

## SÍNDROME ALCOHÓLICO FETAL

Por FABIOLA CANCINO T. y JAVIER ZEGARRA G.

### RESUMEN

*En el Perú, el alcoholismo es un problema real y patente. En estudios estadísticos se ha demostrado que un 46,7% de la población consume alcohol (INEI 1997). Al hacer el análisis de la proporción de consumo hombres/mujeres se ha observado que en Latinoamérica ésta varía entre 6:1 y 12:1, notándose una tendencia hacia la disminución de esta relación. En el Perú, un trabajo realizado por CONTRADROGAS en 1999, destaca que la relación en los dependientes al alcohol es de 4:1. En lo referente a la incidencia, en nuestro país se observa que se está incrementando entre los 12 a 18 años de edad. (INEI 1997, CONTRADROGAS 1999). Los efectos del alcohol son bien conocidos por todos, pero, el Síndrome Alcohólico Fetal hasta ahora es ignorado por muchos. Éste se caracteriza por malformaciones físicas, retardo del desarrollo y retardo mental. En Estados Unidos, Canadá y los países europeos, este síndrome es una de las principales causas no genéticas de retardo mental. En Estados Unidos, la incidencia de niños nacidos con este síndrome es 1 por cada 500 a 1000 nacidos vivos. Dado que los niños portadores de este mal constituyen un problema de salud pública, es importante, por una parte, tener datos sobre su incidencia en nuestro país, para cumplir con el rol preventivo-promocional que tenemos en salud; y, por otra, su conocimiento permitirá reconocer y atender el síndrome en su globalidad.*

### ABSTRACT

*In Peru, alcoholism is a real problem. Statistic researches have proved that 46,7% of the population consume alcohol (INEI 1997). After doing the analysis of the proportion of men and women's drinking, it has been observed that in Latinoamerica, this varies between 6:1 and 12:1, have been proved that there is a tendencie of disiminution in this relation. In Peru, a research made CONTRADROGAS in 1999, shows that the relation in the alcoholics is 4:1. In reference to the incidence in our country, it has been shown a resing between 12 to 18 years old (INEI 1997). The effects of the alcohol are well known by everybody, but the Fetal Alcoholic Syndrome, has been ignored until now by a lot of people. The characteristics of this syndrome are physical malformations, retard in the development and mental retard. In United States of America, Canada and European countries, this syndrome is one of the main non genetics causes of mental retard. In United States of America, the incidence of kids born*

*with this syndrome is 1 per 500 to 1000 born alive. Given that this kids are this carries of this syndrome, they represent a problem of public health, is important, on one hand, having referenes of their incidence in our country; to accomplish the preventive promocional rol it is that we have in health; and, on the other, knowledge will allow to recognize and treat the syndrome completely.*

PALABRAS-CLAVE : Síndrome alcohólico fetal, alcohol, embarazo.

KEY WORDS : Fetal alcoholic síndrome, alcohol, pregnancy.

### ANTECEDENTES

La incidencia del Síndrome Alcohólico Fetal no se ha establecido con precisión, porque no existe ninguna prueba de laboratorio para hacer el diagnóstico objetivamente. Además, muchos médicos tienen temor a diagnosticar este síndrome por el estigma que conlleva. Por otra parte, los datos sobre recién nacidos dados de alta de los hospitales de Estados Unidos (1979-1992), sugieren que la incidencia de este síndrome aumentó cuatro veces más en el período de estos 13 años. Además, el promedio de casos reportados en 1993 era seis veces mayor que el de 1979 (6.7 por 10,000 niños nacidos vivos), posiblemente debido a un mejor conocimiento de este diagnóstico.

Datos de 1995 indican que la incidencia del Síndrome Alcohólico Fetal se ha elevado y que tiene un promedio de 9.7 por 10,000 nacimientos en la población obstétrica general y se calcula que entre niños nacidos vivos de mujeres que abusan del alcohol, un 4.3% de éstos nacen con este síndrome, lo que representa más de 300,000 nacimientos anuales en EE. UU. por esta causa.

Por otro lado, en 1982 se investigó la prevalencia del Síndrome Alcohólico Fetal (SAF) como causa de retardo mental en tres escuelas de educación diferenciada de

Concepción, Chile, mediante el examen médico de 386 alumnos y el análisis de los antecedentes de alcoholismo materno y paterno, obstétricos y de morbilidad de los escolares. En la escuela en que predominaba el retardo mental entrenable, la prevalencia del SAF fue de 3.3 por ciento y en las otras dos fue de 11.8 y 16.1 por ciento respectivamente, con predominio del retardo mental educable. De los 386 alumnos, 34 tenían SAF, 13 de ellos presentaban el síndrome completo y 21 parcial. El 30 por ciento de las madres de los niños con SAF habían fallecido por cirrosis hepática; el 70 por ciento de los padres eran bebedores excesivos y el 28 por ciento de ellos habían muerto por cirrosis hepática. Por lo común, las mujeres bebedoras tenían hijos mayores sanos, pero los que seguían presentaban ya signos clínicos de SAF y el menor casi siempre era portador del síndrome. La prevalencia de SAF varía, además, según hábitos sociales de ingestión de alcohol de la población y Nobile et al en Brasil, registraron complicaciones por la ingesta de alcohol en la mujer embarazada, tales como abortos espontáneos, retardo del crecimiento intrauterino y malformaciones congénitas.

### SÍNDROME ALCOHÓLICO FETAL

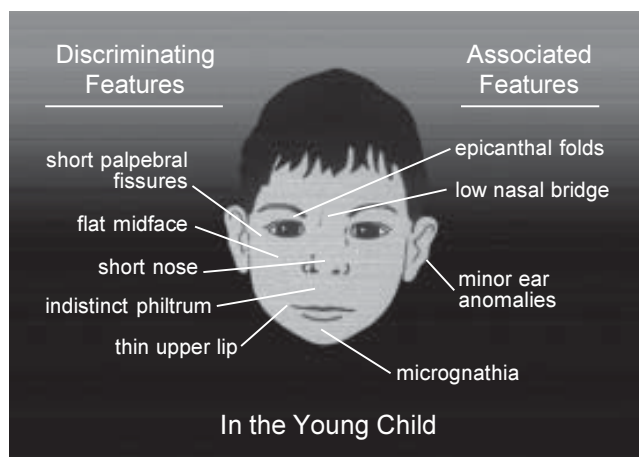
El Síndrome Alcohólico Fetal (SAF), es un patrón de defectos físicos, mentales y del comportamiento que se observan en los

recién nacidos de madres que han consumido alcohol durante el embarazo. Estos defectos ocurren principalmente durante el primer trimestre donde el feto es más susceptible a los efectos teratogénicos del alcohol. Los síntomas asociados con SAF han sido observados por muchas centurias, pero es hasta 1968 que Lemoine y cols. describen formalmente estos síntomas en la literatura científica, y es en 1973 cuando Jones y cols. designa este patrón de alteraciones en el crecimiento y dismorfogénesis como Síndrome Alcohólico Fetal (SAF).

El criterio diagnóstico que se va a describir con relación al SAF es que éste es la manifestación más severa de los desórdenes fetales causados por el alcohol. Los acápites para el diagnóstico de esta entidad (el individuo debe cumplir un ítem en cada uno de éstos) fue inicialmente estandarizado por el grupo de Estudio de Síndrome Alcohólico Fetal de la Sociedad Investigadora de Alcoholismo, y más tarde modificado, son los siguientes:

- Deficiencia en el crecimiento prenatal y/o posnatal:
  - Peso y/o talla por debajo del percentil 10 correspondiente a la edad gestacional.
- Desórdenes del Sistema Nervioso Central (SNC):
  - Anormalidades neurológicas.
  - Retraso del desarrollo psicomotor.
  - Daño intelectual y,
  - Anormalidades en las estructuras cerebrales.
- Un patrón distintivo de anomalías faciales que incluye:
  - Microcefalia.
  - Fisuras palpebrales cortas (ojos rasgados).
  - Labio superior aplanado y delgado.
  - Aplanamiento facial en el tercio medio y,
  - Ausencia del filtrum nasal y/o escaso desarrollo del surco nasogeniano.
- El uso del alcohol por parte de la madre durante el embarazo debe ser documentado para diagnosticar el SAF.

FIGURA 1



A pesar de que existe un acuerdo en este criterio, los clínicos continúan teniendo considerables dificultades para hacer el diagnóstico de SAF. Las anomalías faciales, por ejemplo, cambian con la edad y en relación con los grupos étnicos. Un ejemplo claro de esto es que entre los niños afroamericanos este síndrome ha sido erróneamente diagnosticado en algunos casos. Aun en la ausencia de retardo del crecimiento o anomalías genéticas, los niños nacidos de mujeres que abusaron del alcohol durante el embarazo, tienen un riesgo elevado de déficit de atención como hiperactividad, deficiencia del sistema motor fino y torpeza, así como un sutil retraso en el desarrollo motor y desórdenes del lenguaje. Estos hallazgos han sido catalogados como efectos de alcohol sobre el feto.<sup>29</sup>

Un estudio reciente propone cinco categorías para resolver esta confusión:<sup>27</sup>

- SAF con consumo materno de alcohol confirmado.
- SAF sin consumo materno de alcohol confirmado.
- SAF parcial, con consumo parcial de alcohol confirmado.
- Desórdenes neonatales causados por el alcohol.
- Desórdenes del desarrollo neurológico causados por el alcohol.

El síndrome Alcohólico Fetal afecta a uno de cada tres hijos de madre alcohólica. En Francia, Suecia y Norteamérica se calcula una prevalencia de 1 por 750 nacidos vivos por año y en el caso particular de EE.UU. se ha estimado que el SAF se presenta en el 1,9 por 1000 nacidos vivos. Este mal en EE.UU. y países europeos constituye la tercera causa más común de retardo mental, luego del Síndrome de Down y ciertos defectos del tubo neural. Siendo del mismo modo la

más prevenible. El SAF constituye un problema de salud pública ya que estos niños son abandonados en instituciones de atención para niños discapacitados y en países como el nuestro son blanco muchas veces de abuso y abandono por los padres.

Para entender por qué se produce el SAF debemos tener en cuenta varios factores.

Comenzando debemos recordar que el estado embrionario está marcado por el desarrollo celular, estas células se diferencian determinando los tejidos y órganos, los cuales van asumiendo funciones determinando el comienzo del período fetal. Siendo, este período de transición entre embrión y feto, el tiempo donde da la mayor vulnerabilidad a los efectos tóxicos del alcohol (teratogénicos) esto explica los signos de alteración estructural del SAF. Por otro lado, el alcohol también afecta el período de blastocistos ocasionando retraso en la implantación y cambios estructurales.

Otro acápite a tener en consideración es la mayor susceptibilidad de la mujer a los efectos del alcohol. En 1976, Jones y Jones reportaron que la mujer tenía niveles más altos de alcohol en sangre que el hombre luego de ingerir la misma dosis. Estos se explica debido al menor contenido de agua corporal de la mujer, por lo tanto menor volumen de distribución; luego se descubrió que la mujer tenía menos actividad de la enzima deshidrogenasa gástrica de alcohol, provocando esto un retardo en el vaciamiento gástrico y un incremento en la absorción del alcohol (alrededor de 30% más que el hombre), siendo ésta probablemente la causa más importante por la cual los niveles de etanol en mujeres son tan altos. Además, el abuso continuado de alcohol va produciendo una disminución de la actividad de esta enzima.<sup>11,22</sup>

En términos de niveles de consumo de alcohol y riesgo de que nazcan niños con SAF, la literatura indica que éste se incrementa si el consumo es mayor a 1 onza de alcohol absoluto por día. Un estudio publicado en 1992 en el *Journal of Pediatrics*, encontró un 10% de riesgo de SAF en madres que consumían de 1 a 2 onzas por día (2-4 vasos de bebidas alcohólicas) y éste se incrementaba al 19% si el consumo estaba por encima de las 2 onzas por día (más de 4 vasos de bebidas alcohólicas), en otras palabras este estudio demostró que si la gestante tomaba 2-4 vasos de bebidas alcohólicas por día tenía la probabilidad de 1 en 10 de tener un niño con SAF y si bebía más de 4 vasos de bebidas alcohólicas se acercaba a 1 en 5 de probabilidad que el niño presente la entidad. Otros estudios han sugerido que en mujeres con alcoholismo crónico (usualmente más de 6 vasos de bebidas alcohólicas por día) el riesgo de SAF puede ser del 40% o más. Por lo tanto, aún no se ha establecido un límite seguro para el consumo de alcohol durante el embarazo, siendo la abstinencia la mejor recomendación.

### *FISIOPATOLOGÍA*

Tanto el alcohol, como su producto metabólico el acetaldehído, pueden atravesar sin problemas la unidad feto placentaria, debido a sus características de solubilidad ya que al ser hidrófilo y liposoluble atraviesa sin problemas todas las membranas biológicas, equilibrándose rápidamente en todo el volumen de agua de la unidad madre-placenta-feto. Así, el líquido amniótico se constituye en un reservorio para el alcohol y el acetaldehído. A diferencia del adulto, el feto no posee las enzimas necesarias para eliminar estas sustancias, pasando éstas a su torrente sanguíneo; por lo cual el feto está expuesto a los efectos del alcohol por períodos más largos de tiempo.<sup>23,24</sup>

Los efectos del alcohol en la placenta son muy importantes cuando se describe el SAF, ya que el alcohol y el acetaldehído pueden ser directamente tóxicos para la placenta así como para el feto. El resultado del efecto placentotóxico del etanol es disminuir la función primaria de la placenta, que es proveer nutrientes para el desarrollo del feto, dando como resultado una deficiencia en su crecimiento que es la característica más común del SAF.

El efecto en la placenta también puede involucrar alteraciones en el transporte de varias sustancias esenciales, siendo lo más notable la deprivación de aminoácidos esenciales. Esta deficiencia también contribuye en el retardo de crecimiento debido a la incapacidad del feto para sintetizar las proteínas requeridas para su desarrollo. Ésta es la razón por la cual el alcohol tiene efectos importantes dentro de las 10 primeras semanas de gestación cuando se desarrollan los sistemas.

De acuerdo con estos hallazgos, la hipótesis de síntesis de proteínas y efectos asociados en el desarrollo de los órganos puede demostrarse por tres observaciones básicas.

En humanos y mamíferos, las anomalías del desarrollo relacionados con el alcohol incluyen un grupo de malformaciones físicas en muchos sistemas los cuales son muy variables en su frecuencia y severidad de expresión. Esto sugiere que el alcohol es un teratógeno no específico que afecta algunos procesos de desarrollo común para todas o para la mayoría de tipos celulares.<sup>30,31,35</sup>

La manifestación más común del abuso de alcohol durante la gestación es el retardo del crecimiento intrauterino que clínicamente se expresa como una reducción en la

circunferencia craneana, longitud, peso y en necropsias se ha demostrado alteración del peso de los diferentes órganos.

Para el crecimiento y desarrollo normal es esencial la acumulación y organización de proteínas. El alcohol directa e indirectamente disminuye la síntesis de proteínas en tejidos de feto como en el de adultos; mediante la reducción del RNA y DNA, así como en el contenido de proteínas subcelulares, disminuyendo los procesos celulares que son fundamentales para el crecimiento.

Se ha observado que el zinc y el ácido fólico están disminuidos en el feto debido a la insuficiencia en la transferencia placentaria. Es difícil separar y adjudicar roles específicos al zinc en el síndrome alcohólico fetal, ya que la ingesta de alcohol se asocia a otros factores de riesgo que también son teratógenos, como mal estado nutricional, tabaquismo, abuso de drogas, estrés emocional. Incluso, sólo un pequeño período de déficit de zinc podría jugar un rol crucial en las malformaciones, y es difícil detectar cuál es el período crítico de déficit.<sup>12</sup>

Otros efectos metabólicos del alcohol incluyen: hipotermia relacionada con alcohol, deshidratación, hipoxia fetal y acidosis, y disturbios endocrinos, demostrándose que todo esto ocurre con el incremento de consumo de alcohol por la madre.

Además de los efectos metabólicos del alcohol antes citados, el alcohol etílico también tiene efectos tóxicos directos. Los efectos farmacológicos de etanol son el resultado de la necrosis de la membrana celular, lo cual lleva a una disminución general de la función celular. Entre los mecanismos que han sido propuestos para estos efectos citotóxicos están: la interferen-

cia con la proliferación celular, alteraciones en elementos del citoesqueleto o de los componentes de la matriz extracelular.<sup>32</sup>

Las bases de la patogenia de las anomalías faciales y del cerebro asociadas con esta entidad, pueden ser explicadas por la muerte celular y de la localización de las mismas. Según Lirie E. Kotch y asociados, "la exposición aguda a los efectos teratógenos del etanol en embriones de ratón en vivo, dan como resultado (dentro de las primeras 12 horas de exposición) la muerte excesiva de poblaciones celulares seleccionadas". Este patrón de muerte celular observado involucra principalmente a la población celular del borde de la placa neural anterior, correlacionándose con las malformaciones observadas que incluyen anencefalia, displasia de la pituitaria, labio leporino, hipoplasia maxilar y deficiencia faciales medias. Kotch demuestra en su artículo que la población del ectomesénquima contribuye de forma importante en el desarrollo de la cara. Además, de que la prominencia media y lateral nasal es poblada por células derivadas de extremo caudal del proencéfalo y rostral del mesencéfalo y que el ribete neural mesencefálico aporta a las células de la cresta que pueblan la eminencia maxilar. Con esta información es evidente que la muerte celular en zonas específicas da como resultado anomalías faciales y craneales. Algunos ejemplos dados por Kotch de malformaciones específicas basados en la muerte celular son: la pérdida de islotes de células de la línea media rostral pueden producir hipoplasia pituitaria y displasia frontonasales.<sup>42</sup>

Los efectos a lo largo de borde del proencéfalo que incluye el territorio de la prominencia nasal media, placas olfatorias y prominencia lateral nasal darían como resultado bulbos olfatorios pequeños y nariz pequeña y los efectos a lo largo del

borde del mesencéfalo producirían micrognatia.

Sin embargo, muchas de estas alteraciones no se observan en recién nacidos de madres alcohólicas, ya que éstas están asociadas a un alto grado de mortalidad prenatal, lo cual impediría que estas malformaciones se expresen fenotípicamente. La literatura menciona que el grado de abortos espontáneos es el doble en mujeres alcohólicas comparado con las mujeres que no consumen alcohol.

Diferentes estudios realizados demostraron que la célula glial es la más afectada por el alcohol, sugiriendo que alteraciones en estas células pueden participar en las alteraciones del desarrollo del sistema nervioso central. Los estudios demostraron que la exposición al alcohol impide la mielinogénesis y está asociado con heterotopías de la neuroglia y astrogliogénesis anormal. En cultivo de células de corteza cerebral de ratas se demostró que el etanol afecta al DNA y RNA, la síntesis de proteínas, disminuye el número de células en mitosis, altera el contenido y distribución de las proteínas del citoesqueleto, la proteína ácida fibrilar glial e induce estrés oxidativo. Además, la exposición al etanol en la embriogénesis altera el desarrollo normal de los principales precursores del astrocito, alterando la expresión de la enzima GFPA y disminuyendo los niveles de RNAm que codifica esta enzima tanto en el feto como en el período post natal. Recientes evidencias sugieren que el etanol interferiría con los procesos de transcripción de GFPA, esto conllevaría a la reducción en la expresión del gen para GFAP durante la astrogliogénesis. Por otro lado, también se ha investigado, cómo el etanol afecta la respuesta de las células precursoras neuronales a los factores de crecimiento, encontrándose que el etanol reduce la expresión de los

receptores para el factor de crecimiento fibroblástico, factor de crecimiento dependiente de insulina tipo I y el factor de crecimiento neural, además de bloquear la acción de los factores de crecimiento. En cuanto a neurotransmisores se ha observado disminución de la acetilcolina así como de la enzima sintetasa de glutamina, esto último demostró que sucede a la exposición de todas las concentraciones de alcohol aún las más bajas; también se ha encontrado alteración en los niveles de dopamina y de los receptores dopaminérgicos estriatales.<sup>38,39,41,48,49</sup>

Usando la resonancia magnética los científicos han demostrado microcefalia, reducción del volumen del cerebelo, del ganglio basal y de estructuras del diencefalo, además de anomalías en la sinapsis del área del cuerpo calloso.

En cuanto al sistema inmune a la luz del nuevo conocimiento de que este sistema responde a mecanismos de feedback del sistema nervioso central, ya que hormonas liberadas del eje hipotálamo/pituitariogonadal, glándulas adrenales y tiroideas que funcionarían como inmunomoduladores, además de señales moduladores enviadas a través de neuronas eferentes del sistema autónomo.<sup>30</sup>

Conllevando a que cualquier alteración en estas vías podría ser causante de la disminución de la respuesta inmune en estos niños. Gottesfeld reconoce que los niveles aumentados de corticoides en suero observados con la exposición prenatal de alcohol, jugarían un rol importante al tener efectos supresivos en el número de linfocitos, función y actividad de los neutrófilos. Todo lo anteriormente mencionado trataría de explicar la mayor susceptibilidad a infecciones observada en estos niños.

Un estudio realizado en 1981 (Chile) con trece niños portadores de SAF, entre 1 y 10,5 años de edad, sin presentar desnutrición al momento del estudio, se encontró: disminución del número de linfocitos totales que no es distinto al observado en los niños que fueron pequeños para la edad gestacional; todos estos SAF fueron PEG, disminución de linfocitos T, disminución de la respuesta a mitógenos, disminución de la hipersensibilidad retardada, disminución de linfocitos B, anomalías en las concentraciones de IgA, IgG, IgM, aisladas o combinadas y aumento de la concentración de eosinófilos.<sup>4</sup> Recientemente, se han descrito pacientes que presentan el síndrome de Di George y cuyas madres eran alcohólicas crónicas. Llama la atención, la similitud del fenotipo de SAF y este síndrome, aunque no se han detectado anomalías del metabolismo del calcio en los SAF.<sup>4,46</sup>

Por último, existen escasas publicaciones acerca de la enfermedad hepática en los SAF. De los distintos estudios publicados, existe al parecer, alteraciones hepáticas en los SAF similares a la enfermedad hepática alcohólica adulta, la pregunta es si el alcohol en el embarazo produciría una lesión teratogénica en el hígado, que lleva a una alteración de la arquitectura o es que la

ingesta crónica de alcohol por la madre produce efectos celulares en el feto, similares a los vistos en adultos alcohólicos.<sup>13,18</sup>

### CONCLUSIONES

Dado que este problema es altamente prevenible, se debe dar mayor difusión de información sobre el Síndrome Alcohólico Fetal y promover los estudios de investigación experimentales sobre el tema, con la finalidad de lograr un mayor compromiso de los profesionales de salud.

A los profesionales de la salud que atienden a mujeres durante sus años de fertilidad les corresponde aconsejar a sus pacientes para que no usen ninguna bebida alcohólica durante el embarazo y además investigar acerca del consumo de alcohol entre sus pacientes y documentarlo en la historia médica, para lo cual sería necesario agregar este ítem en el carné de control prenatal.

Al no existir una cantidad de alcohol moderada que no cause riesgos durante el embarazo, ni tampoco un período durante el embarazo, libre del riesgo de los daños del alcohol, la mejor recomendación es la abstinencia.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Mena, M y cols. Prevalencia del Síndrome Alcohólico Fetal en escuelas de Educación Diferenciada de Concepción, Chile. Revista de la Sanidad de las Fuerzas Policiales. 1985; 46:20-27.
2. INEI Perú. Estadística sobre producción, tráfico y consumo de drogas 1994-96. 1997: 125.
3. INEI. Compendio de Estadística Sociales 1995-96. 1996:479.
4. Contradrogas. Encuesta Nacional sobre Uso y Abuso de Drogas en el Perú, Lima, 1999.
5. Jonson, SH et al. Inmune deficiency in fetal alcohol syndrome. Pediatric Res. 1981:15:908-11.



6. Mena, M. y cols. Síndrome fetal alcohólico. *Rev. Chilena de Pediatría*. 1982; 53:127-133.
7. Mericq, V. Síndrome fetal alcohólico. *Rev. Pediatría al Día*. 1991; 7:139-147.
8. Carlson, N. *Fundamentos de Psicología Fisiológica*, México, 1996.
9. Kaplan, H. *Sinopsis de Psiquiatría*. Editorial Médica Panamericana, 1996.
10. Seidell H, Ball J. & Benedict W. *Manual Mosby Exploración Física*. Editorial Mosby, 1993.
11. Grinspoorr L. & Bakalar J. Alcohol abuse and dependence. *The Harvard Medical School Mental Health Review*, 1990.
12. Amman AJ. et al. The Di George syndrome and the fetal alcohol syndrome. *Am J Dis Child*. 1992, 136: 906-8.
13. Craig Mc Clain et al. Zinc deficiency in the alcoholic: A Review. *Alcoholism: Clin Exp Res*. 1983; 7(1): 5-10.
14. Lepkowitzch Iay H. et al. Hepatic fibrosis in fetal alcohol syndrome. *Gastroenterology*. 1983; 85:951-7.
15. Lieber. Interactions of alcohol and Nutrition. *Alcoholism. Clin Exp Res*. 1983; 7(1); 2-4.
16. Mardones, F. y col. Alcoholismo Fetal. Subestimación de un problema pediátrico de primera magnitud *Rev. Chil Ped*. 1982; 53:463-7.
17. Mena, M. y col. Combinación de los síndromes de alcohol e hidantoína fetal. *Rev. Chil Ped*. 1989; 60(2): 100-3.
18. Mena, M. y col. Síndrome alcohólico fetal como causa de desnutrición secundaria. *Rev. Chil Ped*. 1985; 55(1).14-20.
19. Moller Jon et al. Hepatic dysfunction in patient with fetal alcohol syndrome. *Lancet*. 1979; 17:605-6.
20. Rosset HL. et al. Strategies for prevention of fetal alcohol effects. *Obst Gynecol*. 1981; 57(1):1-7.
21. Vidal G. & Alarcon R. *Psiquiatría*. Editorial Médica Panamericana. 1986.
22. OPS. Género, Mujer y salud en las Américas. *Publicación Científica N° 541*, 1993.
23. *Medical Clinics of North America*. Alcohol and other substance abuse; 1997; 81:979-998.
24. Committee on Substance Abuse and Committee on Children with Disabilities. *Fetal Alcohol Syndrome and Fetal Alcohol Effects*. *Pediatrics*. 1993; 91(5): 1004-1006.
25. *Effects of Alcohol on Fetal and Postnatal Development*. Ninth special report to the USA Congress on Alcohol Health and Human Service. June 1997.
26. Stratton K; Battaglia F. *Fetal Alcohol Syndrome: Diagnosis and Treatment*. Institute of Medicine. Washington, DC, National Academy Press, 1996.
27. Rosett HL. A Clinical perspective of the Fetal Alcohol Syndrome. *Alcohol Clin Exp. Res*. 1980; 4:489-503.

28. Sokol, R. & Clarren, SK. Guidelines for use of terminology describing the impact of prenatal alcohol on the off-spring. *Alcohol Clin Exp Res.* 1989; 13 (4):597-598.
29. Aase, JM. Clinical recognition of FAS. Difficulties of detection and diagnosis. *Alcohol Health Res World.* 1994; 18(1): 5-9.
30. Abel, E.L. *Fetal Alcohol Syndrome and Fetal Alcohol Effects.* New York: Plenum Press. 1984. p. 64.
31. Gottesfeld, Z. & Abel E. L. Maternal and Paternal Alcohol Use: Effects on The Immune System of the offspring. *Life Sciences.* 1991; 48:1-8.
32. Kotch, L. E. & SULIK. K. K. Experimental Fetal Alcohol Syndrome: Proposed pathogenic Basis for a Variety of Associated Facial and Brain Anomalies. *American Journal of Medical Genetics,* 1992; 44: 168-176.
33. Luke, B. The Metabolic Basis of the Fetal Alcohol Syndrome. *International Journal of Fertility.* 1990; 35(6): p. 333-337.
34. Walpole, I. et.al. Low to Moderate Maternal Alcohol Use Before and During Pregnancy, and Neurobehavioral Outcome in the Newborn Infant. *Development Medicine and Child Neurology.* 1991; 33: 875-883.
35. Clarren, S. & Alvor E. et.al. Severe Child Brain Damage Due to Mother's Alcohol Drinking. *Journal of Pediatrics,* 1992 (1): 64-67.
36. Sulik, K. Jhonston, M. & Webb M. Fetal Alcohol Syndrome Occurs after One Binge Drinking Episode. *Science.* November 1981: 20.
37. Coles, C. Reading Test Score Lower in Children Whose Mothers Drank Alcohol During Lat Trimester of Pregnancy. *Neurotoxicology and Teratology.* 1991; 3:357-367.
38. Gusella, J. & Fried, P. Language Skills Damage Easily from Light Social Drinking. *Neurobehavioral toxicology and Teratology.* 1984; 6:13-17.
39. Lucchi, L. & Covelli, V. Attention Deficit Disorder (A.D.D.) Link Brain Neurotransmitter Dopamine Lower After Alcohol Exposure. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology,* 1984; 6:19-21.
40. Mattson, S. & Riley, E. Abnormal Brain Area (in Basal Ganglia) Found in Children Prenatally Exposed to Alcohol. *Neurotoxicology and Teratology.* 1994; 16(3):283-289.
41. Shaywitz, S. & Cohen, D. Hyperactivity A.D.D and Behavior Disorders Linked with Alcohol Exposure. *Journal of Pediatrics.* 1990; 96:978.
42. Kennedy, L. & Mujerky, S. Damage to Astrocyte Brain Cells following "Realistic" Alcohol Exposures. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology,* 1986; 8:17-21.
43. Church, M. & Abel, EL. Fetal Alcohol Syndrome. Hearing, speech, language, and vestibular disorders. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America.* 1998; 25(1): 85-97.
44. Cartwright, M, Tessmer, LL. & Smith, SM. Ethanol-induced neural crest apoptosis is coincident with

- their endogenous death, but is mechanistically distinct. *Alcoholism, Clinic and Experimental Research*. 1998; 22(1): 142-9.
45. Streissguth, F. Mental illness in adults with fetal alcohol syndrome or fetal alcohol effects. *American Journal of Psychiatry*. 1998; 155(4): 552-4.
46. Romera G, Fernández A. y cols. Embriofetopatía alcohólica. Casuística neonatal propia en los últimos doce años. *Anales Españoles de Pediatría*. 1997; 47(4): 405-9.
47. Keiver K, Ellis L, Anzaurt A. & Weinberg J. Effect of prenatal ethanol exposure on fetal calcium metabolism. *Alcoholism, Clinic and Experimental Research*. 1997; 21(9): 1612-8.
48. Livant EJ, Welles EG. & Ewald SJ. Chronic ethanol exposure alters leukocyte subsets in repopulating spleens, but does not alter negative selection in thymuses of sublethally irradiated mice. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. 1997; 21(8): 1520-9.
49. Guerri C. & Renau-Piqueras J. Alcohol, astroglia, and brain development. *Molecular Neurobiology*. 1997; 15(1): 65-81.
50. Luo J. & Miller MW. Differential sensitivity of human neuroblastoma cell lines to ethanol: correlations with their proliferation responses to mitogenic growth factors and expression of growth factor receptors. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. 1997; 21(7): 1186-94.