

CONSECUENCIAS DEL ALCOHOL DURANTE LA GESTACION SOBRE EL DESARROLLO POSTNATAL

Dolores López-Tejera, Miquel Llobera y Emilio Herrera
Departamento de Bioquímica y Fisiología.
Facultad de Biología.
Universidad de Barcelona. 08071-Barcelona

Introducción

Desde hace muchos años se conoce que la ingesta de alcohol por la madre gestante repercute negativamente sobre el desarrollo postnatal de la prole (ver capítulo anterior). En el año 1973, Jones y col (1) publicaron un estudio epidemiológico en el que describieron por vez primera un conjunto de alteraciones que observaron repetidamente en los hijos de madres alcohólicas y que denominaron «Síndrome de Alcoholismo Fetal» (FAS). Las principales características que definen este Síndrome (2, 3) son:

a) retraso del crecimiento intrauterino, con disminución del peso y la talla corporales, el perímetro craneal y el peso cerebral en el momento del nacimiento. En muchos casos, este retraso se mantiene durante la infancia y la adolescencia.

b) aspectos faciales característicos, como fisuras palpebrales cortas que dan la sensación de ojos pequeños y alargados, nariz pequeña, filtrum poco diferenciado y labios delgados, especialmente el superior (figura 1).

c) disfunción general del Sistema Nervioso Central, con irritabilidad, temblores, disminución del reflejo de succión, retraso mental, dificultad de aprendizaje, hiperactividad, hiperexcitabilidad y disminución generalizada de la atención, alteraciones del comportamiento, etc.

d) alteraciones del esqueleto, cardiovasculares, renales, oculares, etc.

Existe sin embargo una gran variabilidad en el grado de afectación, que va desde la falta total de alteraciones hasta la muerte fetal o postnatal. Posiblemente esta variabilidad se deba, además del diferente patrón de ingesta materna de etanol, a diferencias en la sensibilidad de la madre y del feto hacia el alcohol: Se sabe que la etapa y el grado de alcoholismo de la madre influye tanto sobre el grado de afectación como sobre la frecuencia de la presentación de FAS en la descendencia (figura 2) (4). Esta diferente afectación ha hecho que se reserve la denominación de FAS para aquellos casos en los que se presentan todas o casi todas las alteraciones antes descritas.

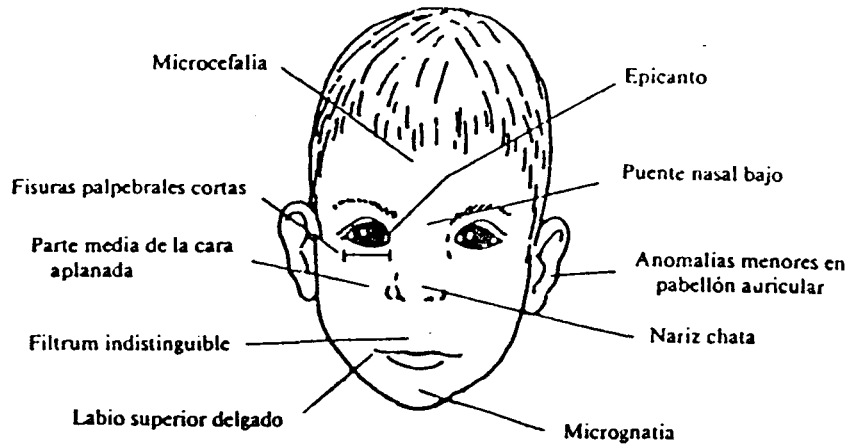


Figura 1. La facies en el Síndrome Alcohólico Fetal. Características faciales comunes en niños con FAS. Las señaladas en el lado izquierdo se presentan con mayor frecuencia que las señaladas en el lado derecho (Tomado de referencia 56).

enominando simplemente «Efectos del Alcohol sobre el Feto» (FAE) para aquellos en los que las alteraciones son pocas y/o poco evidentes (3).

La incidencia potencial del FAS y FAE en los países occidentales es muy variable, y se calcula entre una frecuencia de 1/2500 hasta incluso 1/100 de los nacimientos (4) (tabla 1), configurándose cada vez más como una entidad clínica en aumento en determinadas poblaciones. A pesar de lo alarmante de estas cifras todavía se desconocen los mecanismos por los que el etanol y/o sus metabolitos producen teratogénesis en el feto, afectando al desarrollo general postnatal del recién nacido.

La necesidad de profundizar en las causas por las que el etanol da lugar al mencionado Síndrome ha llevado a reproducir estos efectos en diferentes especies animales. La rata es un animal experimental muy utilizado en los estudios del FAS, aunque el efecto teratogénico del etanol sobre esta especie todavía se cuestiona (5). Como se indica en el capítulo anterior, existen diferencias entre la rata y el hombre en cuanto a las enzimas que metabolizan el etanol. Todo ello obliga a llevar a cabo una serie de estudios comportamentales complementarios en aquellos casos en que no existen evidencias de alteraciones físicas claras (teratogénia). Aunque la utilización de modelos experimentales presenta numerosas ventajas, también tiene inconvenientes, siendo uno de los principales que los animales no ingieran alcohol de manera voluntaria y en cantidad suficiente para que se produzcan las mismas alteraciones que se presentan en humanos, siendo pues necesaria la administración más o menos forzada.

En este capítulo intentamos dar una visión muy generalizada del tema que nos ocupa, describiendo el desarrollo corporal, la evolución reflejo-sensorial y comportamental, así como los aspectos bioquímicos y fisiológicos más relevantes que presenta la prole afectada por el Síndrome. Los resultados

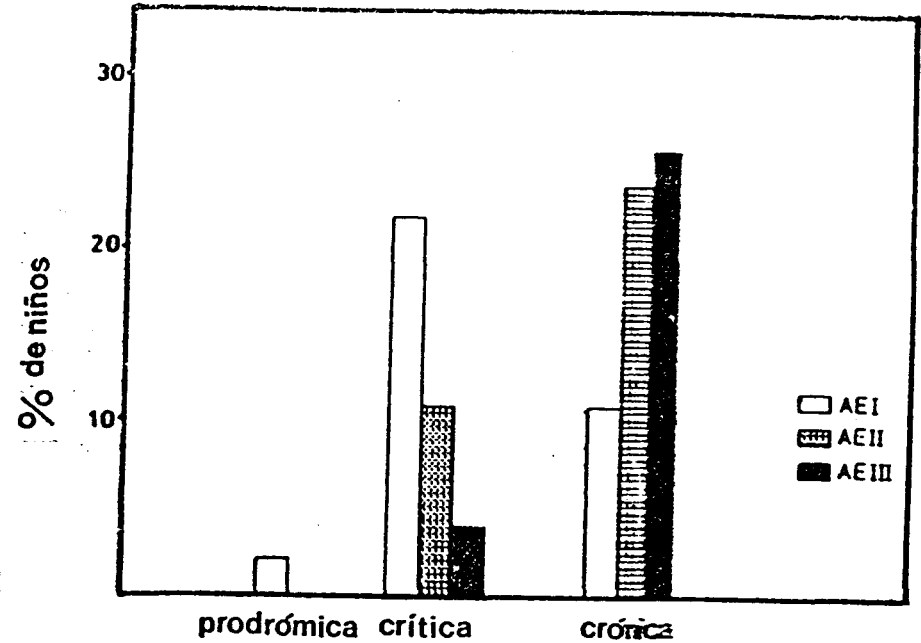


Figura 2. Influencia de la fase del alcoholismo materno en humanos y el grado de embriopatía alcohólica en la descendencia. Las fases de alcoholismo descritas son prodrómica (alcoholismo moderado), crítica (dependencia psicológica y física del alcohol) y crónica (ingesta continuada y total dependencia). Se cuantifican diversos grados de Embriopatía Alcohólica (AE): (AE) retraso en el crecimiento en general pero con pocas o ninguna anomalía facial, AE II además de retraso en crecimiento pre y postnatal, leves anomalías neurológicas y faciales, y AE III presentan alteraciones neurológicas graves con malformaciones viscerales y faciales. (Tomado de referencia 4).

Tabla 1
FRECUENCIA DE NACIMIENTOS CON EMBRIOPATIA ALCOHOLICA EN DISTINTAS POBLACIONES HUMANAS (TOMADO DE REFERENCIA 4).

Francia (EAIII)	1:212
Suecia	1:700
Claveland (EE.UU)	1:600
Seattle (EE.UU)	1:2500
Boston (EE.UU)	1:750
Nuevo Méjico (Indios)	1:322
Canadá (Indios)	1:170
España	1:100
	1:400

expuestos proceden en su mayoría de nuestra propia investigación sobre el tema y desarrollada en la rata, así como de otros estudios clínicos y experimentales más característicos.

El modelo de ingesta crónica de etanol empleado por nosotros en rata (6) consiste en suministrar dicho compuesto en el agua de bebida durante un periodo pregestacional de cuatro semanas y a dosis crecientes (10, 15, 20 y 25 %, v/v). Durante la gestación la dosis suministrada se mantiene constante al nivel del 25 %. Después del parto espontáneo las crías recién nacidas son colocadas con una nodriza no-alcohólica, que haya parido el mismo día que las madres experimentales, pero sin recibir ningún tratamiento ni manipulación previos. De esta forma las alteraciones encontradas en el desarrollo postnatal deberán ser atribuidas a efectos de la ingesta materna de etanol durante la gestación y no a posibles alteraciones en la lactancia materna. Como controles se utilizaron crías nacidas de madres no-tratadas y crías nacidas de madres desnutridas, con un grado de desnutrición semejante al que presentan las tratadas con etanol (6). Ello permite conocer si la causa es el etanol *per se* o bien los efectos secundarios de la malnutrición asociada que tiene lugar normalmente con la ingesta de esta droga (7).

Mortalidad pre y postnatal

Uno de los efectos característicos de la ingesta de etanol por la madre gestante es el elevado número de reabsorciones fetales y de gestaciones no viables que conlleva, así como una elevada tasa de mortalidad neonatal de la prole (8-10), la cual se produce normalmente durante los primeros días de vida extrauterina (figura 3). Aunque en la actualidad la etiología de esta muerte neonatal se desconoce, podría residir en el inicio de la alimentación láctea, pero como exponremos en el último apartado de este capítulo, todavía no se dispone de pruebas concluyentes en este sentido.

Desarrollo pondo-estatural y peso del cerebro

Como hemos comentado, el retraso tanto del peso como de la talla corporales en la prole es una de las alteraciones características del FAS (6, 11, 12). En la figura 4 se puede observar que tanto el peso como la talla de las crías de ratas alcohólicas están disminuidos ya en el momento del nacimiento y durante los primeros días de la lactancia. El peso parece recuperarse a los pocos días de vida, pero la talla se mantiene inferior a la de controles incluso hasta el día 15 (13). Otros autores (11) demuestran que este parámetro corporal se halla disminuido en rata incluso a los 30 y 51 días de edad, acompañado también por una inmadurez ósea en dichas crías prenatalmente expuestas al etanol (11, 12).

Es difícil saber cuáles son las causas responsables de este retraso en el crecimiento postnatal pues no existen estudios que demuestren un efecto directo del etanol sobre el desarrollo esquelético. Sin embargo, el hecho de que este retraso no se presente en las crías de madres desnutridas permite suponer

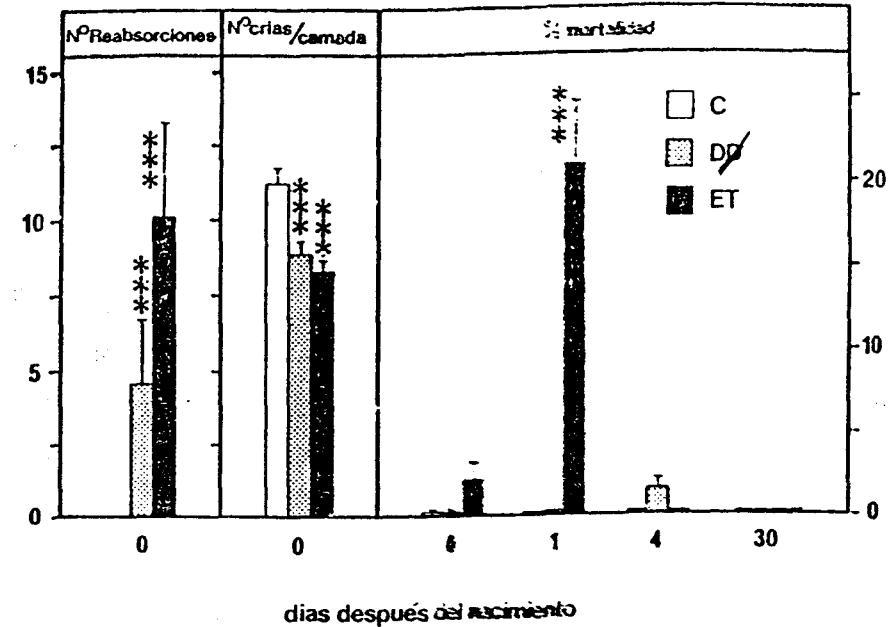


Figura 3. Número de reabsorciones como número de embriones fecundados que no llegaron a término, tamaño de la camada como número de crías (vivas o muertas) nacidas a término e índice de mortalidad postnatal como % de crías por camada que nacieron muertas (día 0) o que murieron antes del primero, cuarto o treinta días después del nacimiento. C = ratas control, D = crías de ratas sometidas al mismo grado de desnutrición que las ratas alcohólicas, ET = crías de ratas que ingirieron etanol durante 4 semanas de pregestación (10, 15, 20 y 25 % en el agua de bebida, incrementando la dosis cada semana) y durante la gestación (25 %) (ver texto). Todas las crías fueron colocadas con una nodriza normal inmediatamente después del nacimiento. Los datos son medias \pm error estándar de 5-8 camadas por grupo. Comparaciones estadísticas por t de Student: *** = $p < 0.001$ (Tomado de referencias 13 y 57).

que el etanol *in utero* es el principal responsable de estas alteraciones. En este sentido, se ha descrito que el etanol disminuye el transporte placentario de nutrientes (14, 15), quizás a través de una disminución del tamaño de la placenta, de la alteración de enzimas transportadoras de aminoácidos y/o de la modificación de la situación nutricional materna (ver capítulo anterior). Por otro lado, la alteración de la síntesis proteica fetal (16), así como los importantes cambios hormonales que acontecen en los neonatos de madre alcohólica (17-19) pueden ser causantes indirectos del menor crecimiento generalizado de la prole afectada. La insulina plasmática presenta tendencia a valores superiores en relación a los de crías recién nacidas controles (19, 20), y como se sabe, esta hormona parece promover durante la etapa fetal la síntesis de colágeno esquelético (21). De ratas firmes y como se discutirá en los

□ C ▨ DØ ▩ ET

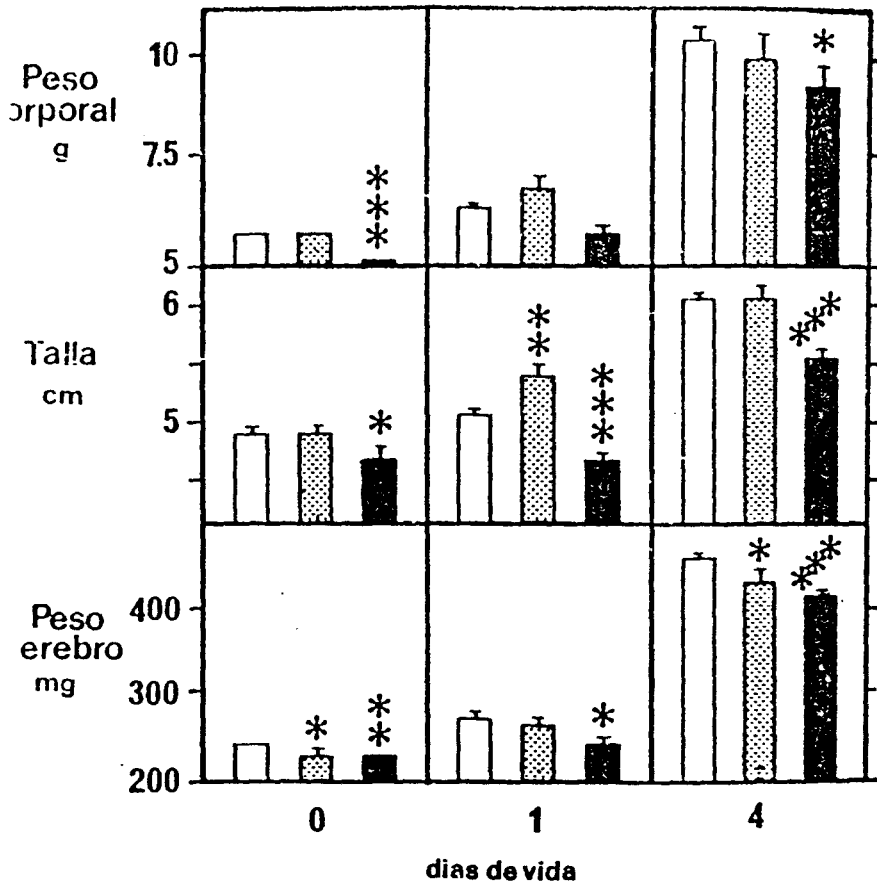


Figura 4. Parámetros pondoestaturales de crías recién nacidas (día 0) o de 1 ó 4 días de vida postnatal, procedentes de ratas tratadas o no con etanol durante la gestación (igual modelo experimental y nomenclatura que en figura 3). * = $p < 0.05$. ** = $p < 0.01$, *** = $p < 0.001$ (de referencias 13 y 57).

artados posteriores, durante la vida postnatal de estas crías parece existir una cierta resistencia a la insulina que complica aún más el estudio de los factores causales de estas alteraciones.

Sin embargo, esta alteración hormonal (13, 19, 20) junto con los aumentos de los niveles de GH (17) y de los de glucocorticoides (18) en las crías recién nacidas prenatalmente expuestas al etanol, podrían estar implicadas en el futuro desarrollo esquelético de las mismas, así como en el del niño afectado por el Síndrome (22, 23).

Este conjunto de posibles causas intrauterinas y/o extrauterinas que afectan al desarrollo morfológico general también es extrapolable a su efecto sobre determinados tejidos, y particularmente al cerebro. El etanol y/o la desnutrición *in utero* producen un déficit celular en el cerebro fetal que conducen a microcefalia (24). Esta alteración se refleja en una disminución del peso cerebral durante los primeros días de vida postnatal (figura 4), que se mantiene incluso hasta la edad adulta (25, 26).

Las alteraciones morfológicas cerebrales van asociadas con alteraciones histológicas tales como una disminución del grosor de la corteza cerebral y del número de espinas dendríticas (figura 5). Estos parámetros histológicos se

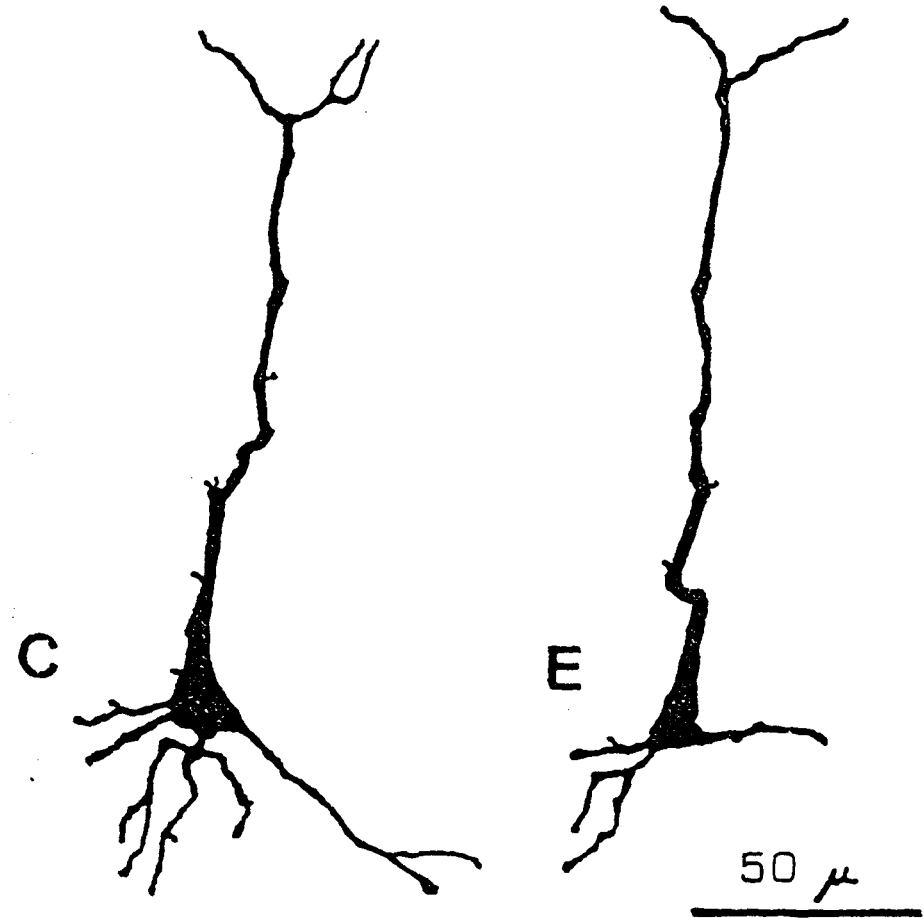


Figura 5. Dibujo con cámara clara de una neurona tipo procedente de la V capa de células piramidales de cerebro de cría de 4 días de edad, nacidas de madre control (C) o madre tratada con etanol (E). Nótese la reducción en E respecto a C del número de dendritas primarias, secundarias (25µm) y terciarias (50 µm). (Igual modelo experimental que en figura 1) (Tomado de referencia 57).

recuperan hacia el final de la lactancia (13). Este mismo comportamiento de iteración postnatal y recuperación posterior también se presenta en el contenido total de mielina cerebral (27), aunque en otros estudios se ha descrito que este parámetro en ratas de 52 días de edad expuestas al etanol durante la vida prenatal era inferior que en sus respectivos controles (figura 6) (28). Por otro lado, aunque la concentración de monoaminas endógenas (como noradrenalina, dopamina, serotonina, etc) y la de 5-OH-acético en tronco y encéfalo (13, 29) también presentan esta tendencia a la recuperación, otros parámetros bioquímicos tales como la actividad enzimática del sistema Na^+ / K^+ ATPasa se muestra afectado incluso a los 45 días de edad (26).

La extrapolación de los efectos bioquímicos e histológicos observados en el cerebro de rata al estudio de las anomalías cerebrales del FAS en humanos, se complica al no disponer de suficiente información sobre estos últimos por razones obvias. Además hay que recordar que en la rata la maduración cerebral tiene lugar principalmente durante la vida extrauterina, por lo que cabe esperar que en humanos los efectos del etanol *in utero* sean más acusados y menos reversibles.

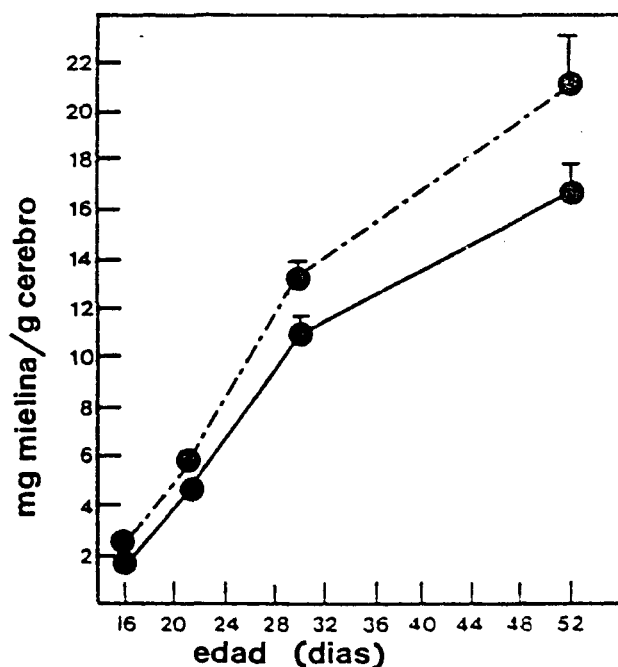


Figura 6. Acumulación postnatal de mielina en crías nacidas de madres tratadas con etanol durante la gestación. (●—●) respecto a crías controles (●- - -●) (Modificado de referencia 28).

Desarrollo reflejo-sensorial

Es conocido que el FAS va asociado con una alteración del Sistema Nervioso Central, existiendo evidencias claras en los niños afectados por el Síndrome: dificultad en el aprendizaje, falta de atención, retraso intelectual, gran vulnerabilidad al estrés y retraso en el desarrollo reflejo-sensorial y motor (30, 31). Estas alteraciones comportamentales en humanos ponen claramente de manifiesto una grave alteración funcional del cerebro postnatal, con base posiblemente bioquímica.

Los estudios sobre la teratogenia del comportamiento en rata (32) también son importantes ya que nos confirman alteraciones funcionales cerebrales, aún cuando la recuperación morfológica sea completa en algunas zonas del cerebro. En este sentido se han estudiado diferentes tests de maduración reflejo-sensorial en animales expuestos prenatalmente a etanol (32, 32). La edad de separación de los párpados, la de apertura del conducto auditivo externo, la capacidad de girar en caída libre o «air righting reflex», y la edad de erupción de los incisivos están retrasadas en las crías nacidas de madres alcohólicas (figura 7), aunque los resultados son variables dependiendo de la dosis de etanol y del sistema de administración empleado (33, 34). Esto último también justifica el hecho de que existan otros estudios en donde no aparece ni recuperación morfológica cerebral, ni reflejo-sensorial en ratas adultas expuestas prenatalmente al etanol (28, 35).

Alteraciones bioquímicas

Si se compara con los estudios comentados más arriba, existen muy pocos trabajos que describan los efectos del etanol *in utero* sobre los cambios metabólicos en la fase postnatal de la cría (12, 13, 19, 20, 36, 37), ya que la mayoría de investigaciones están centradas en el estudio del desarrollo morfológico, cerebral y comportamental de las crías nacidas de madres alcohólicas.

Dada la diferente adaptación bioquímica y fisiológica que existe durante el desarrollo postnatal de la rata, hemos creído conveniente agrupar los diferentes estudios sobre el FAS en apartados relacionados con etapas postnatales concretas.

a) Etapa perinatal

A pesar de la hipoglucemia materna gestacional de las madres alcohólicas (ver capítulo anterior), a las 2-4 horas de vida extrauterina las crías nacidas de madres alcohólicas presentan una glucemia normal y una insulinemia también normal (figura 8) o incluso ligeramente elevada (19, 20) dependiendo en algunos casos del modelo de administración de etanol utilizado y de las horas de vida extrauterina estudiadas (19). Como comentaremos más adelante, esta ligera hiperinsulinemia basal concuerda también con una ligera «resistencia» a la insulina de estos animales desde los primeros días después del nacimiento (figura 9).

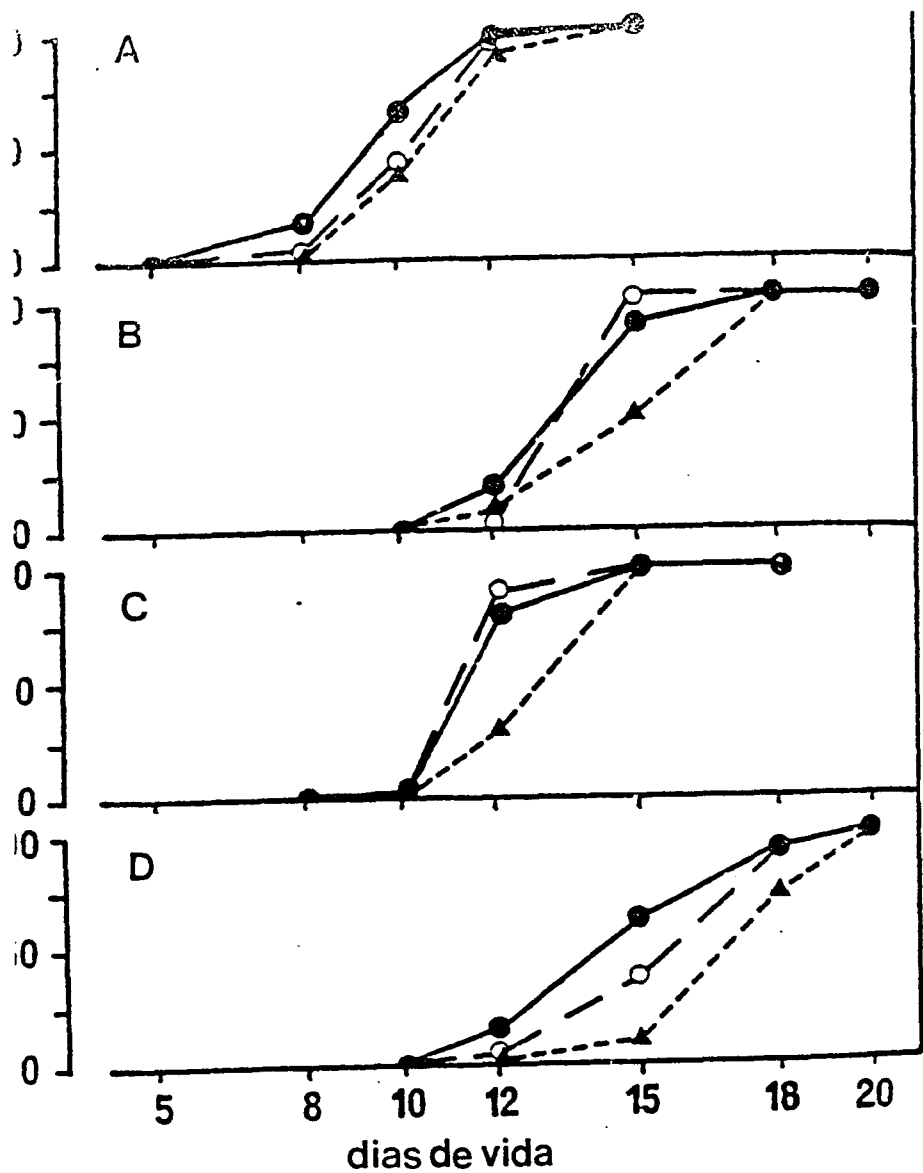


Figura 7. Adquisición después del nacimiento de la erupción de incisivos (A), la apertura de los ojos (B), la apertura del conducto auditivo (C) y el reflejo de giro en caída libre (D). (Porcentaje acumulativo de crías por camada que presentan positivo el test estudiado) Crías nacidas de ratas control C (●—●), ratas tratadas con alcohol (△---△) y ratas malnutridas (○—○). Comparaciones estadísticas por U de Mann-Whitney. En todos los casos existe diferencia significativa entre las crías alcohólicas y las controles. (Igual modelo experimental y nomenclatura que en figura 3 (Tomado de referencia 57).

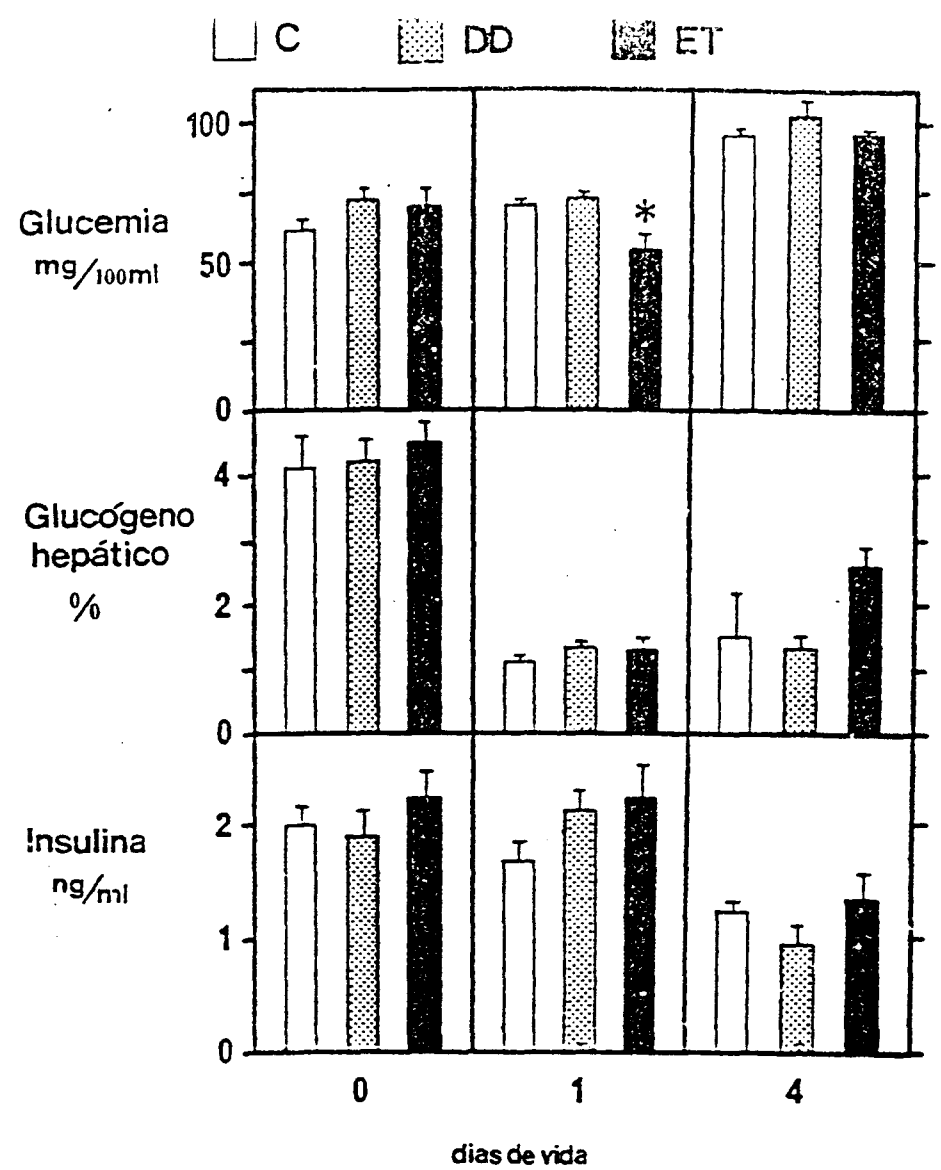


Figura 8. Niveles de glucosa en sangre, glucógeno en hígado e insulina en plasma de crías recién nacidas (día 0) o de 1 ó 4 días de vida postnatal, procedentes de ratas tratadas o no con etanol durante la gestación (mismo modelo experimental y nomenclatura que en figura 3); * = $p < 0,05$ (Tomado de referencia 13).

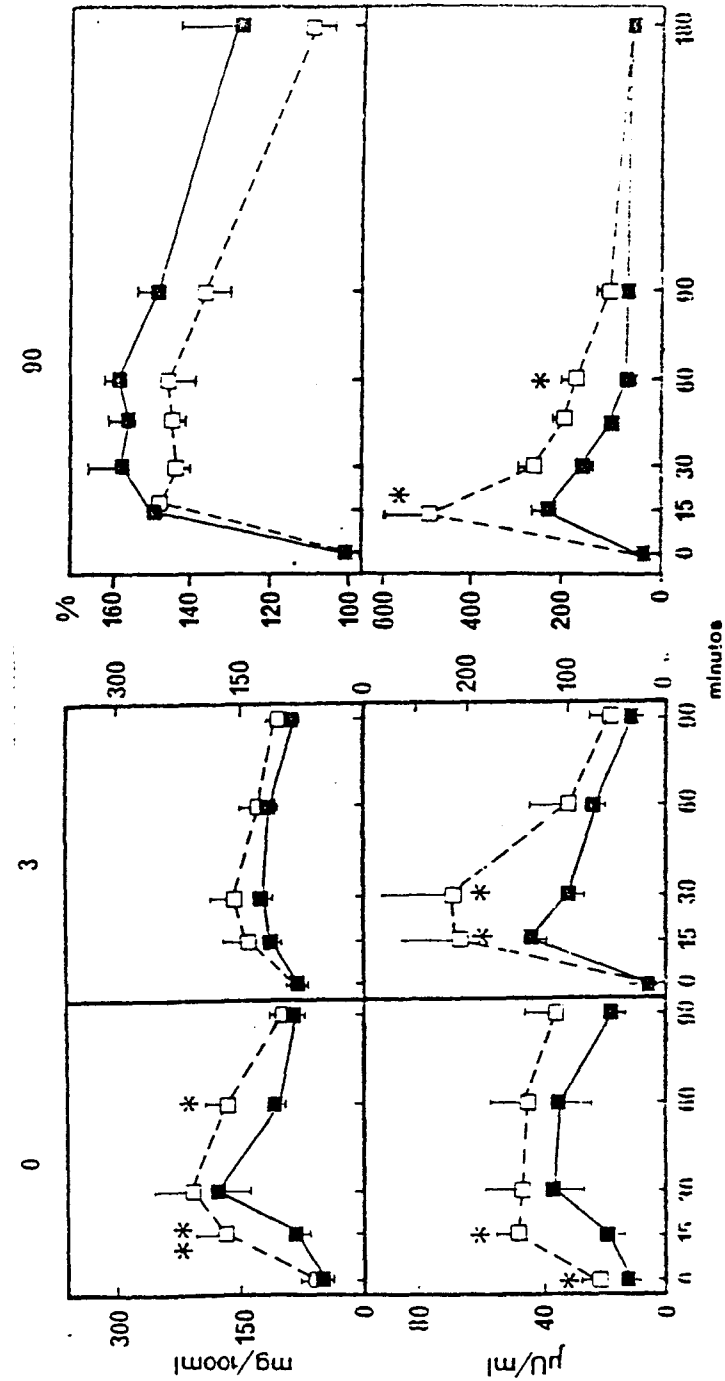


Figura 9. Niveles de glucosa en sangre e insulina en plasma tras la administración oral de 2 g. de glucosa/kg de peso corporal (tiempo 0) a crías recién nacidas (0) o de 3 días de vida postnatal, y a adultos (90 días de vida postnatal) procedentes de madres controles (■) o tratadas con etanol durante la pregestación y la gestación (□) igual modelo experimental que el descrito en figura 3) (datos de 0 y 3 días, de la referencia 20, y de 90 días de la referencia 13).

Podría interpretarse que el etanol ingerido por la madre ha actuado durante etapas embrionarias sobre la maduración del páncreas fetal, afectando su diferenciación celular y al porcentaje de células beta secretoras de insulina. En este sentido parece ser que el contenido total de insulina pancreática está disminuido en los neonatos que han sido expuestos al etanol durante la etapa gestacional (13).

Este posible efecto del etanol sobre el feto está poco estudiado aunque en algunos trabajos se describe que la desnutrición materna provoca un claro descenso del contenido de insulina pancreática fetal potenciado según estos autores por la hipoglucemia materna gestacional (38) e incluso por el descenso del flujo sanguíneo placentario.

La alteración del patrón hormonal podría afectar al crecimiento postnatal general de las crías nacidas de madres alcohólicas ya que es bien conocido que la insulina está directamente implicada en el desarrollo fetal. De todas formas hay que considerar que en nuestro estudio, un 23-24% de estas crías mueren durante las primeras horas de vida extrauterina (figura 3) y que diversas alteraciones hormonales irreversibles pueden ser factores decisivos de esta selección postnatal.

Los niveles de glucógeno hepático parecen no estar afectados por estas alteraciones hormonales (figura 8), aunque en otros estudios se aprecian diferencias importantes en este parámetro por efecto del etanol *in utero* (figura 10).

La actividad LPL de hígado se mantiene significativamente incrementada en estas crías alcohólicas (13). Actualmente desconocemos el papel de esta enzima en el hígado, aunque se ha propuesto que podría permitir la captación hepática directa de los triglicéridos ingeridos durante la etapa neonatal (39). Así, el incremento de esta actividad enzimática en las crías alcohólicas podría condicionar la adaptación de la cría a la nutrición postnatal favoreciendo el aprovechamiento de los lípidos de la dieta.

Los niveles de cuerpos cetónicos son claramente superiores en los neonatos de madres alcohólicas que en los controles (figura 11). En la etapa fetal se presentaba un incremento de este parámetro respecto a los controles todavía mayor (ver capítulo anterior) como un reflejo de los elevados niveles maternos de estos metabolitos (40). Evaluando la magnitud de la caída de la concentración de cuerpos cetónicos totales en el feto desde el día 21 de gestación hasta después del nacimiento, podemos interpretar que se produce un consumo muy importante de estos substratos energéticos por el feto de madre alcohólica.

No parecen presentarse otras alteraciones destacables en el metabolismo lipídico de las crías de madres alcohólicas durante esta etapa neonatal, ya que no se presentan diferencias respecto a los valores maternos de metabolitos tales como glicerol y triacilglicéridos circulantes y hepáticos (figura 11).

b) Primeras horas de vida extrauterina

Uno de los parámetros más destacables que se presentan en las crías de madres alcohólicas durante las primeras horas de vida es la elevada incidencia

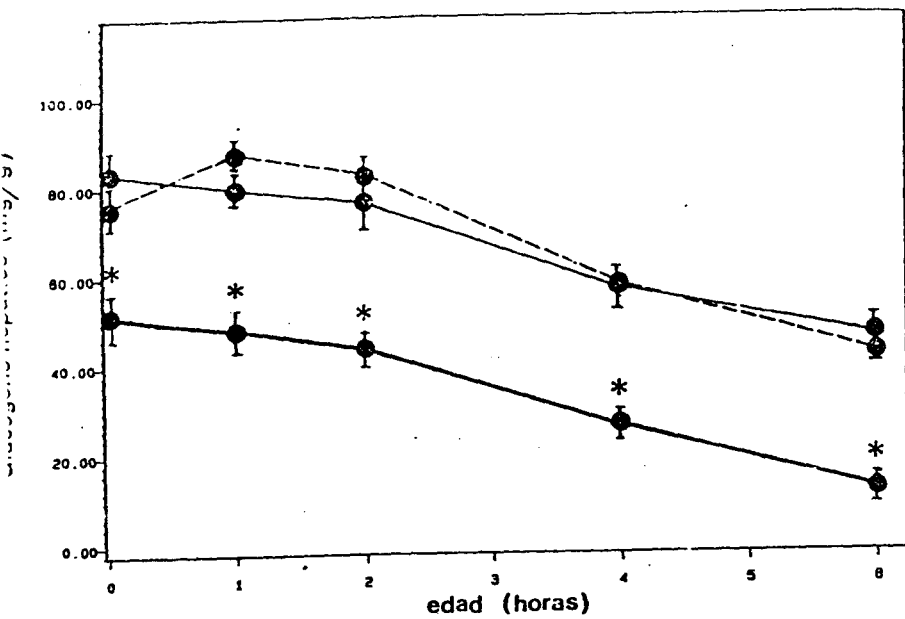


Figura 10. Niveles hepáticos de glucógeno en crías ayunadas nacidas de madres controles (●—●), tratadas con etanol durante la gestación (●---●) o malnutridas (●...●). Las crías fueron obtenidas por cesárea y se estudiaron 0, 1, 2, 4 ó 8 horas después. Comparación estadística por *t* de Student (Tomado de referencia 58).

de mortalidad (figura 3), la cual sin duda denuncia la existencia en estos animales de alguna o algunas alteraciones bioquímicas que afectan alguna capacidad fisiológica clave.

Otro parámetro destacado durante esta etapa postnatal temprana en las crías de madres alcohólicas, es una marcada hipoglucemia (13, 19) (figura 8) un disminuido incremento de los niveles de triacilglicéridos hepáticos, acompañado de una ligera disminución de la lipemia mientras que los niveles de cuerpos cetónicos son normales o ligeramente elevados (fig. 11). Estas alteraciones podrían atribuirse a una menor ingesta de leche, aunque no existen estudios que permitan asegurar este punto. Por el contrario en las crías de madres desnutridas, parece estar potenciada la ingesta de leche (13), lo que explicaría el aumento observado de los niveles de triacilglicéridos plasmáticos (figura 11) e indicaría que las alteraciones de las crías de madres alcohólicas no son debidas a la malnutrición asociada a la ingesta de etanol por la madre sino a un efecto *per se* de la droga. En este sentido, se ha descrito que las crías expuestas al etanol durante la etapa prenatal presentan un menor estímulo de succión (41), que debe suponer una menor ingesta total de alimento. Además y como comentaremos más adelante, la actividad lactásica del intestino se encuentra disminuida durante esta época neonatal, lo cual debe acentuar la disminución real de la cantidad de leche aprovechable por el animal.

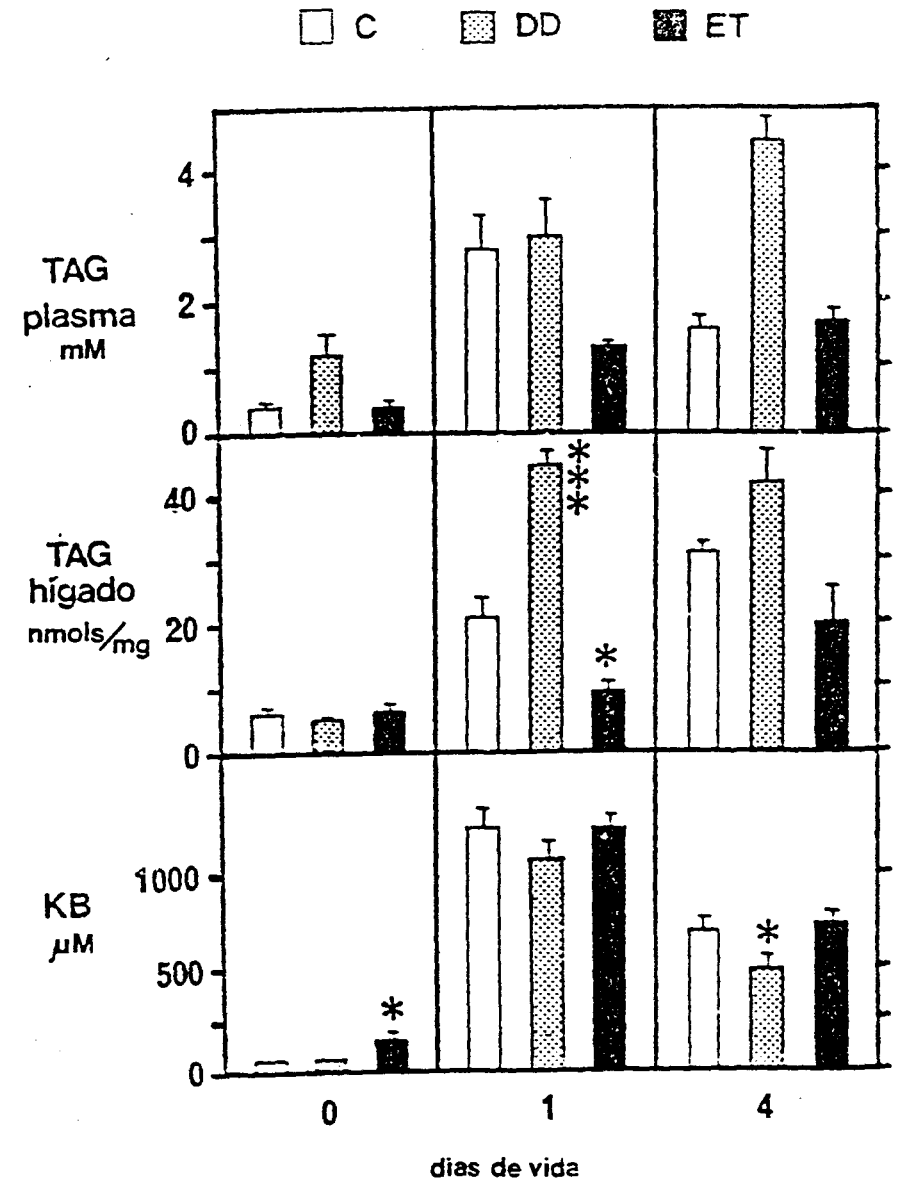


Figura 11. Niveles de triacilglicéridos (TAG) en plasma e hígado y de cuerpos cetónicos (KB) en sangre de crías recién nacidas (día 0) o de 1 o 4 días de vida postnatal, procedentes de crías tratadas o no con etanol durante la gestación (igual modelo experimental y nomenclatura que en figura 3); * = $p < 0.005$, *** = $p < 0.001$ (Tomado de referencia 13).

A pesar de todo ello, los niveles plasmáticos de insulina siguen estando normales en las crías de madres alcohólicas (figura 8), aunque no de forma significativa, lo cual también puede ser causa de la hipoglucemia que se presenta junto a reservas de glucógeno hepático normales (figura 8). En este sentido, se ha descrito que los fetos de madres alcohólicas presentan una disminución de la actividad glucógeno fosforilasa hepática (37), que podría retrasar la rápida hidrólisis de glucógeno que normalmente se produce durante las primeras horas de vida neonatal.

Esta tendencia a la hipersecreción de insulina en los neonatos de madres alcohólicas podría ser consecuencia de una alteración pancreática de los glucorreceptores de la célula beta, producida directa o indirectamente por el etanol. Esta alteración se presenta en situaciones de hipoglucemia materna intermitente, donde se manifiesta gran hipersensibilidad a la glucosa en el páncreas neonatal (de 15 h.) (38). Hay que recordar que la maduración de los mecanismos secretores de insulina tiene lugar en la rata durante los primeros días de vida extrauterina por lo que la posible alteración de estos mecanismos no se manifestará hasta bastantes horas después del nacimiento.

Así, pues, las crías recién nacidas de madres alcohólicas parecen atravesar una situación metabólica difícil, potenciada quizás tanto por una cierta dificultad en iniciar la alimentación por vía digestiva (ver apartado final) como por una cierta hipersecreción de insulina y/o alteración de otros factores hormonales. Estas alteraciones estudiadas conducen a una hipoglucemia y a un incremento de la actividad lipoproteína lipasa hepática, como ocurre durante el ayuno en neonato de rata (42). Este aumento de la lipoproteína lipasa posiblemente facilita la utilización directa de triacilglicéridos circulantes por el hígado y conduce a una disminución de la lipemia (Figura 11). Los lípidos captados por el hígado no se acumularían debido a una elevada actividad tanto de oxidación en el propio hígado como de utilización para la síntesis de cuerpos cetónicos.

Lactancia y destete

Tras las primeras horas de vida extrauterina las crías de madres alcohólicas que sobreviven a este periodo, recuperan progresivamente la normalidad fisiológica, a pesar de que el peso corporal de estas crías sobre todo en el día 4 de vida, es todavía menor que el de las controles (Figura 4). Es a partir de este momento cuando las crías recuperan sus reservas energéticas como las de glucógeno (figura 8) y de triacilglicéridos hepáticos, así como los niveles circulantes de triacilglicéridos plasmáticos (Figura 11).

Esta tendencia a la recuperación debe suponer un esfuerzo metabólico importante, ya que posiblemente la ingesta de estas crías y la eficiencia en la absorción intestinal todavía pueden ser inferiores a las de controles (ver final del capítulo).

El peso de la mayoría de tejidos presenta ya valores normales en el día 4, pero el del tejido adiposo blanco, índice de las reservas totales de lípidos, se encuentra disminuido (13). En relación a etapas más adultas se observa

también que el peso del hígado se encuentra disminuido (13, 26). Ello podría significar que a pesar de que el porcentaje de reservas tisulares tanto lipídicas como hidrocarbonadas parece mantenerse (13), las reservas prenatalmente expuestas al etanol no llegan a recuperar nunca la capacidad real de acumular reservas que presentan las crías controles, como consecuencia de un efecto prenatal que desconocemos.

También cabe destacar que estas crías de madres alcohólicas presentan un ligero aumento de los niveles circulantes de acetoacetato, hacia el día 4 de vida postnatal, lo cual produce una disminución de la relación β -OH-butirato/acetato hasta el día 15 (13). Las crías nacidas de madres desnutridas también presentan niveles de cuerpos cetónicos alterados, con un ligero aumento de la concentración total pero también de una disminución de la relación antes indicada. Así, podemos deducir que al menos parte de las alteraciones que presentan en este parámetro (relación β -OH-butirato/acetato) las crías nacidas de madres alcohólicas, pueden estar relacionadas con una posible alteración de la ingesta postnatal, ya que estas crías no se ven afectadas directamente por el etanol (ver capítulo anterior).

Esta aparente normalidad fisiológica que se presenta al final de la lactancia en las crías de madres alcohólicas no es tal, ya que la respuesta del páncreas frente a una sobredosis de glucosa por vía intragástrica está alterada (Figura 9).

Ya hemos comentado la tendencia de las crías nacidas de madres alcohólicas a la hiperinsulinemia con niveles normales de glucemia, que hace sospechar una cierta ineficiencia de la insulina en estimular el consumo de glucosa por los tejidos, o bien a una hipersensibilidad de los glucorreceptores pancreáticos.

En la figura 9 se puede observar que en estas primeras etapas de vida neonatal, las crías de madres alcohólicas presentan una respuesta hiperglucémica e hiperinsulinémica a una sobrecarga oral de glucosa, que pone de manifiesto una sensibilidad normal o incluso incrementada del páncreas pero una cierta resistencia a la insulina en cuanto a metabolismo de hidratos de carbono (20). Es importante destacar que este comportamiento se presenta incluso a los 90 días de vida extrauterina (Figura 9), cuando la rata ya es adulta. Hay que recordar que estos animales han sido alimentados desde el momento del nacimiento por una nodriza normal, y por tanto, con una dieta normal carente de etanol, por lo que esta alteración detectada en la vida adulta todavía revela una afectación prenatal causada directa y/o indirectamente por el etanol *in utero*.

Esta cierta resistencia a la insulina que se presenta desde el momento del nacimiento y que parece ser irreversible, debería considerarse quizás como una de las características del FAS. En efectos estudios realizados en niños, afectados de FAS y con antecedentes alcohólicos maternos claros, también indican la existencia de una hipersecreción de insulina de 7 niños de edades comprendidas entre 6 y 7 años y afectados de FAS. 5 presentan una respuesta anormal al test de tolerancia a la glucosa con una respuesta insulínica mucho mayor que la del resto de niños afectados y 2 de niños sin el mencionado síndrome (32).

Esta resistencia periférica a la insulina debe tener repercusiones importantes en el desarrollo postnatal del niño, pudiendo ser una de las causas de la baja ganancia de peso corporal y de talla de los niños afectados por el FAS (23). También se han descrito en estos niños unos niveles basales elevados de somatomedina sérica mientras que los niveles circulantes de hormona de crecimiento permanecen inalterados (23). Se sabe que la somatomedina presenta un efecto anabólico semejante al de la insulina sobre el músculo y el tejido adiposo, estimulando también de forma general el crecimiento corporal. Algunos autores sugieren que una cierta resistencia periférica a la acción de estas hormonas, responsable de un cierto incremento de sus niveles circulantes, comprometería aún más el normal desarrollo de los niños afectados por el síndrome.

De los pocos estudios realizados sobre los efectos neuroendocrinos permanentes que produce el etanol ingerido por la madre gestante sobre la descendencia ya adulta, se describe una hipersensibilidad hacia cualquier tipo de estrés como manipulación, exposición al frío, ruido, intubación gástrica, etc., con un incremento muy acentuado de los niveles de corticoesterona en sangre, especialmente en hembras (18, 43).

Afectación intestinal

Como hemos comentado, el «Síndrome de Alcoholismo Fetal» está muy bien definido y caracterizado por una serie de alteraciones congénitas morfológicas, comportamentales y del desarrollo del Sistema Nervioso Central. Esta amplia lista se completa con un conjunto de alteraciones más fisiológicas como la afección de las funcionalidades renal, cardiovascular y respiratoria. Sin embargo, las alteraciones de la funcionalidad gastrointestinal todavía han sido muy poco estudiadas, a pesar de que esta maduración es fundamental para la adaptación a la alimentación enteral de la vida extrauterina.

Desde el punto de vista morfológico, las crías recién nacidas de madres alcohólicas presentan una longitud del intestino normal y proporcional al peso corporal, pero el grosor del intestino es claramente menor que el de los controles, lo cual supone una disminución del peso total del intestino en estas crías de madres alcohólicas (13). Este descenso no es el resultado de una deshidratación o de una pérdida de proteínas del tejido, ya que el porcentaje de ambos componentes por unidad de peso tisular es normal (13).

Estas alteraciones morfológicas en el día 0 de vida postnatal van acompañadas de un descenso importante de la actividad lactásica total del intestino: los valores que presentan corresponden a un 69 % de los controles. Esta disminución puede relacionarse con la cantidad de mucosa intestinal. La actividad específica de esta disacaridasa no se presenta alterada (13).

Estos resultados, pues, indican que las crías nacidas de madres alcohólicas presentan al nacer una atrofia de la mucosa intestinal, que se acompaña de una disminución de la capacidad de hidrolizar la lactosa de la leche ingerida. Es difícil determinar si esta alteración es consecuencia directa del etanol *in utero* bien secundaria de alteraciones metabólicas y/o hormonales de la madre o del feto.

En el adulto se ha descrito que el etanol administrado tanto de forma aguda como crónica provoca una disminución de las actividades disacaridasas intestinales en rata (44). En otros estudios, por el contrario, se presentan estimulaciones de las enzimas digestivas del yeyuno por efecto del etanol (45), atribuidas a un efecto directo del etanol sobre la actividad secretora del páncreas, la cual afectaría indirectamente al intestino. Sin embargo, en alcohólicos humanos se han encontrado síntomas de mala absorción e intolerancia a la lactosa, con un descenso importante de la actividad lactásica entre la población negra alcohólica y una recuperación a niveles de actividad normal en períodos de abstinencia de alcohol (46).

Es difícil extrapolar los resultados de estos estudios en adultos, a los posibles efectos que el etanol ingerido por la madre produce sobre el intestino fetal. La concentración local de etanol alcanzada en el intestino adulto tras la ingesta alcohólica es mucho mayor que la que pueda alcanzarse en el líquido amniótico. Sin embargo, estos niveles no son despreciables. Se sabe que ratas sometidas crónicamente al etanol presentan a mitad de la gestación unos niveles de etanol en el líquido amniótico superiores a los sanguíneos maternos (47). En monos y hamsters gestantes, el etanol $1-^{14}C$ administrado de forma aguda aparece acumulado en cantidades notables en el líquido amniótico (48). Además, el feto humano puede llegar a deglutir unos 450 ml de líquido amniótico al día, volumen que va aumentando con la edad gestacional. Así, el continuo drenaje y por lo tanto el contacto directo del etanol con la mucosa intestinal fetal es un hecho evidente que debe considerarse en los estudios de FAS en humanos.

Sin embargo, es claro que esta disminución de la actividad lactásica total en las crías nacidas de madres alcohólicas debe afectar gravemente la digestión de la leche materna, comprometiendo la adaptación a la alimentación enteral de estos neonatos. En humanos, tanto las alfa- como las beta-glucosidasas (lactasa) presentan un desarrollo intrauterino tardío, lo cual ocasiona que tanto los prematuros como los neonatos a término con desarrollo intrauterino retardado tiendan a presentar bajas actividades de estas enzimas (49). Esta disfunción del epitelio intestinal condiciona una marcada intolerancia a la lactosa, con diarreas intratables, gran proliferación bacteriana debido al acúmulo en intestino de nutrientes sin digerir, desnutrición, llegando todo ello a producir shock y muerte neonatal (enterocolitis necrotizante neonatal) (50).

Complementando este estudio sobre la maduración intestinal, se observa que la concentración de somatostatina en intestino se presenta disminuida por miligramo de proteína en los neonatos de madres alcohólicas, con valores equivalentes a un 63 % de los controles (13). Durante el desarrollo ontogénico, este tetrapeptido aparece primeramente en el páncreas y en el duodeno del feto de rata (aproximadamente a los 16-17 días de gestación), no presentándose en la mucosa gástrica hasta después del nacimiento. No se conoce con exactitud cuál puede ser el papel funcional de la somatostatina en el intestino, aunque la presencia de receptores citosólicos en la mucosa intestinal sugiere que este péptido debe estar implicado en la fisiología del epitelio intestinal (51). Se ha propuesto que la somatostatina pueda regular la

absorción de determinados nutrientes, ya que se ha observado que incrementa la absorción de Na^+ y Cl^- a través del colon (52). Así, los bajos niveles de somatostatina intestinal en las ratas recién nacidas de madres alcohólicas puede contribuir al retraso de la maduración de este órgano, (53) y comprometer gravemente la adaptación de la cría a la vida postnatal al dificultar la alimentación enteral.

Al estudiar individualmente las crías nacidas de madres alcohólicas, hemos encontrado dos poblaciones bien diferenciadas en función de la actividad lactásica intestinal en el momento del nacimiento (13). Un grupo de «crías más afectadas», que presentaron una actividad lactásica total inferior a los valores de actividad total más bajos detectados en las crías control (4,0 U/mg) y un segundo grupo de «crías menos afectadas» compuesto por el resto de las crías del grupo alcohólico, es decir, con unos valores de actividad lactásica superiores al mínimo presentado por el grupo control. Las crías «más afectadas» presentan el peso, el tamaño corporales, y la longitud del intestino, similares a las del grupo «menos afectado», pero los niveles de actividad lactásica intestinal total fueron aproximadamente un 40 % de los valores de los controles y el contenido total de insulina pancreática aproximadamente de un 10 % de los niveles de los controles. Obviamente fue imposible determinar si estas crías «más afectadas» fueron las que no pudieron superar las primeras etapas de alimentación postnatal, ya que el estudio bioquímico requirió el sacrificio de los animales. Sin embargo, el porcentaje de crías «más afectadas» respecto a la población total de neonatos fue (24 %) fue idéntico al porcentaje de muertes ocurridas durante el primer día de vida postnatal en otro grupo de crías nacidas de madres sometidas al mismo tratamiento con etanol (13). Además, estas crías fallecidas presentaron una clara destrucción del intestino, con gran retención de gas y marcada hidratación, acompañado de un color rojo-negrusco (13), características que son típicas de una intolerancia al alimento ingerido. Estos resultados apuntan pues a que la causa de muerte neonatal de las crías nacidas de madres alcohólicas esté relacionada con una intolerancia a la lactosa debido a unos bajos niveles de actividad lactásica intestinal, quizás producida por el etanol durante la vida intrauterina.

Por otro lado y como hemos comentado en apartados anteriores, las crías de madres alcohólicas que sobreviven al primer día de vida postnatal presentan síntomas claros de menor ingesta y menos asimilación láctea. Ello también pone de manifiesto una alteración intestinal quizá correlacionable con la disminución del 20 % respecto a los valores de controles de la actividad lactásica intestinal de las crías «menos afectadas» (y sobrevivientes) de nuestro estudio. A mediados del periodo de lactancia se produce la recuperación general tanto morfológica como metabólica de estas crías, la cual coincide con la normalización tanto del grosor de la pared como de la actividad lactásica y de la concentración de somatostatina intestinales (13).

Esta recuperación de las crías nacidas de madres alcohólicas que sobreviven a las primeras horas de ingesta enteral, posiblemente venga acompañada del desarrollo de una adaptación del intestino tanto morfológica como fisiológica, como la que se presenta en condiciones de desnutrición postnatal (54) y de una modificación del comportamiento alimenticio de la cría afectada.

En efecto, se ha descrito que crías de madres alcohólicas presentan una disminución del estímulo de succión desde el día 3 hasta el día 10 de lactancia, pero que éste se recupera hacia los días 15-16 de lactancia (55). Este retraso acentuará aún más la desnutrición postnatal en las crías alcohólicas sobrevivientes al primer día de vida extrauterina, que lograrán adaptar al máximo sus capacidades intestinales para la óptima asimilación del escaso alimento que pueden ingerir.

Resumen

Las crías nacidas de madres alcohólicas presentan un claro retraso morfológico en peso y talla corporales. Este retraso también se presenta en la mayoría de órganos, como cerebro, hígado, páncreas e intestino. La inhibición general del crecimiento parece estar más relacionada con la ingesta *per se* del etanol que con la malnutrición asociada a esta ingesta, aunque la exactitud de esta conclusión depende del modelo nutricional que se considere. La mayoría de estas afectaciones parecen recuperarse al final del periodo de lactancia, aunque el hígado normalmente se presenta todavía disminuido de tamaño.

El desarrollo del cerebro se presenta retrasado en estos animales tanto respecto al número de dendritas, como del número de espinas dendríticas y del grosor de la corteza. Estas y otras posibles alteraciones condicionan posiblemente un retraso en el desarrollo de ciertos índices de madurez anatómica y reflejo sensorial (en la rata: aparición de incisivos, apertura del conducto auditivo externo, separación de los párpados, capacidad de girar durante caída libre, etc.) que en humanos se caracterizan por reflejo de succión disminuido, dificultad de aprendizaje, hiperexcitabilidad, déficit de atención generalizada, etc. De nuevo estas alteraciones parecen estar potenciadas por el etanol *in utero* y no por la malnutrición asociada.

La madurez del intestino puede ser uno de los factores determinantes de la recuperación postnatal de las crías nacidas de madres alcohólicas. Estas crías nacen con una inmadurez intestinal acusada, puesta de manifiesto por un descenso del grosor y de la longitud intestinal y por una disminución de la actividad lactásica intestinal y de la concentración de somatostatina en este tejido. Esta alteración podría condicionar una intolerancia a la lactosa, y ser responsable de la elevada tasa de mortalidad neonatal al producirse la primera ingesta de leche.

Las crías que sobreviven a estas primeras horas de vida posiblemente también presentan un cierto grado de inmadurez intestinal que condicionará un menor grado de aprovechamiento del alimento durante las primeras etapas de la lactancia. Esta malnutrición debe afectar al crecimiento postnatal y a la posible recuperación morfológica y comportamental de estas crías durante su desarrollo.

La evolución metabólica también puede ser un reflejo de los acontecimientos nutricionales temporales que tienen lugar durante el desarrollo postnatal. Las crías de madres alcohólicas presentan una cierta hipoglucemia

neonatal que cursa con normoinsulinemia. Los niveles circulantes de triacilglicéridos también se hallan ligeramente disminuidos, posiblemente como consecuencia de una rápida metabolización y/o menor ingesta de leche. En nuestro estudio, sin embargo, es a partir de la mitad del periodo de la lactancia cuando las crías sobrevivientes presentan una situación metabólica casi normalizada. Desde los primeros días de vida extrauterina, estas crías de madres alcohólicas ya presentan una respuesta hiperinsulinica como respuesta a la sobrecarga de glucosa. Esta respuesta de normoglucemia con hiperinsulinemia, que denota una cierta resistencia a la insulina, se presenta incluso en animales adultos (90 días en rata), por lo que parece constituir una alteración producida directa o indirectamente por el etanol durante la etapa prenatal que es difícil de revertir en el adulto. Esta alteración puede condicionar el desarrollo postnatal de las crías afectadas por la ingesta materna de etanol, participando en la menor ganancia de peso y de talla corporales, alterando la utilización de glúcidos y lípidos por los tejidos, la adaptación metabólica al ayuno, etc.

Así, pues, las principales alteraciones que presentan las crías nacidas de madres que ingieren alcohol durante la gestación, pueden resumirse en los siguientes puntos:

- Elevada mortalidad prenatal y neonatal.
- Elevada mortalidad prenatal y neonatal.
- Alteraciones morfológicas (teratogenia):
 - facies característica,
 - deformación esqueleto.
- Reducción de peso y talla corporales:
 - inmadurez del esqueleto.
- Alteraciones funcionales:
 - cardiovasculares,
 - renales,
 - respiratorias.
- Alteraciones hepáticas:
 - peso,
 - ultraestructura.
- Alteraciones del desarrollo cerebral:
 - disminución RNA y DNA,
 - disminución grosor corteza,
 - disminución número sinapsis y de ramificaciones dendríticas,
 - hipoplasia cerebral,
 - microcefalia
 - alteraciones de neurotransmisores (Noradrenalina, Dopamina),
 - alteraciones Acetilcolinesterasa y ATPasas Na^+/K^+ ,
 - disminución cantidad total de mielina.

- Alteraciones de ciertos índices de madurez corporal.
 - erupción incisivos,
 - apertura conducto auditivo externo,
 - separación párpados.
- Alteraciones del desarrollo reflejo-sensorial, motor e intelectual:
 - «air righting reflex»,
 - «surface righting reflex»,
 - «olfactory orientation»,
 - reflejo de succión,
 - atención,
 - aprendizaje y memoria,
 - vulnerabilidad al estrés,
 - retraso intelectual.
- Alteraciones metabólicas:
 - incremento perinatal de la actividad LPL en hígado,
 - incremento perinatal de los cuerpos cetónicos,
 - hipoglucemia neonatal,
 - hipotriacilgliceridemia,
 - intolerancia a la glucosa.
- Alteraciones hormonales:
 - GH,
 - insulina:
 - resistencia a la insulina (?),
 - contenido total pancreático,
 - hormonas sexuales,
 - hormonas tiroideas.
- Inmadurez intestinal neonatal:
 - disminución del grosor de la pared,
 - disminución de la longitud total,
 - descenso actividad lactasa:
 - intolerancia a la lactosa (?),
 - disminución niveles de somatostatina.

La extrapolación al caso de humanos de los estudios llevados a cabo en la rata, debe realizarse con precaución y teniendo en cuenta las diferencias entre ambas especies existentes tanto en la metabolización del etanol (ver capítulo anterior) como en el grado de madurez neonatal (y, por tanto, de afectación por el alcohol *in utero*). De todas formas, es evidente la necesidad de utilizar estos modelos experimentales para llegar a determinar no sólo el origen de los efectos del etanol *in utero*, hasta ahora desconocidos, sino también para definir la situación metabólica postnatal de las crías afectadas por el síndrome. Este esfuerzo investigador permitirá entender mejor las bases moleculares de la fisiología del FAS y llegar a establecer las pautas de tratamiento más adecuadas para lograr una óptima recuperación postnatal de las crías que nacen afectadas del Síndrome de Alcoholismo Fetal.

REFERENCIAS

1. Jones, K. L.; Smith, D. W.; Ulleland, C. N., y Streissguth, A. P.: «Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers». *Lancet*, June 9, 1267-1271 (1973).
2. Streissguth, A. P.; Landesman-Dwyer, S.; Martin, J. C., y Smith, D. W.: «Teratogenic effects of alcohol in humans and laboratory animals». *Science*, 209, 353-361 (1980).
3. Abel, E. L.: «Consumption of alcohol during pregnancy: a review of effects on growth and development of offspring». *Human Biol.*, 54, 421-453 (1982).
4. F. Majewski: «Sintomatología clínica de la embriología alcohólica». En: *Síndrome alcohólico fetal*. Jornadas Internacionales, Fundación Valgrande, 15-43 (1984).
5. Fredrik Oisund, J.; Fjorden, A. E., y Morland, J.: «Is moderate ethanol consumption teratogenic in the rat?». *Acta Pharmacol. et Toxicol.*, 43, 145-155 (1978).
6. Testar, X.; Lopez-Tejero, D.; Llobera, M., y Herrera, E.: «Ethanol administration in the drinking fluid to pregnant rats as a model for the fetal alcohol syndrome». *Pharmacol. Biochemistry Behavior*, 24, 625-630 (1986).
7. Lieber, C. S.: «Interactions of alcohol and nutrition (Introduction to a symposium)». *Alcoholism: Clin. Exp. Res.*, 7, 2-4 (1983).
8. Fish, B. S.; Rank, S. A.; Wilson, J. R., y Collins, A. C.: «Viability and sensorimotor development of twice exposed prenatal short-term ethanol». *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 14, 57-60 (1981).
9. Reyes, E.; Rivera, J. M.; Saland, L. C., y Murray, H. M.: «Effects of maternal administration of alcohol on fetal brain development». *Neurobehav. Toxicol. Teratol.*, 5, 263-267 (1983).
10. Tanaka, H.; Iwasaki, S.; Arima, M., y Nakazawa, K.: «Effects of combinations of maternal agents on the fetal cerebrum in rat-ethanol or caffeine with X-irradiation in utero». *Brain Develop.*, 7, 10-20 (1985).
11. Lee, M., y Leichter, J.: «Effect of litter size and maturation of the offspring of rats given alcohol during gestation». *Growth*, 44, 327-335 (1980).
12. Ludeña, M. C.; Mena, M. A.; Salinas, M., y Herrera, E.: «Effects of alcohol ingestion in the pregnant rat on daily food intake, offspring growth and metabolic parameters». *Gen. Pharmacol.*, 14, 327-332 (1983).
13. López-Tejero, D.: «Efectos del etanol y la denutrición in utero sobre aspectos metabólicos y del desarrollo postnatal de la rata». Tesis Doctoral, Univ. Barcelona (1986).
14. Henderson, G. I.; Patwardhan, R. V.; MacLeroy, S., y Schenker, S.: «Inhibition of placental amino acid uptake in rats following acute and chronic ethanol exposure». *Alcoholism: Clin. Res. Exp.*, 6, 495-505 (1982).
15. Jones, P. T. H.; Leichter, J., y Lee, M.: «Uptake of zinc, folate analogs of glucose and amino acids by the rat fetus exposed to alcohol in utero». *Nutr. Rep. Intern.*, 24, 75-83 (1981).
16. Rawat, A. K.: «Effect of maternal ethanol consumption on foetal and neonatal rat hepatic protein synthesis». *Biochem. J.*, 160, 653-661 (1976).
17. Thadani, P. V.: «Fetal alcohol syndrome: neurochemical and endocrinological abnormalities». *Prog. Biochem. Pharmacol.*, 18, 83-98 (1981).
18. Newman Taylor, A.; Branch, B. J.; Kokka, N., y Poland, E.: «Neonatal and long-term neuroendocrine effects of fetal alcohol exposure». *Monog. Neurol. Sci.*, 9, 140-152 (1983).
19. Singh, S. P.; Snyder, A. K., y Singh, S. K.: «Effects of ethanol ingestion on maternal and fetal glucose homeostasis». *J. Lab. Clin. Med.*, 104, 176-180 (1984).
20. Villarroya, F., y Mampel, T.: «Glucose tolerance and insulin response in offspring of ethanol-treated pregnant rats». *Gen. Pharmacol.*, 16, 415-417 (1985).
21. Kream, B. E.; Smith, M. D.; Canalis, E., y Raisz, L. G.: «Characterization of the effect of insulin on collagen synthesis in fetal rat bone». *Endocrinology*, 116, 296-302 (1985).
22. Redmond, G. P.: «Effect of ethanol on spontaneous and stimulated growth hormone secretion». *Prog. Biochem. Pharmacol.*, 18, 57-74 (1981).
23. Castells, S.; Mark, E.; Abaci, F., y Schwartz, E.: «Growth retardation in the alcohol syndrome». *Develop. Pharmacol. Therap.*, 3, 232-241 (1981).
24. Rawat, A. K.: «Inhibition of ribonucleic acid synthesis in the developing brain by ethanol». *Res. Comm. in Substances of Abuse*, 2, 331-342 (1981).
25. Barnes, D. E., y Walker, D. W.: «Prenatal ethanol exposure permanently reduces the number of pyramidal neurons in rat hippocampus». *Develop. Brain Res.*, 1, 333-340 (1981).
26. Guerri, C., y Grisolia, S.: «Effects of prenatal and postnatal exposure to ethanol: changes in (Na⁺-K⁺) ATPase». *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 17, 921-932 (1982).
27. Gnaedinger, J. M., y Druse, M. J.: «Glycoproteins and proteins in an axonally enriched fraction and myelin from developing rats: Effect of maternal alcohol consumption». *J. Neurosci. Res.*, 12, 633-645 (1984).
28. Lancaster, F.; Phillips, S. M.; Patsalos, P. N., y Wiggins, R. C.: «Myelination in the offspring of ethanol-treated rats: in utero versus lactational exposure by crossfostering offspring of control, paired and ethanol dams». *Brain Res.*, 309, 209-216 (1984).
29. Mena, M. A., y Herrera, E.: «Monoamine metabolism in rat brain following long term alcohol treatment». *J. Neural Transmission*, 47, 227-237 (1980).
30. Landesman-Dwyer, S.; Keller, S. L., y Streissguth, A. P.: «Naturalistic observations of newborns: effects of maternal alcohol intake». *Alcoholism: Clin. Res.*, 2, 171-177 (1978).
31. Kyllerman, M.; Aronson, M.; Sabel, K. G.; Karlberg, E.; Sandin, B., y Olovsson, R.: «Children of alcoholic mothers. Growth and motor performance compared to matched controls». *Acta Paediatr. Scand.*, 74, 20-26 (1985).
32. Abel, E. L.: «Behavioral teratology of alcohol». *Psychological Bull.*, 90, 57-73 (1981).
33. Vetula Gallo, P., y Winberg, J.: «Neuromotor development and response modification following prenatal ethanol exposure». *Neurobehav. Toxicol. Teratol.*, 5, 505-513 (1982).
34. Shaywitz, B. A.; Griffith, G. G., y Warshaw, J. B.: «Hyperactive and cognitive deficits in developing rat pups born to alcoholic mothers: An experimental model of the exposed fetal alcohol syndrome (EFAS)». *Neurobehav. Toxicol. Teratol.*, 1, 113-122 (1979).
35. Abel, E. L.; Jacobson, S., y Sherwin, B. T.: «In utero alcohol exposure: functional and structural brain damage». *Neurobehav. Toxicol. Teratol.*, 5, 357-366 (1983).
36. Tanaka, H.; Suzuki, N., y Arima, M.: «Hypoglycemia in the fetal alcohol syndrome». *Brain Develop.*, 4, 97-103 (1982).
37. Singh, S. P.; Snyder, A. K., y Pullen, G. L.: «Fetal alcohol syndrome: glucose and liver metabolism in term rat fetus and neonate». *Alcohol: Clin. Res.*, 10, 54-58 (1986).

38. Sodoyez-Goffaux, F., y Sodoyez, J. C.: «Effects of intermitent hypoglycaemia in pregnant rats on the functional development of the pancreatic β -cells of their offspring». *Diabetologia*, *12*, 73-76 (1976).
39. Reina, M.; Vilaró, S.; Ramirez, I., y Llobera, M.: «Characterization of lipoprotein lipase activity in newborn rat livers». *Biol. Neonate*, *51*, 45-52 (1987).
40. Herrera, E., y Llobera, M.: «Ethanol toxicity: lipid and carbohydrate metabolism and ethanol in pregnancy and the fetal alcohol syndrome». En: *Organ directed toxicity. Chemical indices and mechanisms* (Brown, S. S., and Davies, D. S., Eds.). New York, 11-23 (1981).
41. Chan, A. W. K., y Abel, E. L.: «Absence of long-lasting effects on brain receptors for neurotransmitters in rats prenatally exposed to alcohol». *Res. Commun. Subst. Abuse*, *3*, 219-224 (1982).
42. M. Llobera: «Metabolismo de lipoproteínas en la fase perinatal». En: *Bioquímica perinatal* (E. Herrera, Ed.). Fundación Ramón Areces, 185-211 (1986).
43. Weinberg, J., y Vetula Gallo, P.: «Prenatal ethanol exposure: pituitary-adrenal activity in pregnant dams and offspring». *Neurobehav. Toxicol. Teratol.*, *4*, 515-520 (1982).
44. Baraona, E.; Pirola, R. C., y Lieber, C. S.: «Small intestinal damage and changes in cell population produced by ethanol ingestion in the rat». *Gastroenterol.*, *66*, 226-234 (1974).
45. Raúl, F.; Doffoel, M.; Marescaux, J.; Bockel, R., y Grenier, J. F.: «Effects of prolonged alcohol administration and a high carbohydrate-low protein diet on the activities of the jejunal brush border enzymes in the rat». *Gut.*, *23*, 962-967 (1982).
46. Perlow, W.; Baraona, E., y Lieber, C. S.: «Symptomatic intestinal disaccharidase deficiency in alcoholics». *Gastroenterol.*, *72*, 680-684 (1977).
47. Guerri, C., y Sanchis, R.: «Acetaldehyde and alcohol levels in pregnant rats and their fetuses». *Alcohol*, *2*, 267-270 (1985).
48. Indanpaan-Keikkila, J. E.; Edward Fritchie, G.; Ho, B. T., y McIsaac: «Placental transfer of ^{14}C -ethanol». *Am. J. Obstet. Gynecol.*, *110*, 426-428 (1971).
49. Lebenthal, E.; Hatch, T. F., y Lee, P. C.: «Desarrollo de la disacaridasa en los recién nacidos prematuros, los pequeños para su edad gestacional y los nacidos a término». En: *Gastroenterología y Nutrición en Pediatría* (E. Lebenthal, Ed.). Salvat, Barcelona, 393-402 (1985).
50. Egan, E. A.: «Enterocolitis necrotizante neonatal». En: *Gastroenterología y Nutrición en Pediatría* (E. Lebenthal, Ed.). Salvat, Barcelona, 393-402 (1985).
51. Arilla, E.; López-Ruiz, M. P.; González Guijarro, L.; Prieto, J. C.; Gómez-Pan, A., y Hirst, B.: «Characterization of somatostatin binding sites in cytosolic fraction of rat intestinal mucosa». *Biochim. et Biophys. Acta*, *802*, 203-208 (1984).
52. Krejs, G. J.; Fordtran, J. S.; Bloom, S. R.; Fahrenkrug, J.; Schaffalitzky de Muckdell, O.; Fisher, J. E.; Humprehy, S. C.; O'Dorisio, T.; Said, S. I.; Walsh, J. H., y Shulkes, A. A.: «Effect of VIP infusion on water and ion transport in the human jejunum». *Gastroenterology*, *78*, 722-727 (1980).
53. Arilla, E.: «Desarrollo ontogénico de la mucosa intestinal». En: *Bioquímica Perinatal* (E. Herrera, Ed.). Fundación Ramón Areces, 455-482 (1986).
54. Majumdar, A. P. N.: «Effects of undernutrition and subsequent nutritional rehabilitation on hydrocortisone administration on growth and function of the gastrointestinal tract in rats». *Nutr. Reports Int.*, *33*, 187-197 (1986).
55. Rockwood, G. A. y Riley, E.: «Suckling deficits in rats pups exposed to alcohol in utero». *Teratology*, *33*, 145-151 (1986).
56. Streissguth, A. P. y Ladue, R. A.: «Alteraciones psicológicas y del comportamiento en niños expuestos al alcohol antes del nacimiento, en "Síndrome Alcohólico Fetal"». *Jornadas Internacionales Fundación Valgrande*, 111-129 (1984).
57. López-Tejero D.; Ferrer I., Llobera M., Herrera E.: «Effects of prenatal ethanol exposure on physical growth, sensorimotor maturation and brain development in the rat». *Neuropathology and Neurobiology*, *12*, 252-269 (1986).
58. Vitek-Janusek, L.: «Maternal ethanol ingestion: effect on maternal and neonatal glucose balance». *Am. J. Physiol.*, *253*, 1986.