armstrong, G. T., Robison, L. L., & Krull, K. R. (2019). Alcohol consumption behaviors and neurocognitive dysfunction and emotional distress in adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Addiction (Abingdon, England)*, 114(2), 226–235.
22. Buske, C., Gerlai, R. (2011). Early embryonic ethanol exposure impairs shoaling and the dopaminergic and serotonergic systems in adult zebrafish. *Neurotoxicology and teratology*, 33(6), 698-707.
23. Carhart-Harris, R. L., & Nutt, D. J. (2017). Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 31(9), 1091–1120.
24. Cedillo, B. (2017). Generalidades de la Neurobiología de la ansiedad. *Revista Electrónica de Psicología Iztacala*, 20(1), 239-251
25. Chastain, G. (2006). Alcohol, Neurotransmitter Systems, and Behavior. *The Journal of General Psychology*, 133(4), 329–335.
26. Chvilicek, M. M., Titos, I., & Rothenfluh, A. (2020). The Neurotransmitters Involved in *Drosophila* Alcohol-Induced Behaviors. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 14, 607700.
27. Cisneros Domínguez, G., & Bosch Núñez, A. I. (2014). Alcohol, tabaco y malformaciones congénitas labioalveolopalatinas. *MEDISAN*, 18(9), 1329-1333.
28. Clarke, M. E., & Gibbard, W. B. (2003). Overview of fetal alcohol spectrum disorders for mental health professionals. *The Canadian child and adolescent psychiatry review = La revue canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*, 12(3), 57–63.

29. Clement, Y., & Chapouthier, G. (1998). Biological bases of anxiety. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 22(5), 623–633.
30. Coles, C. D., Platzman, K. A., Raskind-Hood, C. L., Brown, R. T., Falek, A., & Smith, I. E. (1997). A Comparison of Children Affected by Prenatal Alcohol Exposure and Attention Deficit, Hyperactivity Disorder. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 21(1), 150–161.
31. Coriale, G., Fiorentino, D., Di Lauro, F., Marchitelli, R., Scalese, B., Fiore, M., Maviglia, M., Ceccanti, M. (2013). Fetal Alcohol Spectrum Disorder (FASD): profilo neuro-comportamentale, diagnosi differenziale e indicazioni per il trattamento. *Rivista di psichiatria*, 48(5), 359-369.
32. Coté, F.; Fligny, C.; Bayard, E.; Launay, J.-M.; Gershon, M. D.; Mallet, J.; Vodjdani, G. (2007). Maternal serotonin is crucial for murine embryonic development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(1), 329–334. doi:10.1073/pnas.0606722104
33. Cristóvão-Calado, J., Broche-Pérez, Y., Rodríguez-Méndez, L. (2015). Efectos nocivos del consumo prolongado de alcohol sobre el sistema nervioso central. *Archivos de neurociencias*, 20(1).
34. Crocker, N., Vaurio, L., Riley, E. P., & Mattson, S. N. (2009). Comparison of adaptive behavior in children with heavy prenatal alcohol exposure or attention-deficit/hyperactivity disorder. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 33(11), 2015–2023.
35. Cruzblanca, H., Lupercio, P., Collas, J., Castro, E. (2016). Neurobiología de la depresión mayor y de su tratamiento farmacológico. *Salud mental*, 39(1), 47-58
36. Daly, E., Tricklebank, M., Wichers, R. (2019). Neurodevelopmental roles and the serotonin hypothesis of autism spectrum disorder. En Ticklebank & Daly. *The Serotonin system: History, Neuropharmacology, and pathology*. 23-44.
37. Day, N. L., Helsel, A., Sonon, K., & Goldschmidt, L. (2013). *The Association Between Prenatal Alcohol Exposure and Behavior at 22 Years of Age*. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 37(7), 1171–1178.
38. Dayan, P., & Huys, Q. J. (2009). Serotonin in affective control. *Annual review of neuroscience*, 32, 95–126.
39. Deakin, J. (2013). *The origins of “5-HT and mechanisms of defence” by Deakin and Graeff: A personal perspective*. *Journal of Psychopharmacology*, 27(12), 1084–1089.
40. Devaud L. L. (2001). Ethanol dependence has limited effects on GABA or glutamate transporters in rat brain. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 25(4), 606–611.
41. Díaz-Soto, M., Calderín-Miranda, J. (2020). Síndrome de abstinencia alcohólica: Resultado del estrés oxidativo y desequilibrio neuronal. Estado del arte. *Revista Biomédica*, 31(1). 95-107.
42. Druse, M., Tajuddin, N. F., Gillespie, R. A., & Le, P. (2005). *Signaling pathways involved with serotonin_{1A} agonist-mediated neuroprotection against ethanol-induced apoptosis of fetal rhombencephalic neurons*. *Developmental Brain Research*, 159(1), 18–28.

43. Eckardt, M. J., File, S. E., Gessa, G. L., Grant, K. A., Guerri, C., Hoffman, P. L., ... Tabakoff, B. (1998). *Effects of Moderate Alcohol Consumption on the Central Nervous System**. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 22(5), 998–1040.
44. Eriksen, J. L., Gillespie, R. A., & Druse, M. J. (2000). *Effects of in utero ethanol exposure and maternal treatment with a 5-HT_{1A} agonist on S100B-containing glial cells*. *Developmental Brain Research*, 121(2), 133–143.
45. Esmaeili, B., & Grace, A. A. (2013). *Afferent Drive of Medial Prefrontal Cortex by Hippocampus and Amygdala is Altered in MAM-Treated Rats: Evidence for Interneuron Dysfunction*. *Neuropsychopharmacology*, 38(10), 1871–1880.
46. Esper, L. H., & Furtado, E. F. (2014). *Identifying maternal risk factors associated with Fetal Alcohol Spectrum Disorders: a systematic review*. *European child & adolescent psychiatry*, 23(10), 877–889.
47. Flak, A. L., Su, S., Bertrand, J., Denny, C. H., Kesmodel, U. S., & Cogswell, M. E. (2014). *The association of mild, moderate, and binge prenatal alcohol exposure and child neuropsychological outcomes: a meta-analysis*. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 38(1), 214–226.
48. Flannigan, K., Poole, N., Cook, J., Unsworth, K. (2023). *Sex-related differences among individuals assessed for fetal spectrum disorder in Canada*. *Alcohol clinical & experimental research*, 47(3), 613-623.
49. Fulginiti, S., Vigliecca, N. S., & Minetti, S. A. (1992). *Acute ethanol intoxication during pregnancy: Postnatal effects on the behavioral response to serotonin agents*. *Alcohol*, 9(6), 523–527.
50. Garro, A. J., McBeth, D. L., Lima, V., & Lieber, C. S. (1991). *Ethanol Consumption Inhibits Fetal DNA Methylation in Mice: Implications for the Fetal Alcohol Syndrome*. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 15(3), 395–398.
51. Georgieff, M. K., Tran, P. V., & Carlson, E. S. (2018). *Atypical fetal development: Fetal alcohol syndrome, nutritional deprivation, teratogens, and risk for neurodevelopmental disorders and psychopathology*. *Development and psychopathology*, 30(3), 1063–1086.
52. Gimeno, C., Dorado, M. L., Roncero, C., Szerman, N., Vega, P., Balanzá-Martínez, V., & Alvarez, F. J. (2017). *Treatment of Comorbid Alcohol Dependence and Anxiety Disorder: Review of the Scientific Evidence and Recommendations for Treatment*. *Frontiers in psychiatry*, 8, 173.
53. Glass, L., Ware, A. L., Crocker, N., Dewese, B. N., Coles, C. D., ... Mattson, S. N. (2013). *Neuropsychological deficits associated with heavy prenatal alcohol exposure are not exacerbated by ADHD*. *Neuropsychology*, 27(6), 713–724.
54. Gleason, G., Liu, B., Bruening, S., Zupan, B., Auerbach, A., Mark, W., Oh, J. E., Gal-Toth, J., Lee, F., & Toth, M. (2010). *The serotonin_{1A} receptor gene as a genetic and prenatal maternal environmental factor in anxiety*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(16), 7592–7597.

55. Guadilla, M., & Gaviria, M. (2013). La serotonina en la neurobiología de la conducta agresiva. *Revista De Neuro-Psiquiatría*, 59(3), 155-174.
56. Guerri, C. (2000). *Cómo actúa el alcohol en nuestro cerebro*. *Trastornos Adictivos*, 2(1), 14-25.
57. Guthertz, O. R., Deysenroth, M., Li, Q., Hao, K., Jacobson, J. L., Chen, J., Jacobson, S. W., & Carter, R. C. (2022). Potential roles of imprinted genes in the teratogenic effects of alcohol on the placenta, somatic growth, and the developing brain. *Experimental neurology*, 347, 113919. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113919>
58. Gutiérrez, C. (2019). Estudio comparativo de la prevalencia del consumo de alcohol durante el embarazo y posterior desarrollo de trastornos del espectro alcohólico fetal en nuestro país frente al resto del mundo. [Tesis de grado]. *Universidad de Valladolid*.
59. Halder, D., Park, J. H., Choi, M. R., Chai, J. C., Lee, Y. S., Mandal, C., ... Chai, Y. G. (2013). Chronic ethanol exposure increases goosecoid (GSC) expression in human embryonic carcinoma cell differentiation. *Journal of Applied Toxicology*, 34(1), 66–75.
60. Hamilton, D. A., Barto, D., Rodriguez, C. I., Magcalas, C. M., Fink, B. C., Rice, J. P., Bird, C. W., Davies, S., & Savage, D. D. (2014). Effects of moderate prenatal ethanol exposure and age on social behavior, spatial response perseveration errors and motor behavior. *Behavioural brain research*, 269, 44–54.
61. Hammoud, N., & Jimenez-Shahed, J. (2019). Chronic Neurologic Effects of Alcohol. *Clinics in Liver Disease*, 23(1), 141–155. doi:10.1016/j.cld.2018.09.010
62. Hanswijk, S. I., Spoelder, M., Shan, L., Verheij, M. M. M., Muilwijk, O. G., Li, W., ... Homberg, J. R. (2020). Gestational Factors throughout Fetal Neurodevelopment: The Serotonin Link. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16), 5850.
63. Haydon, P. G., McCobb, D. P., & Kater, S. B. (1984). Serotonin selectively inhibits growth cone motility and synaptogenesis of specific identified neurons. *Science (New York, N.Y.)*, 226(4674), 561–564.
64. Hellemans, K. G., Sliwowska, J. H., Verma, P., & Weinberg, J. (2010). Prenatal alcohol exposure: fetal programming and later life vulnerability to stress, depression and anxiety disorders. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 34(6), 791–807.
65. Hellemans, K. G., Verma, P., Yoon, E., Yu, W. K., Young, A. H., & Weinberg, J. (2010). Prenatal alcohol exposure and chronic mild stress differentially alter depressive- and anxiety-like behaviors in male and female offspring. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 34(4), 633–645.
66. Hernández, J. (1994). La serotonina como factor neurotrófico en el cerebro fetal: unión, captura y liberación en conos de crecimiento axónico. Recuperado de: https://www.anmm.org.mx/bgmm/1864_2007/1994-130-4-246-252.pdf

67. Hofmann, C. E., Ellis, L., Yu, W. K., & Weinberg, J. (2007). Hypothalamic-pituitary-adrenal responses to 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A/C} agonists are differentially altered in female and male rats prenatally exposed to ethanol. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 31(2), 345–355.
68. Hofmann, C. E., Patyk, I. A., & Weinberg, J. (2005). Prenatal ethanol exposure: sex differences in anxiety and anxiolytic response to a 5-HT_{1A} agonist. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 82(3), 549–558.
69. Hoyer, D., Clarke, D. E., Fozard, J. R., Hartig, P. R., Martin, G. R., Mylecharane, E. J., Saxena, P. R., & Humphrey, P. P. (1994). International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacological reviews*, 46(2), 157–203.
70. Ivgy-May, N., Tamir, H., Gershon, M. (1994). Synaptic properties of Serotonergic Growth Cones in Developing Rat Brain. *The Journal of Neuroscience*, 14(3). 1011-1029.
71. Jacobs, B. L., & Azmitia, E. C. (1992). Structure and function of the brain serotonin system. *Physiological Reviews*, 72(1), 165–229.
72. Jensen, T. K., Hjollund, N. H. I., Henriksen, T. B., Scheike, T., Kolstad, H., Giwercman, A., ... Olsen, J. (1998). Does moderate alcohol consumption affect fertility? Follow up study among couples planning first pregnancy. *BMJ*, 317(7157), 505–510.
73. Jones, K. L. (2011). The effects of alcohol on fetal development. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*, 93(1), 3–11.
74. Jones, S. A., Steele, J. S., & Nagel, B. J. (2017). Binge drinking and family history of alcoholism are associated with an altered developmental trajectory of impulsive choice across adolescence. *Addiction*, 112(7), 1184–1192.
75. Kambeitz, C., Klug, M. G., Greenmyer, J., Popova, S., & Burd, L. (2019). Association of adverse childhood experiences and neurodevelopmental disorders in people with fetal alcohol spectrum disorders (FASD) and non-FASD controls. *BMC pediatrics*, 19(1), 498.
76. Kamenetzky, G., Mustaca, A. (2006). Alcoholismo y Ansiedad. *International journal of psychology and psychology therapy*. 6(3). 343-364.
77. Kanova, M., & Kohout, P. (2021). Serotonin—Its Synthesis and Roles in the Healthy and the Critically Ill. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4837. doi:10.3390/ijms22094837
78. Karahoda, R., Abad, C., Horackova, H., Kastner, P., Zaugg, J., Cerveny, L., Kucera, R., Albrecht, C., & Staud, F. (2020). Dynamics of Tryptophan Metabolic Pathways in Human Placenta and Placental-Derived Cells: Effect of Gestation Age and Trophoblast Differentiation. *Frontiers in cell and developmental biology*, 8, 574034.
79. Karahoda, R., Horackova, H., Kastner, P., Matthios, A., Cerveny, L., Kucera, R., Kacerovsky, M., Duintjer Tebbens, J., Bonnin, A., Abad, C., & Staud, F. (2020). Serotonin homeostasis in the materno-foetal interface at term: Role of transporters (SERT/SLC6A4 and OCT3/SLC22A3) and

- monoamine oxidase A (MAO-A) in uptake and degradation of serotonin by human and rat term placenta. *Acta physiologica (Oxford, England)*, 229(4), e13478.
80. Kesmodel, U. S., Nygaard, S. S., Mortensen, E. L., Bertrand, J., Denny, C. H., Glidewell, A., & Astley Hemingway, S. (2019). Are low to moderate average alcohol consumption and isolated episodes of binge drinking in early pregnancy associated with facial features related to fetal alcohol syndrome in five-year-old children? *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*.
 81. Kim, J.-A., & Druse, M. J. (1996). Protective effects of maternal buspirone treatment on serotonin reuptake sites in ethanol-exposed offspring. *Developmental Brain Research*, 92(2), 190–198.
 82. Kleiber, M. L., Mantha, K., Stringer, R. L., & Singh, S. M. (2013). Neurodevelopmental alcohol exposure elicits long-term changes to gene expression that alter distinct molecular pathways dependent on timing of exposure. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 5(1), 6.
 83. Kliman, Harvey J; Quaratella, Sarah B; Setaro, Alessandra C; Siegman, Erin C; Subha, Zarrin T; Tal, Reshef; Milano, Kristin M; Steck, Theodore L (2018). Pathway of Maternal Serotonin to the Human Embryo and Fetus. *Endocrinology*, 159(4), 1609–1629.
 84. Lanzenberger, R. R., Mitterhauser, M., Spindelegger, C., Wadsak, W., Klein, N., Mien, L. K., Holik, A., Attarbaschi, T., Mossaheb, N., Sacher, J., Geiss-Granadia, T., Kletter, K., Kasper, S., & Tauscher, J. (2007). Reduced serotonin-1A receptor binding in social anxiety disorder. *Biological psychiatry*, 61(9), 1081–1089.
 85. Lauder, J., Bloom, F. (1974). Ontogeny of monoamine neurons in the locus coeruleus, raphe nuclei and substantia nigra of the rat. I. Cell differentiation. *The Journal of comparative Neurology*, 155(4). 469-481.
 86. Laufer, B., Singh, S. (2012). A Macro Role for Imprinted Clusters of MicroRNAs in the Brain. *MicroRNA e*, 1(1), 59–64.
 87. LeMarquand, D., Pihl, R. O., & Benkelfat, C. (1994). Serotonin and alcohol intake, abuse, and dependence: Findings of animal studies. *Biological Psychiatry*, 36(6), 395–421.
 88. Lemoine, P., Harousseau, H., Borteyru, J. P., & Menuet, J. C. (2003). Children of Alcoholic Parents—Observed Anomalies: Discussion of 127 Cases. *Therapeutic Drug Monitoring*, 25(2), 132–136.
 89. León-García, M. (2015). Serotonina, ciclo menstrual y síndrome premenstrual. *Medicina naturista* 9(2). 103-108.
 90. Levallois, C., Valence, C., Baldet, P., & Privat, A. (1997). Morphological and morphometric analysis of serotonin-containing neurons in primary dissociated cultures of human rhombencephalon: a study of development. *Developmental Brain Research*, 99(2), 243–252.
 91. Livy, D. J., Miller, E. K., Maier, S. E., & West, J. R. (2003). Fetal alcohol exposure and temporal vulnerability: effects of binge-like alcohol exposure on the developing rat hippocampus. *Neurotoxicology and teratology*, 25(4), 447–458.

92. Lovinger, D. (1994). Alcohols potentiate ion current mediated by recombinant 5-HT₃RA receptors expressed in a mammalian cell line. *Neuropharmacology*, 33(12), 1567–1572.
93. Lozano, D. (2020). Organización neuroanatómica de los sistemas catecolaminérgicos, serotoninérgico, nitrérgico y orexinérgico en el sistema nervioso central de los peces holósteos [Tesis doctoral]. Universidad Complutense de Madrid.
94. Lucki I. (1998). The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biological psychiatry*, 44(3), 151–162.
95. Lussier, A. A., Morin, A. M., MacIsaac, J. L., Salmon, J., Weinberg, J., Reynolds, J. N., ... Kobor, M. S. (2018). DNA methylation as a predictor of fetal alcohol spectrum disorder. *Clinical Epigenetics*, 10(1).
96. Macht, V. A., Kelly, S. J., & Gass, J. T. (2017). Sex-specific effects of developmental alcohol exposure on cocaine-induced place preference in adulthood. *Behavioural Brain Research*, 332, 259–268.
97. Mahabir, S., Chatterjee, D., & Gerlai, R. (2014). Strain dependent neurochemical changes induced by embryonic alcohol exposure in zebrafish. *Neurotoxicology and Teratology*, 41, 1–7.
98. Maier, S. E., & West, J. R. (2001). Drinking patterns and alcohol-related birth defects. *Alcohol research & health : the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, 25(3), 168–174
99. Maron, E., Nutt, D., & Shlik, J. (2012). Neuroimaging of serotonin system in anxiety disorders. *Current pharmaceutical design*, 18(35), 5699–5708.
100. Martín-Estal, I., Castilla-Cortázar, I., & Castorena-Torres, F. (2021). The Placenta as a Target for Alcohol During Pregnancy: The Close Relation with IGFs Signaling Pathway. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, 119–153. doi:10.1007/112_2021_58
101. MELLO, N. K., MENDELSON, J. H., & TEOH, S. K. (1989). Neuroendocrine Consequences of Alcohol Abuse in Women. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 562(1 Prenatal Abus), 211–240.
102. Mercado, R. (1998). Regulated release of serotonin from axonal growth cones isolated from the fetal rat brain. *Neurochemistry International*, 32(1), 103–106. doi:10.1016/s0197-0186(97)00039-9
103. Miyazaki, K., Miyazaki, K. W., & Doya, K. (2012). The role of serotonin in the regulation of patience and impulsivity. *Molecular neurobiology*, 45(2), 213–224. <https://doi.org/10.1007/s12035-012-8232-6>
104. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & PRISMA Group (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine*, 6(7), e1000097.
105. Montesinos, J., Pascual, M., Rodríguez-Arias, M., Miñarro, J., & Guerri, C. (2016). Involvement of TLR4 in the long-term epigenetic changes, rewarding and anxiety effects induced by intermittent ethanol treatment in adolescence. *Brain, Behavior, and Immunity*, 53, 159–171.

106. Mora, M., Vega, J.C., Vásquez, S., Arias, F. (2019). Síndrome Serotoninérgico. *Revista Clínica -HSID-*, 9(3), 14-19.
107. Morton, R. A., & Valenzuela, C. F. (2016). Third Trimester Equivalent Alcohol Exposure Reduces Modulation of Glutamatergic Synaptic Transmission by 5-HT_{1A} Receptors in the Rat Hippocampal CA₃ Region. *Frontiers in neuroscience*, 10, 266.
108. Moya, P. (2014). Mini-revisión: Variantes genéticas del transportador de serotonina en trastornos neuropsiquiátricos. *Rev. Chilena de Neuro-psiquiatría* 52(2), 115-122.
109. Muller, C. L., Anacker, A. M., Rogers, T. D., Goeden, N., Keller, E. H., Forsberg, C. G., Kerr, T. M., Wender, C., Anderson, G. M., Stanwood, G. D., Blakely, R. D., Bonnin, A., & Veenstra-VanderWeele, J. (2017). Impact of Maternal Serotonin Transporter Genotype on Placental Serotonin, Fetal Forebrain Serotonin, and Neurodevelopment. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 42(2), 427–436.
110. Müller, C. P., & Homberg, J. R. (2015). Serotonin revisited. *Behavioural brain research*, 277, 1–2.
111. Novick Brown, N. (Ed.). (2021). Evaluating Fetal Alcohol Spectrum Disorders in the Forensic Context.
112. Nutt, D. J., & Malizia, A. L. (2001). New insights into the role of the GABA(A)-benzodiazepine receptor in psychiatric disorder. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 179, 390–396.
113. Olson, L., Seiger, A. (1972). Early prenatal ontogeny of central monoamine neurons in the rat: Fluorescence Histochemical Observations. *Zeitschrift fur Anatomie und Entwicklungsgeschichte*, 137(3), 301–316.
114. Oubraim, S., Wang, R., Hausknecht, K., Kaczocha, M., Shen, R. Y., & Haj-Dahmane, S. (2022). Prenatal ethanol exposure causes anxiety-like phenotype and alters synaptic nitric oxide and endocannabinoid signaling in dorsal raphe nucleus of adult male rats. *Translational psychiatry*, 12(1), 440.
115. Page, M., McKenzie, J., Bossuyt, P., Boutron, I., Hoffmann, T., Mulrow, C., Shamseer, L., Tetzlaff, J., Akl, E., Brennan, S., Chou, R., Glaville, J., Grimshaw, J., Hróbjartsson, A., Lalu, M., Li, T., Loder, E., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L., Stewart, L., Thomas, J., Tricco, A., Welch, V., Whiting, P & Moher, D. (2021). Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología*, 74(9). 790-799.
116. Parnell, S. E., Holloway, H. T., O’Leary-Moore, S. K., Dehart, D. B., Paniaqua, B., Oguz, I., ... Sulik, K. K. (2013). Magnetic resonance microscopy-based analyses of the neuroanatomical effects of gestational day 9 ethanol exposure in mice. *Neurotoxicology and Teratology*, 39, 77–83.
117. Peñalva, R. (2001). Neurotransmisión serotoninérgica en el hipocampo: Interacciones con el sistema de la hormona liberadora de corticotrofina y el ciclo de vigilia-sueño en roedores [Tesis doctoral]. Universidad de Buenos Aires.

118. Perić, M., Bečeheli, I., Čičin-Šain, L., Desoye, G., & Štefulj, J. (2022). Serotonin system in the human placenta - the knowns and unknowns. *Frontiers in endocrinology*, 13, 1061317.
119. Pinheiro-da-Silva, J., Araujo-Silva, H., Luchiar, A. (2021). Does early ethanol exposure increase seeking-like behavior in zebrafish? *International Journal of Developmental Neuroscience*, 81(5). 416-427.
120. Plaza, W., Gaschino, F., Gutierrez, C., Santibañez, N., Estay-Olmos, C., Sotomayor-Zárate, R., ... Haeger, P. A. (2019). Pre- and postnatal alcohol exposure delays, in female but not in male rats, the extinction of an auditory fear conditioned memory and increases alcohol consumption. *Developmental Psychobiology*.
121. Pohorecky, L. A. (1977). Biphasic action of ethanol. *Biobehavioral Reviews*, 1(4), 231–240.
122. Popova N. K. (2008). From gene to aggressive behavior: the role of brain serotonin. *Neuroscience and behavioral physiology*, 38(5), 471–475.
123. Popova, N. K., Ilchibaeva, T. V., Antonov, E. V., Pershina, A. V., Bazovkina, D. V., & Naumenko, V. S. (2020). On the interaction between BDNF and serotonin systems: the effects of long-term ethanol consumption in mice. *Alcohol*. doi:10.1016/j.alcohol.2020.04.002
124. Popova, S., Lange, S., Probst, C., Gmel, G., & Rehm, J. (2017). Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*, 5(3), e290–e299.
125. Popova, S., Lange, S., Probst, C., Gmel, G., & Rehm, J. (2018). Global prevalence of alcohol use and binge drinking during pregnancy, and fetal alcohol spectrum disorder. *Biochemistry and cell biology = Biochimie et biologie cellulaire*, 96(2), 237–240.
126. Pronovost, G. N., Telang, S. S., Chen, A. S., Coley, E. J. L., Vuong, H. E., Williams, D. W., Yu, K. B., Rendon, T. K., Paramo, J., Kim, R. H., & Hsiao, E. Y. (2023). The maternal microbiome promotes placental development in mice. *bioRxiv : the preprint server for biology*, 2023.02.15.528712.
127. Pruet, D., Waterman, E. H., & Caughey, A. B. (2013). Fetal alcohol exposure: consequences, diagnosis, and treatment. *Obstetrical & gynecological survey*, 68(1), 62–69.
128. Pudney, J., He, X., Masheeb, Z., Kindelberger, D. W., Kuohung, W., & Ingalls, R. R. (2016). Differential expression of toll-like receptors in the human placenta across early gestation. *Placenta*, 46, 1–10.
129. Rachdaoui, N., & Sarkar, D. K. (2017). Pathophysiology of the Effects of Alcohol Abuse on the Endocrine System. *Alcohol research : current reviews*, 38(2), 255–276.
130. Raleigh, M. J., McGuire, M. T., Brammer, G. L., Pollack, D. B., & Yuwiler, A. (1991). Serotonergic mechanisms promote dominance acquisition in adult male vervet monkeys. *Brain research*, 559(2), 181–190.

131. Ramos, A. de J., Noalles Dols, A., & Rujas Arranz, A. (2019). Serotonina: un neurotransmisor que impacta nuestras emociones. *RD-ICUAP*, 5(13). Recuperado a partir de <http://rd.buap.mx/ojs-dm/index.php/rdicuap/article/view/358>
132. RAPPORT, M. M., GREEN, A. A., & PAGE, I. H. (1948). Serum vasoconstrictor, serotonin; isolation and characterization. *The Journal of biological chemistry*, 176(3), 1243–1251.
133. Riikonen, R. S., Nokelainen, P., Valkonen, K., Kolehmainen, A. I., Kumpulainen, K. I., Könönen, M., ... Kuikka, J. T. (2005). Deep Serotonergic and Dopaminergic Structures in Fetal Alcoholic Syndrome: A Study with nor- β -CIT-Single-Photon Emission Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging Volumetry. *Biological Psychiatry*, 57(12), 1565–1572.
134. Rodríguez-Cortés, Y., Mendieta-Zerón, H. (2014). La placenta como órgano endocrino compartido y su acción en el embarazo normoevolutivo. *Revista de Medicina e Investigación*, 2(1). 28-34.
135. Rosenfeld, C. (2019). Placental serotonin signaling, pregnancy outcomes, and regulation of fetal brain development. *Biology of Reproduction*, 102(3), 52-538.
136. Rosenwasser A. M. (2001). Alcohol, antidepressants, and circadian rhythms. Human and animal models. *Alcohol research & health : the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, 25(2), 126–135.
137. Roth, B. (1994). Multiple Serotonin Receptors: Clinical and Experimental Aspects. *Annals of Clinical Psychiatry*, 6(2), 67–78.
138. Roth, B. L., & Xia, Z. (2004). Molecular and Cellular Mechanisms for the Polarized Sorting of Serotonin Receptors: Relevance for Genesis and Treatment of Psychosis. *Critical Reviews™ in Neurobiology*, 16(4), 229–236.
139. Ruyak, S. L., Noor, S., DiDomenico, J., Sun, M. S., Fernandez Oropeza, A. K., Rodriguez, D. E., Marquez, L. E., Milligan, E. D., & Bakhireva, L. N. (2022). Effects of prenatal opioid and alcohol exposures on immune and serotonin factors in human placenta. *Experimental neurology*, 353, 114057.
140. Sahni, S., Tickoo, M., Gupta, R., Vaswani, M., Ambekar, A., Grover, T., & Sharma, A. (2019). Association of serotonin and GABA pathway gene polymorphisms with alcohol dependence: A preliminary study. *Asian journal of psychiatry*, 39, 169–173.
141. Salmon, J. V., & Buetow, S. A. (2018). AN EXPLORATION OF THE EXPERIENCES AND PERSPECTIVES OF NEW ZEALANDERS WITH FETAL ALCOHOL SPECTRUM DISORDER. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, 19(1)
142. Sans-Fitó, A., Solerdelcoll, A., Boix-Lluch, C., Serra-Amaya, C., Serra-Grabulosa, J., & Caldú, X. (2019). Trastorno del espectro alcohólico fetal: Un trastorno del neurodesarrollo infradiagnosticado y de pronóstico incierto. *Medicina (Buenos Aires)*, 79(1), 62-67

143. Sari, Y., & Zhou, F. C. (2004). Prenatal alcohol exposure causes long-term serotonin neuron deficit in mice. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 28(6), 941–948.
144. Sari, Y., Powrozek, T., & Zhou, F. C. (2001). Alcohol deters the outgrowth of serotonergic neurons at midgestation. *Journal of Biomedical Science*, 8(1), 119–125.
145. Sayal, K., Heron, J., Golding, J., & Emond, A. (2007). Prenatal Alcohol Exposure and Gender Differences in Childhood Mental Health Problems: A Longitudinal Population-Based Study. *PEDIATRICS*, 119(2), e426–e434. doi:10.1542/peds.2006-1840
146. Schlesinger Piedrahita, A., Pescador Vargas, B., & Roa Culma, L. A. (2017). Neurotoxicidad alcohólica. *Revista Med*, 25(1), 87–101.
147. Shah, R., Courtiol, E., Castellanos, F. X., & Teixeira, C. M. (2018). Abnormal Serotonin Levels During Perinatal Development Lead to Behavioral Deficits in Adulthood. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12.
148. Shallie, P. D., & Naicker, T. (2019). The placenta as a window to the brain: A review on the role of placental markers in prenatal programming of neurodevelopment. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 73, 41–49.
149. Skorka, K., Copley, J., McBryde, C., Meredith, P & Reid, N. (2022). Lived experiences of adolescents with fetal alcohol spectrum disorder. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 64(12). 1547-1555
150. Sliwowska, J. H., Lan, N., Yamashita, F., Halpert, A. G., Viau, V., & Weinberg, J. (2008). Effects of prenatal ethanol exposure on regulation of basal hypothalamic–pituitary–adrenal activity and hippocampal 5-HT_{1A} receptor mRNA levels in female rats across the estrous cycle. *Psychoneuroendocrinology*, 33(8), 1111–1123.
151. Sliwowska, J. H., Song, H. J., Bodnar, T., & Weinberg, J. (2014). Prenatal alcohol exposure results in long-term serotonin neuron deficits in female rats: modulatory role of ovarian steroids. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 38(1), 152–160.
152. Soubrié, P. (1986). Reconciling the role of central serotonin neurons in human and animal behavior. *Behavioral and Brain Sciences*, 9(2), 319-335.
153. Staud, F., Pan, X., Karahoda, R., Dong, X., Kastner, P., Horackova, H., Vachalova, V., Markert, U. R., & Abad, C. (2023). Characterization of a human placental clearance system to regulate serotonin levels in the fetoplacental unit. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 21(1), 74.
154. Steane, S. E., Young, S. L., Clifton, V. L., Gallo, L. A., Akison, L. K., & Moritz, K. M. (2021). Prenatal alcohol consumption and placental outcomes: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *American journal of obstetrics and gynecology*, 225(6), 607.e1–607.e22.
155. Steele, C. M., & Southwick, L. (1985). Alcohol and social behavior: I. The psychology of drunken excess. *Journal of Personality and Social Psychology*, 48(1), 18–34. doi:10.1037/0022-3514.48.1.18

156. Stein, D. J., & Stahl, S. (2000). Serotonin and anxiety: current models. *International clinical psychopharmacology*, 15 Suppl 2, S1–S6.
157. Sulik, K. K., Lauder, J. M., & Dehart, D. B. (1984). Brain malformations in prenatal mice following acute maternal ethanol administration. *International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 2(3), 203–214.
158. Tajuddin, N. F., & Druse, M. J. (1993). Treatment of Pregnant Alcohol-Consuming Rats with Buspirone: Effects on Serotonin and 5-Hydroxyindoleacetic Acid Content in Offspring. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 17(1), 110–114.
159. Tobore, T. O. (2019). On the Neurobiological Role of Oxidative Stress in Alcohol-Induced Impulsive, Aggressive and Suicidal Behavior. *Substance Use & Misuse*, 1–14.
160. Torcaso, A., Asimes, A., Meagher, M., & Pak, T. R. (2017). Adolescent binge alcohol exposure increases risk assessment behaviors in male Wistar rats after exposure to an acute psychological stressor in adulthood. *Psychoneuroendocrinology*, 76, 154–161.
161. Trueta, C., Cercós, M. (2012). Regulación de la liberación de serotonina en distintos comportamientos neuronales. *Salud Mental*, 35(5), 435-443.
162. Underwood, M. D., Kassir, S. A., Bakalian, M. J., Galfalvy, H., Dwork, A. J., Mann, J. J., & Arango, V. (2018). Serotonin receptors and suicide, major depression, alcohol use disorder and reported early life adversity. *Translational psychiatry*, 8(1), 279.
163. Valdés, Y., Sánchez, E., & Arencibia, S. (2018). Malformaciones congénitas relacionadas con los agentes teratógenos. *Correo Científico Médico*. 22. 652-666.
164. Valenzuela C. F. (1997). Alcohol and neurotransmitter interactions. *Alcohol health and research world*, 21(2), 144–148.
165. Vetreño, R. P., Yaxley, R., Paniagua, B., & Crews, F. T. (2015). Diffusion tensor imaging reveals adolescent binge ethanol-induced brain structural integrity alterations in adult rats that correlate with behavioral dysfunction. *Addiction Biology*, 21(4), 939–953.
166. Vicenzi, S., Foa, L., & Gasperini, R. J. (2021). Serotonin functions as a bidirectional guidance molecule regulating growth cone motility. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 78(5), 2247–2262. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03628-2>
167. Vinkers, C., Oosting, R., Van Bogaert, M., Olivier, B., Groenink, L. (2010). Early-Life blockade of 5-HT_{1a} receptors alters adult anxiety behaviors and Benzodiazepine Sensitivity. *Biol Psychiatry* (67). 309-316.
168. Weeks, O., Miller, B., Pepe-Mooney, B., Oderberg, I., Freeburg, S., Smith, C., North, T., Goessling, W. (2022). Embryonic alcohol exposure disrupts the ubiquitin-proteasome system. *JCI insight*, 7(23).

169. Weyrauch, D., Schwartz, M., Hart, B., Klug, M. G., & Burd, L. (2017). Comorbid Mental Disorders in Fetal Alcohol Spectrum Disorders: A Systematic Review. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*, 38(4), 283–291.
170. White, T. P., Joseph, V., Francis, S. T., & Liddle, P. F. (2010). Aberrant salience network (bilateral insula and anterior cingulate cortex) connectivity during information processing in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 123(2-3), 105–115.
171. Williams, M., Zhang, Z., Nance, E., Drewes, J. L., Lesniak, W. G., Singh, S., Chugani, D. C., Rangaramanujam, K., Graham, D. R., & Kannan, S. (2017). Maternal Inflammation Results in Altered Tryptophan Metabolism in Rabbit Placenta and Fetal Brain. *Developmental neuroscience*, 39(5), 399–412.
172. Xu, C., Xiong, Q., Tian, X., Liu, W., Sun, B., Ru, Q., & Shu, X. (2022). Alcohol Exposure Induces Depressive and Anxiety-like Behaviors via Activating Ferroptosis in Mice. *International journal of molecular sciences*, 23(22), 13828.
173. Zhang, X., Sliwowska, J. H., & Weinberg, J. (2005). Prenatal Alcohol Exposure and Fetal Programming: Effects on Neuroendocrine and Immune Function. *Experimental Biology and Medicine*, 230(6), 376–388. doi:10.1177/15353702-0323006-05
174. Zhou, F. C., Sari, Y., & Powrozek, T. A. (2005). Fetal Alcohol Exposure Reduces Serotonin Innervation and Compromises Development of the Forebrain Along the Serotonergic Pathway. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*, 29(1), 141–149.
175. Zhou, F. C., Sari, Y., Li, T.-K., Goodlett, C., & Azmitia, E. C. (2002). Deviations in brain early serotonergic development as a result of fetal alcohol exposure. *Neurotoxicity Research*, 4(4), 337–342.
176. Zhou, F. C., Sari, Y., Zhang, J. K., Goodlett, C. R., & Li, T.-K. (2001). Prenatal alcohol exposure retards the migration and development of serotonin neurons in fetal C57BL mice. *Developmental Brain Research*, 126(2), 147–155

Anexos

PROTOCOLO PRISMA

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación o comunicación selectiva).	
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), si se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados.	
RESULTADOS			
Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo.	
Características de los estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas.	
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12).	
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado para cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (forest plot).	
Síntesis de los resultados	21	Presentar resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia.	
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15).	
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión [ver ítem 16])	
DISCUSIÓN			
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ejemplo, proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud).	
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ejemplo, riesgo de sesgo) y de la revisión (por ejemplo, obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva).	
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias así como las implicaciones para la futura investigación.	
FINANCIACIÓN			
Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ejemplo, aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática.	

Tabla de Investigaciones

Autores	Año	Muestra	Metodología	Resultados
Sari & Zhou	2004	Ratones C57BL/6. (etanol n=6, PF n=5, Chow n=5), muestra total de camadas n=27	En E18 se realizó la categorización aleatoria de las progenitoras a los grupos etanol, PF o CHOW, algunas crías fueron redirigidas a subgrupos de: peso cerebral, cuenta de neuronas 5-HT.	Los resultados evidencian un incremento en la concentración de caspasa-3 en el tronco encefálico, además se reporta la reducción de un 20% en el peso del cerebro, así mismo, se reporta la disminución de población neuronal 5-HTérgica en los núcleos dorsal y medial del rafé, tendencia que continua hacia los estadios evolutivos siguientes (adultez)
Oubraim et al	2022	Ratas macho (no se detalla cepa). Grupo control y PE	Se realizan pruebas conductuales (laberinto elevado plus y laberinto cero), abordaje electrofisiológico de cortes cerebrales.	La exposición temprana al alcohol induce el desarrollo de comportamientos homologables a la ansiedad en ratas adultas, reportan una mejoría en la actividad eléctrica de neuronas 5-HTérgicas del DRn, además reportan una potenciación en las sinápsis glutamatérgicas de neuronas 5-HTérgicas del DRn.
Tajuddin & Druse	1993	Ratas Sprage-Dawley cuya edad variaba de 65-70 días, camadas ajustadas a 9 crías.	Las hembras fueron sometidas a dieta en base a alcohol (6.6%) o dieta PF isocalórica, las dietas consideran 5-6 semanas antes del apareamiento y continua durante la gestación. Se administra Buspirona de manera subcutánea y en dosis únicas durante G13 al G20 a las progenitoras. Las camadas se ajustaron a 9 crías y se suprimió el consumo de alcohol 3 días y se alimentaron las ratas con comida.	La exposición temprana al alcohol indujo anomalías en la cantidad de 5-HT y 5-HIAA en diversas áreas cerebrales de la descendencia, la administración de Buspirona (agonista de 5-HT1a) tiende a disminuir los efectos teratógenos del alcohol; sin embargo, no impide la alteración en la circuitería serotoninérgica.
Kim & Druse	1996	Ratas Sprage-Dawley vírgenes cuyo peso variaba entre 180 y 200 gr. No se detalla la cantidad de crías empleadas	Las hembras fueron sometidas a dieta líquida de control, luego de 3 días se realizó la categorización en grupos, dieta control, dieta PF isocalórica o dieta líquida de etanol, la exposición a estas dietas consideró las siguientes 6 semanas previo al apareamiento y durante la gestación. Se administró Buspirona de manera subcutánea durante ED13 y ED20	La exposición temprana al alcohol indujo una hiperinervación de sitios proclives a la recaptación de serotonina, se evidenció un incremento en el rafé dorsal y medial, situación que se explica como una respuesta compensatoria ante la disminución de 5-HT circundante producida por la exposición al alcohol. La administración de Buspirona a las progenitoras mermó los efectos teratógenos del alcohol sobre su descendencia.
Zhou et al	2005	Ratones C57BL/6.	Las hembras se adecuaron con dieta Chow durante 1 semana antes de ser dispuestas a la cruce con machos designados, se categorizaron hembras con dieta chow, PF o ALC (25%). La detección del tapón de esperma es considerado como día embrionario 0 (E0). Durante E6 se comenzó a administrar alguna de las dietas, durante E11 o E13 las hembras fueron sacrificadas.	Las crías ALC en E11 presentaron anomalías en la constitución del tronco encefálico, a su vez, identificaron las primeras proyecciones neuronales de 5-HT bidireccionales (rostral y medial), estas proyecciones en las crías ALC se encontraban mermadas. En E13 también se identificaron anomalías en la migración neuronal de 5-HT en crías ALC, estimando que entre el 30 y 32% de las neuronas migraron en ALC versus el 36 al 43%

Autores	Año	Muestra	Metodología	Resultados
Kleiber et al	2013	6 Ratones C57BL/6J, las hembras (8 semanas de edad) se aparearon con machos (de 8 a 12 semanas de edad)	Se establecieron etapas para la exposición a alcohol en formato "atracción" (se administró 2,5 g/kg de etanol en solución salina), inicialmente: E8 y E11 (equivalente al primer trimestre en humanos), luego E14 y E16 (equivalente al segundo trimestre humano) y finalmente PND4 y PND7 (equivalente al tercer trimestre humano). La concentración administrada induce apoptosis neuronal y comportamientos atribuibles a FASD.	La exposición a alcohol durante el desarrollo neurológico, arrojó alteraciones en 195, 231 y 336 genes en E8/11, E11/14 y P4/7 (acorde con el período de exposición al alcohol antes mencionado). Sumado a ello, evidenciaron que según el período de exposición se alteran diversas vías canónicas de desarrollo/formación.
Sari et al	2001	Ratones C57BL NHsd. Luego del apareamiento, el tapón de esperma fue considerado como ED. // ALC (n=10) - PF (n=10) - Chow (n=10)	Las progenitoras fueron categorizadas en alguno de los grupos (ALC, PF o CHOW), los grupos PF y CHOW se emplearon como control. En G15, las progenitoras fueron anestesiadas y se extrajeron los fetos, fueron diseccionados y los cerebros de las crías se fijaron durante 2 días, posterior a ello se realizaron las pruebas IHQ	Evidenciaron una disminución en la densidad de fibras inmunoreactivas de 5-HT en diversas áreas cerebrales, además de ello, los análisis densitométricos revelaron que existe una disminución en las fibras inmunoreactivas que se proyectan en la totalidad del cerebro anterior medial, se estima que esta reducción es de aproximadamente el 50% en el grupo ALC, otra evidencia que los investigadores reportan es la disminución en el tamaño de las áreas inervadas.
Fulginiti et al	1992	Ratas Wistar nulíparas expuestas a etanol en GD8	Se categorizaron 3 grupos: Control absoluto (ACG), salino (SG) y etanol (EG). El grupo etanol fue expuesto a 2 inyecciones en márgenes de 4 horas cada una, SG recibió la misma dosis salina y ACG no recibió dosis. Dado que se evidenció una disminución en la ingesta alimenticia en EG, los grupos SG y ACG no fueron expuestos a alimentos en 12 hrs., En el día PND25 las crías fueron destetadas y agrupadas con sus congéneres, en PND 45 o PND 90, de cada una de las camadas ACG, 11 ratas EG y 11 SG fueron sometidas a pruebas conductuales. // Se emplea el uso de: 5-HTP y 5-MeODMT (fármaco que induce síndromes motores (pisada de patas delanteras y abducción de patas traseras))	Las respuestas inducidas en EG cuya administración fuese 5-MeODMT o 5-HTP, se debe a los receptores 5-HT1 o 5-HT2. Sus resultados evidencian una tendencia a la disminución en las alteraciones comportamentales, proponen por tanto, que la exposición temprana al alcohol persiste semanas y/o meses luego de la última exposición.

Autores	Año	Muestra	Metodología	Resultados
Bonnin et al	2011	Ratones CD-1, camadas: Knockout (-/-), Heterocigotos (+/-) y Salvaje (+/+). SERT(+/-) originados mediante cruizas con machos C57BL1. // muestras de placentas obtenidas de interrupciones electivas de embarazo	Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) para medir la concentración de 5-HT en región de cerebro medio o posterior y anterior. Emplean modelo ex-vivo para estudiar la biología placentaria, manipulando la administración de triptófano y/o 5-HT mediante la vía uterina materna	Se evidencia la existencia de una vía sintética de 5-HT placentaria a partir de un precursor de triptófano de origen materno presente en tanto en roedores como en humanos
Coté et al	2007	Embriones de ratón C57BL/6	Se realiza BrdU 2 horas antes del sacrificio de las hembras preñadas, las muestras recolectadas fueron sometidas a su vez, a técnica IHQ empleando anti-BdrU de rata.	La 5-HT materna juega un rol preponderante en cuanto a la constitución del embrión durante el desarrollo, por tanto, su alteración se encuentra vinculada con el desarrollo de enfermedades médicas/psiquiátricas
Kliman et al	2017	Muestras de placenta humana de primer y segundo trimestre de embarazo // Ratones C57BL/6	Las crías de ratones C57BL/6 fueron sacrificadas en E13.5 y se removió la placenta e interiores para evaluaciones posteriores. // Los tejidos fueron sometidos a IHQ	Concluyen que existe una vía fisiológica que permite el traslado de 5-HT del torrente sanguíneo materno hacia el embrión.
Muller et al	2017	Ratones SERT Glt56Ala, cepa endogámica 129S6/S4	Se realiza el rescate de muestras de sangre de las hembras preñadas duante un margen de tiempo considerable (7 días antes del apareamiento hasta 7 días después del parto) // técnica HPLC (E14.5 y E18.5) tanto para cerebro como para placenta, ambas buscan la detección de: 5-HT, Triptófano y 5-HIAA // Técnica IHQ en E18.5 // Ensayo de actividad THP (empleando técnica ex-vivo de Bonnin et al, 2011) // Aislamiento ARN // RT-PCR, secuenciación y análisis de ARN.	El genotipo materno tiene implicancias directas sobre el desarrollo feral, evidenciándose alteraciones en el sistema serotoninérgico placentario.

Autores	Año	Muestra	Metodología	Resultados
Sliwowska et al	2014	Ratas Sprague-Dawley (M y H), el primer día de gestación (DG) fue considerado al detectar el tapón seminal.	Se consideraron 3 grupos prenatales: PAE (n=17), PF (n=14) y CONTROL (n=18), la exposición a las dietas fue hasta DG22, en PND22 se destetó al grupo control y PAE, el sacrificio consideró 5 machos y 5 hembras. // técnica IHQ y Radioinmunoensayos E2 y P4	La exposición prenatal al alcohol (PAE) tiene efectos a largo plazo sobre el sistema serotoninérgico, en el caso de las hembras, reportaron que los esteroides ováricos poseen un efectos modulador sobre los efectos teratógenos del alcohol. Sus resultados sugieren que el sistema serotoninérgico ante la exposición al alcohol se afecta de maneras diferentes según el sexo.
Sliwowska et al	2008	Ratas Sprague-Dawley (M y H), el primer día de gestación (G1) fue considerado al detectar el tapón seminal.	Se consideraron 3 grupos prenatales: E (n=9), PF (n=10) y CONTROL (n=10), la exposición a las dietas fue hasta G21, en PND22 se destetó a cada grupo. // Evalúan el nivel de alcohol en la sangre, niveles hormonales: estradiol, progesterona y Corticosterona, adrenocorticotropina	La exposición prenatal al alcohol tiene efectos en la regulación basal de diversos circuitos hormonales, además de ello, evidencian efectos sobre el circuito HPA e implicancias sobre receptores 5-HT1a, los investigadores formulan que los esteroides ováricos tendrían un rol mediador entre el alcohol y 5-HTérgico
Riikonen et al	2005	12 infantes con diagnóstico Síndrome Alcohólico Fetal -FAS-	Efectos de FAS mediante resonancia magnética y tomografía computarizada por emisión de fotón / pruebas neuropsicológicas y psiquiátricas	Los infates FAS presentan una disminución en el volumen cerebral, concordantemente, algunas estructuras presentaban un tamaño reducido. Reportan una disminución en 5-HT en la corteza fronto medial y un ligero aumento en el Transportador de dopamina estriatal.
Eriksen et al	2000	Ratas Sprague-Dawley nulíparas.	Tatamiento en base a dieta de etanol 6,6% durante 6 semanas, durante la gestación (G0) y concepción (P1), enter G13 y G20, la mitad de madres del grupo control (C) y experimental (E) recibieron una inyección salina (S) vía subcutánea, las madres restantes recibieron Ipsapirona (I) o Buspirona (B) (agon, de 5-HT1a) // subgrupos: CS - ES; CI - EI (o CS - ES y CB - EB) // se registra nivel de alcohol en sangre. + Técnica IHQ + Hibridación in situ /// decapitación en G20 y PN2.	Evidenciaron una disminución en S100B en MRGS durante G20 y en RD durante PN2, el uso de los agonista de 5-HT evitó la reducción de células S100B frente a la exposición de alcohol durante estadios gestacionales. Esto evidencia una relación entre 5-HT y S100B durante estadios tempranos del desarrollo.
Druse et al	2005	Romboencéfalo de embriones de ratas Sprague-Dawley expuestos a etanol durante el desarrollo.	Tatamiento en base a dieta de etanol 6,6% durante 6 semanas, durante la gestación (G0) y concepción (P1), enter G13 y G20, la mitad de madres del grupo control (C) y experimental (E) recibieron una inyección salina (S) vía subcutánea, las madres restantes recibieron Ipsapirona (I) o Buspirona (B) (agon, de 5-HT1a) // subgrupos: CS - ES; CI - EI (o CS - ES y CB - EB) // se registra nivel de alcohol en sangre. + Técnica IHQ + Hibridación in situ /// decapitación en G20 y PN2.	La exposición a etanol reduce la población neuronal in vitro. Evidenciaron los efectos antiapoptóticos de los agonistas 5-HT1a mediante la participación de PI-3K y potencialmente la vía MAPKK, así mismo el uso de inhibidores o bloqueadores generó una reducción en sus efectos antiapoptóticos.

Elaboración de subgrupos

Autores	Año	SUBGRUPO
Sari & Zhou	2004	1
Oubraim et al	2022	2
Tajuddin & Druse	1993	1
Kim & Druse	1996	4
Zhou et al	2002	1
Kleiber et al	2013	5
Sari et al	2001	1
Fulginiti et al	1992	3
Bonnin et al	2011	4
Coté et al	2007	4
Kliman et al	2017	4
Muller et al	2017	4
Sliwowska et al	2014	2
Sliwowska et al	2008	3
Riikonen et al	2005	1
Eriksen et al	2000	5
Druse et al	2005	3

HERRAMIENTA PARA EVALUACIÓN DE RIESGO COCHRANE

Dominio	Descripción	Valoración de los revisores
Sesgo de selección.		
Generación de la secuencia.	Describir el método utilizado para generar la secuencia de asignación con detalle suficiente para permitir una evaluación de si la misma produjo grupos comparables.	Sesgo de selección (asignación sesgada a las intervenciones) a causa de una generación inadecuada de la secuencia de aleatorización.
Ocultamiento de la asignación.	Describir el método utilizado para ocultar la secuencia de asignación con detalle suficiente para determinar si las asignaciones a la intervención se podían prever antes o durante el reclutamiento.	Sesgo de selección (asignación sesgada a las intervenciones) a causa de una ocultación inadecuada de las asignaciones antes de asignarlas.
Sesgo de realización.		
Cegamiento de los participantes y del personal <i>Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado).</i>	Describir todas las medidas utilizadas, si se utilizó alguna, para cegar a los participantes y al personal del estudio al conocimiento de qué intervención recibió un participante. Proporcionar cualquier información con respecto a si el cegamiento propuesto fue efectivo.	Sesgo de realización a causa del conocimiento por parte de los participantes y del personal durante el estudio de las intervenciones asignadas.
Sesgo de detección.		
Cegamiento de los evaluadores del resultado <i>Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado).</i>	Describir todas las medidas utilizadas, si se utilizó alguna, para cegar a los evaluadores del resultado del estudio al conocimiento de qué intervención recibió un participante. Proporcionar cualquier información con respecto a si el cegamiento propuesto fue efectivo.	Sesgo de detección a causa del conocimiento por parte de los evaluadores de los resultados de las intervenciones asignadas.
Sesgo de desgaste.		
Datos de resultado incompletos <i>Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado).</i>	Describir la compleción de los datos de resultado para cada resultado principal, incluidos los abandonos y las exclusiones del análisis. Señalar si se describieron las los abandonos y las exclusiones, los números en cada grupo de intervención (comparados con el total de participantes asignados al azar), los motivos de las deserciones/exclusiones cuando se detallaron, y cualquier reinclusión en los análisis realizada por los revisores.	Sesgo de desgaste a causa de la cantidad, la naturaleza o el manejo de los datos de resultado incompletos.
Sesgo de notificación.		
Notificación selectiva de los resultados. <i>Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado).</i>	Señalar cómo los revisores examinaron la posibilidad de la notificación selectiva de los resultados, y qué encontraron.	Sesgo de notificación a causa de la notificación selectiva de los resultados.
Otros sesgos.		
Otras fuentes de sesgo.	Señalar alguna inquietud importante acerca del sesgo no abordada en los otros dominios del instrumento. Si en el protocolo de la revisión se prespecificaron preguntas/ítems particulares, se deberían proporcionar las respuestas para cada pregunta/ítem.	Sesgo debido a otros problemas no abordados en los apartados anteriores.

GRÁFICO RIESGO DE SESGO

		SECUENCIA ALEATORIA	OCULTACIÓN DE ASIGNACIÓN	SESGO DCEGAMIENTO DE PARTICIPANTES Y PERSONAL	CEGAMIENTO DE LA EVALUACIÓN DE RESULTADOS	DATOS DE RESULTADO INCOMPLETOS	NOTIFICACIÓN SELECTIVA DE RESULTADOS
SARI & ZHOU	2004	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
OUBRAIM ET AL	2022	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
TAJUDDIN & DRUSE	1993	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
KIM & DRUSE	1996	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
ZHOU ET AL	2002	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
KLEIBER	2013	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
SARI ET AL	2001	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
FULGINITI	1992	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
BONNIN ET AL	2011	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
COTÉ ET AL	2007	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
KLIMAN ET AL	2017	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
MULLER ET AL	2017	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
SLIWOWSKA	2014	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
SLIWOWSKA	2008	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
RIIKONEN	2005	Rojo	Rojo	Verde	Verde	Verde	Verde
ERIKSEN	2000	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
DRUSE	2005	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde

Verde: riesgo bajo

Rojo: riesgo alto