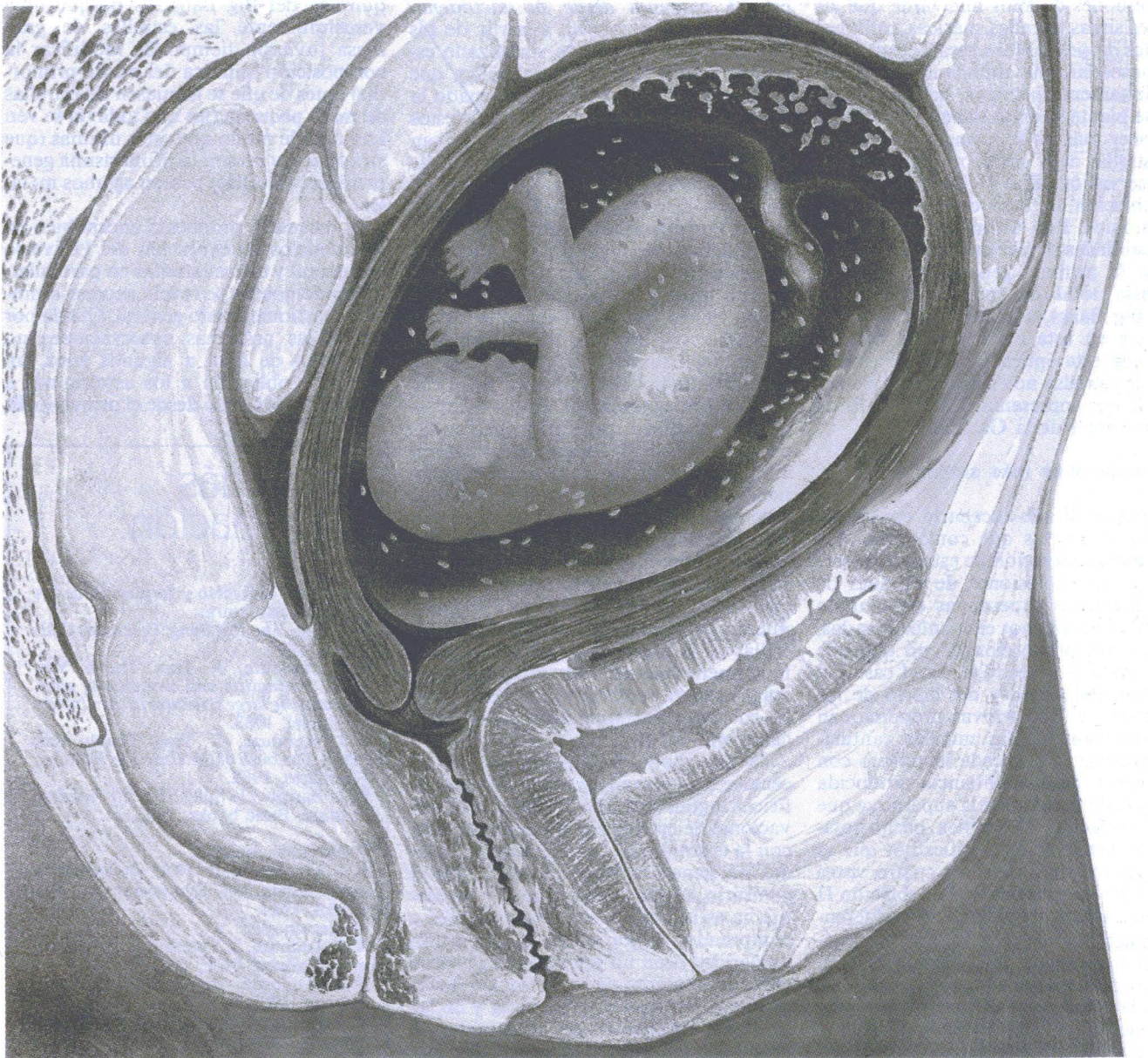


Efectos del etanol en la gestación

por Emilio Herrera

Los efectos negativos del etanol ingerido por la madre sobre el feto se conocen desde los tiempos bíblicos. Así, por ejemplo, en el Libro de los Jueces (13: 3-4) se previene a la madre de Sansón de que «... no bebas vino ni licor inebriante, pues vas a concebir y parirás un hijo...». Los filósofos griegos hicieron comentarios sobre los efectos teratogénicos del etanol, y desde entonces se vienen sucediendo periódicamente citas relacionadas. A pesar de ello, hasta los estudios de Jones Smith en 1973⁽¹⁾ dichos efectos negativos del alcohol en la gestación no han sido reconocidos de forma general.



Emilio Herrera es Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Alcalá de Henares y Jefe de Servicio de Bioquímica del Hospital «Ramón y Cajal» de Madrid. El presente estudio se ha realizado bajo su dirección, con la participación de la Cátedra de Fisiología General de la Facultad de Biología de la Universidad de Barcelona y la colaboración de los siguientes investigadores:
I. Ferrer
D. López-Tejero
M.C. Ludeña
M. Llobera
M.A. Mena
X. Remesar
M. Salinas
X. Testar
O. Viña
A. Zorzano

A partir de los estudios de Jones Smith en 1973 se han sucedido cientos de estudios clínicos y básicos que han ido perfilando las características específicas del denominado «Síndrome del alcohol fetal» (FAS, por sus iniciales inglesas), los cuales han sido definidos en 1979 por la American Research Society of Alcoholism como se resumen en la Tabla I. Más recientemente, y en base a los resultados de amplios estudios epidemiológicos, que cubren a un total de 65.000 mujeres gestantes, se ha llegado a establecer⁽²⁾ que la incidencia del FAS oscila entre 1/300 y 1/2.000 nacimientos, y del 30 al 40 % de los niños de madres alcohólicas. En España el número de casos estudiados es escaso, pero se ha calculado una incidencia del orden de 1/500.⁽³⁾ No está claramente definida la dosis mínima de alcohol en la gestación que desencadena el FAS, pero resulta evidente que existe una relación dosis-respuesta y que ésta depende, además, de la duración de la ingestión. La cantidad más baja asociada al desarrollo completo del FAS que se ha descrito ha sido de 75 ml de alcohol diario (equivalente a unas seis cervezas) y el periodo más corto de ingestión, las primeras seis semanas de embarazo.⁽²⁾ El alcohol cruza la placenta.

Metabolismo del etanol en la gestación

Desde los trabajos de Nicloux en 1899⁽⁴⁾ se conoce que el alcohol ingerido por la madre alcanza al feto, habiéndose demostrado posteriormente que cruza libremente la placenta.⁽⁵⁾ A pesar de ello, no está claro el mecanismo por el que se ejercen los efectos negativos del etanol sobre el feto. No sabemos aún si se trata de una acción directa del etanol que alcanza al feto o de los productos de su metabolismo (por ejemplo, el acetaldehído), o es el resultado indirecto de los efectos que ejercen sobre la madre. En este último aspecto es lógico pensar que cambios en el metabolismo materno producido por el etanol y/o los productos de su oxidación, han de afectar la disponibilidad de los nutrientes que normalmente cruzan la placenta para sustentar el continuo desarrollo fetal.⁽⁶⁾ Estas cuestiones aún pendientes, y el evidente interés que tiene el establecer los mecanismos a través de los cuales el alcohol que ingiere la madre produce esos efectos negativos en el feto, nos han llevado a dedicar nuestros esfuerzos en los últimos cinco años a estudiar el tema. Para contestar alguna de esas cuestiones se requiere un estricto control de las condiciones experimentales, e incluso interrumpir la gestación para establecer los cambios que se producen tanto en la madre como en su feto tras la ingestión de alcohol. Por razones éticas obvias este tipo de estudios ha de realizarse en animales experimentales. Con las adecuadas prevencio-

nes, nosotros hemos realizado también algunos estudios comparativos del metabolismo del etanol en el hombre y la rata para lograr objetivar las correspondientes extrapolaciones en la interpretación de los resultados. Aquí vamos a revisar de forma resumida los principales hallazgos que hemos encontrado y las conclusiones a las que hemos llegado en nuestro estudio, haciendo énfasis en aquellos aspectos que consideramos más relevantes para una mejor comprensión de dicho mecanismo de acción del etanol en la gestación. Una parte del estudio ha sido ya publicada, y remitimos al lector interesado en los detalles metodológicos a las referencias que se citan.

Por sus características fisicoquímicas, el etanol se absorbe rápidamente por el tracto gastrointestinal y en su mayor parte es oxidado en el hígado. Ésta es la razón precisamente por la que el hígado es el órgano más afectado tras la ingestión de etanol. Existen varias vías enzimáticas por las que se oxida el etanol,

mente en todos los órganos donde se ha buscado, y se localiza tanto en el espacio extra como en el intramitocondrial, aunque la isoenzima de más baja k_m (de mayor afinidad por el sustrato) se encuentra en las mitocondrias.⁽⁸⁾ Así pues, el acetaldehído formado en el hígado por la oxidación del etanol difunde al interior de las mitocondrias, donde por acción de la ALDH es oxidado a acetato, que sale de nuevo al citosol. El NADH formado en esta reacción de la ALDH junto con el formado en el ciclo de las lanzaderas, derivado de la ADH, es utilizado por la cadena respiratoria para el transporte de electrones y formación de ATP (fig. 1). Una consecuencia de esta serie de reacciones es la producción de un exceso de «carburante» ($\text{NADH} + \text{H}^+$) para la cadena respiratoria, lo que conlleva una inhibición del consumo de sustratos fisiológicos tales como los ácidos grasos y los metabolitos intermedios del ciclo de los ácidos tricarbóxicos (C.A.T.) (fig. 1). A estos efectos

Tabla I
Características del «síndrome de alcoholismo fetal»
(American Research Society of Alcoholism, 1979)

1. Retraso en el crecimiento pre- y post-natal.
2. Daño del SNC, con signos de anormalidad neurológica.
3. Alteraciones faciales en, al menos, dos de las siguientes características:
 - a) Microcefalia.
 - b) Microftalmia y/o hendiduras palpebrales pequeñas.
 - c) Hipoplasia facial media, con
 - I. Hipoplasia del filtrum
 - II. Labio superior fino
 - III. Área maxilar aplanada

pero en todas ellas su producto es el acetaldehído. La principal de esas vías es catalizada por la alcohol deshidrogenasa (ADH), que es una enzima citosólica, dependiente de NAD^+ y que aunque se encuentra en varios tejidos, su máxima actividad aparece en hígado. Como se observa en la figura 1, por acción de la ADH, el etanol se transforma en acetaldehído y el NAD^+ es reducido a NADH. Se sabe que estos dos productos son responsables de la mayor parte de los efectos tóxicos y las alteraciones metabólicas producidas por etanol, como hemos revisado recientemente.⁽⁷⁾ Los equivalentes reducidos (« H^+ ») formados en la reacción de la ADH son transferidos del citosol a la mitocondria mediante un sistema de lanzaderas (ciclos del α -glicerolfosfato-dihidroxiacetona-fosfato, β -hidroxibutirato-acetoacetato, entre otros). El balance neto del sistema es la entrada a la mitocondria del potencial reductor derivado de la oxidación del etanol por la ADH en forma de NADH. El acetaldehído formado en este proceso es preferentemente oxidado a acetato por acción de la acetaldehído deshidrogenasa (ALDH), la cual es también dependiente de NAD^+ . Esta enzima se diferencia de la ADH en que se encuentra práctica-

mente en todos los órganos donde se ha buscado, y se localiza tanto en el espacio extra como en el intramitocondrial, aunque la isoenzima de más baja k_m (de mayor afinidad por el sustrato) se encuentra en las mitocondrias.⁽⁸⁾ Así pues, el acetaldehído formado en el hígado por la oxidación del etanol difunde al interior de las mitocondrias, donde por acción de la ALDH es oxidado a acetato, que sale de nuevo al citosol. El NADH formado en esta reacción de la ALDH junto con el formado en el ciclo de las lanzaderas, derivado de la ADH, es utilizado por la cadena respiratoria para el transporte de electrones y formación de ATP (fig. 1). Una consecuencia de esta serie de reacciones es la producción de un exceso de «carburante» ($\text{NADH} + \text{H}^+$) para la cadena respiratoria, lo que conlleva una inhibición del consumo de sustratos fisiológicos tales como los ácidos grasos y los metabolitos intermedios del ciclo de los ácidos tricarbóxicos (C.A.T.) (fig. 1). A estos efectos

se unen otros también derivados del exceso de NADH formado tras la oxidación del etanol (activación de lipogénesis, inhibición de gluconeogénesis, etc.) y la propia acción tóxica del acetaldehído, que en su conjunto constituyen las consecuencias metabólicas de la ingestión de etanol.

Nosotros hemos observado que las características cinéticas de las ADH y ALDH en el hígado difieren considerablemente, entre el hombre y la rata.^(9, 10) Como se observa en la figura 2, también se aprecian diferencias importantes entre ambas especies en cuanto al tiempo de aparición del pico de etanol en sangre tras la administración oral de una misma dosis (0,4 g/kg) y su vida media aparente (tiempo de desaparición). En este experimento, las muestras de sangre se analizaron para la cuantificación de etanol y acetaldehído por un sistema de alta sensibilidad y grado de resolución, denominado cromatografía de gases con «head space».⁽¹¹⁾ A pesar de ello no logramos detectar la presencia de acetaldehído en sangre a ninguno de los tiempos estudiados. Éste se encuentra, sin embargo, cuando se administran dosis superiores a 1 g/kg a la rata.⁽¹¹⁾

El conjunto de estos resultados ponen

(1) K.L. Jones y D.W. Smith, *Lancet* 2, 999-1001, 1973.

(2) Council Report on «Fetal Effects of Maternal Alcohol Use», Council on Scientific Affairs, American Medical Association, *JAMA* 249, 2517-2521, 1983.

(3) A. Cahuana Cárdenas y J.M. Gairi Tahul, en Jornadas Internacionales sobre «Síndrome Alcohólico Fetal», Fundación Valgrande, pp. 161-176, 1985.

(4) M. Nicloux, *Cr. R. Soc. Biol.* 51, 900-982, 1899.

(5) J.M. Bissonnette, *Placenta* 2, 155-162, 1981.

(6) E. Herrera, *Investigación y Ciencia*

(Scientific American) 4, 28-37, 1977.

(7) E. Herrera y M. Llobera, en «Organ-Directed Toxicity Chemical Indices and Mechanisms», Brown S.S. y De Corli, eds., Pergamon Press, Oxford, N.Y., pp. 11-23, 1981.

(8) H. Weiner, en *Biochemistry and Pharmacology of the Ethanol* vol. 1, p. 125-144. Plenum Press, Nueva York y Londres, 1979.

Los niveles de etanol de los fetos y sus madres.

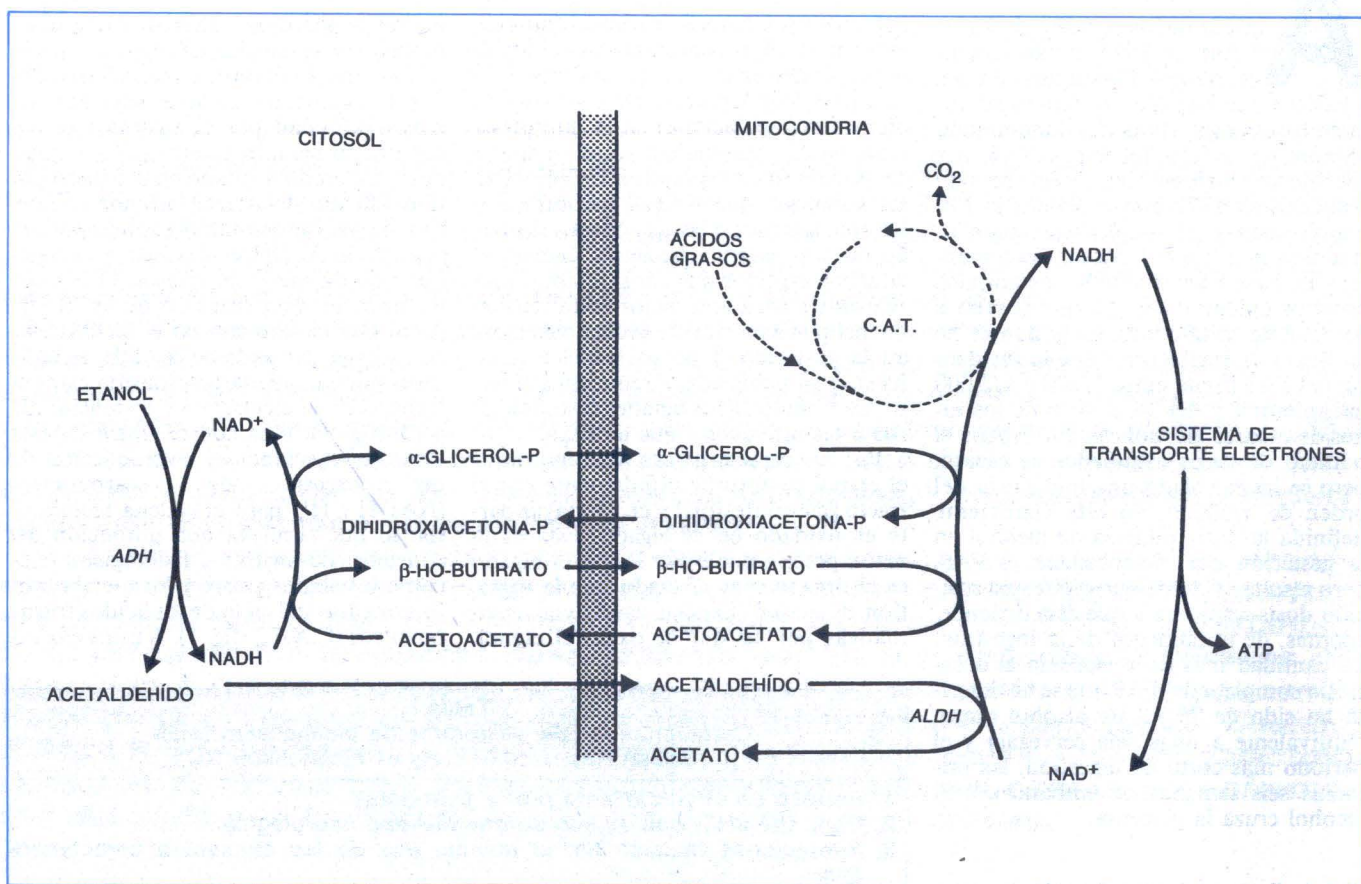


Figura 1: Esquema general de la vía principal de oxidación del etanol en el hígado y algunas de sus consecuencias metabólicas (por ejemplo, inhibición de la oxidación de los ácidos grasos y de la actividad del ciclo de los ácidos tricarboxílicos, C.A.T.). ADH = alcohol deshidrogenasa. ALDH = acetaldehído deshidrogenasa.

de manifiesto dos aspectos que consideramos de interés: a) Los niveles de acetaldehído en sangre son siempre muy bajos, incluso tras la ingestión de cantidades de alcohol que superan las que llega a ingerir un bebedor intenso. b) Existen diferencias importantes en el metabolismo del etanol entre el hombre y la rata, pero los datos comparativos de las actividades enzimáticas y cinéticas de etanol que nosotros hemos obtenido permiten interpretar los resultados con la debida precaución. Ello nos valida la extrapolación de los resultados de una especie a la otra, siempre que se tengan en cuenta estas diferencias.

En el caso del metabolismo del etanol en la gestación, tras la administración de dosis muy altas de etanol (4 g/kg) a la rata preñada se observa que a partir de los 15 min los niveles de etanol en la sangre de los fetos llegan a alcanzar el mismo valor que en sus madres (fig. 3). Después de un tiempo más largo (180 min), el nivel de etanol en líquido amniótico llega también a igualarse con el de los fetos y sus madres (fig. 3), lo cual pone de manifiesto la libre transferencia del etanol materno a las estructuras fetales. Distinto es el caso del acetaldehído, el cual está presente en la sangre materna durante los 180 min estudiados, mientras que es indetectable en los fetos y el líquido amniótico (fig. 3). Estos resulta-

- (9) E. Herrera y A. Zorzano, Rev. Esp. Pediatría 39, 301-310, 1983.
 (10) E. Herrera, A. Zorzano y V. Fresneda, Biochem. Soc. Transact. 11, 729-730, 1983.
 (11) M.A. Mena, A. Zorzano y E. Herrera, Neurochem. Int., en prensa.

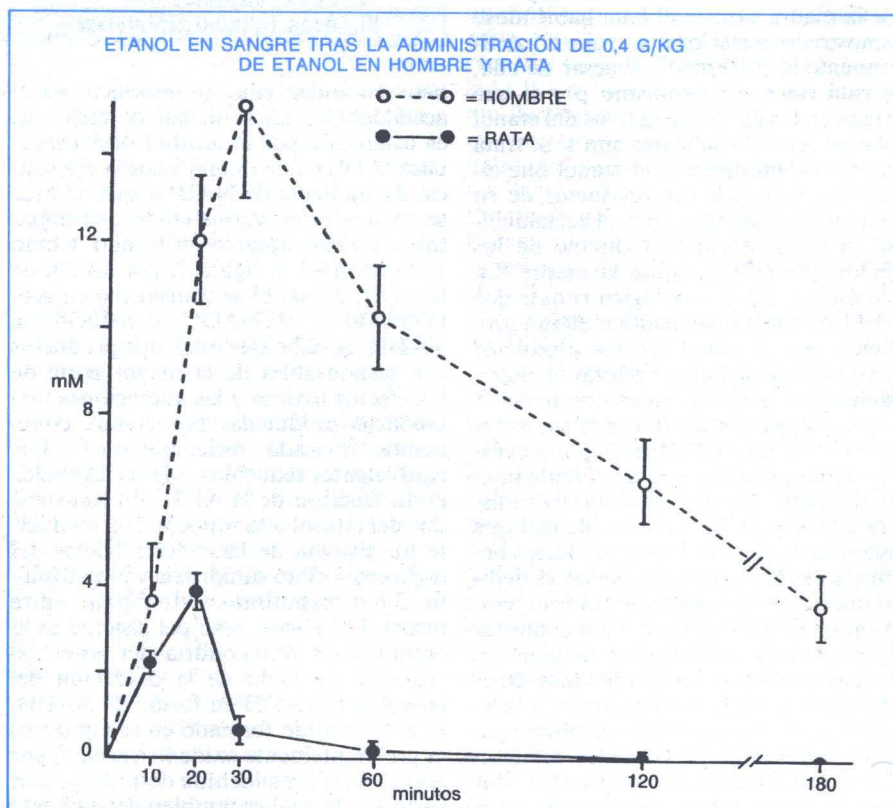


Figura 2: Niveles de etanol en sangre tras la administración de 0,4 g de etanol/kg de peso corporal en el hombre y en la rata.

dos permiten obtener dos conclusiones que consideramos de interés. Por un lado, que el acetaldehído formado en la madre por el metabolismo del etanol que ingiere no alcanza al feto. Ello puede ser consecuencia de la conocida existencia de actividad ALDH en la placenta,⁽¹²⁾ que parece resultar suficiente para oxidar el acetaldehído que le llega a ella a través de la circulación materna, incluso cuando la madre ingiere grandes cantidades de alcohol. Por este motivo, cabe pensar que difícilmente puede achacarse al acetaldehído materno alguna de las consecuencias negativas del etanol sobre el feto, como sin embargo ha sido propuesto por algunos autores. La segunda conclusión de este experimento es que el feto no está capacitado para oxidar el etanol que le llega de la madre. Esta conclusión coincide con la práctica ausencia de actividad ADH y ALDH en el hígado fetal (E. Herrera y A. Zorzano, datos sin publicar), que concuerda también con resultados similares descritos por otros autores, incluso en el feto humano.⁽¹³⁾

Respuesta metabólica a la ingestión de etanol en la madre y sus repercusiones en el feto

Las conclusiones anteriores permiten pensar que el daño que produce sobre el feto el alcohol ingerido por la madre se realiza de forma indirecta como resultado de las alteraciones metabólicas sobre ésta y, que a su vez, repercuten en la disponibilidad de los sustratos que normalmente cruzan la placenta y/o que tiene lugar en una fase precoz de la gestación, cuando la placenta aún no se ha desarrollado. Para investigar estas posibilidades, nosotros hemos llevado a cabo estudios de tratamientos agudos y crónicos con el etanol a ratas gestantes, determinando las consecuencias que ello tiene sobre el metabolismo materno y fetal. Se sale de la finalidad de este artículo el revisar de forma exhaustiva los detalles experimentales y las conclusiones obtenidas, remitiendo al lector interesado a las publicaciones científicas que hemos realizado sobre el tema.⁽¹⁴⁻¹⁹⁾ Vamos, sin embargo, a destacar algunos resultados de los que se derivan conclusiones que pensamos son de trascendencia.

Como se observa en la figura 4, tras la ingestión aguda de etanol se produce un incremento de la relación β -HO-butirato/acetoacetato en sangre de la rata virgen. Ello es consecuencia del desplazamiento hacia el lado reducido de la reacción catalizada por la β -HO-butirato deshidrogenasa cuando se está oxidando el etanol, en el sistema de las lanzaderas que permiten la entrada de potencial reductor al interior de las mitocondrias (fig. 1). En dicha figura 4 queda patente que la respuesta de este parámetro en la rata preñada es igual a la de la virgen, y que los fetos responden prácticamente igual que sus madres. Éstos y otros resultados similares permiten concluir que la

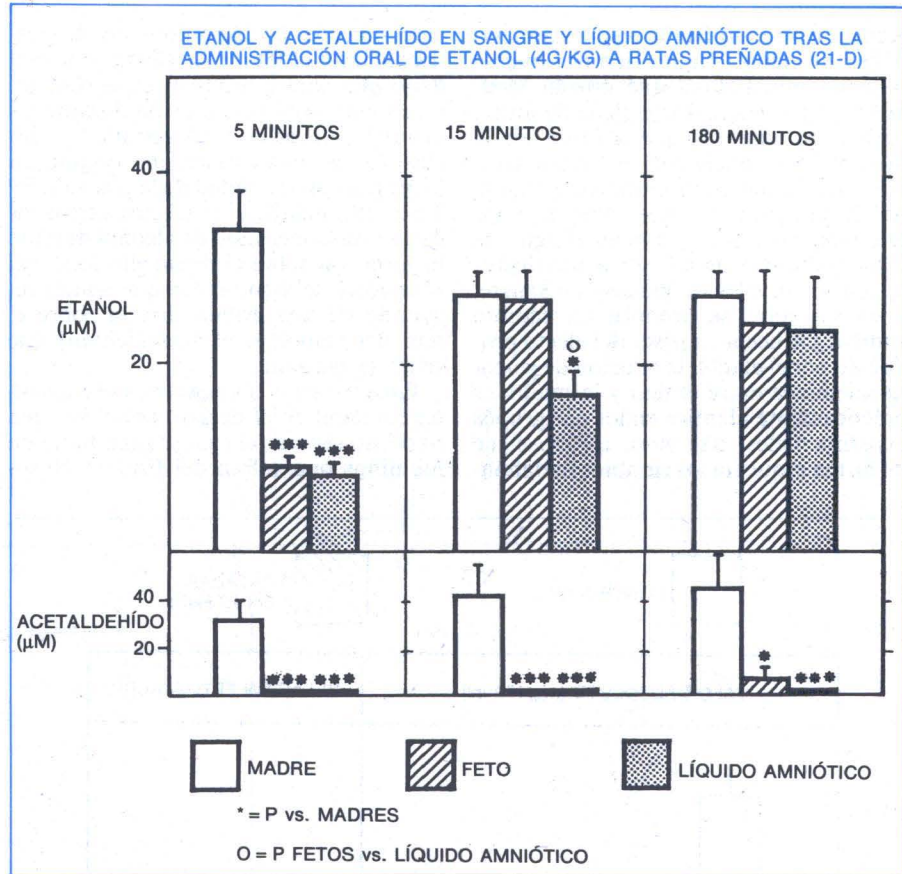


Figura 3: Niveles de etanol y acetaldehído en sangre y líquido amniótico tras la administración oral de etanol (4 g/kg) a ratas preñadas al día 21 de gestación.

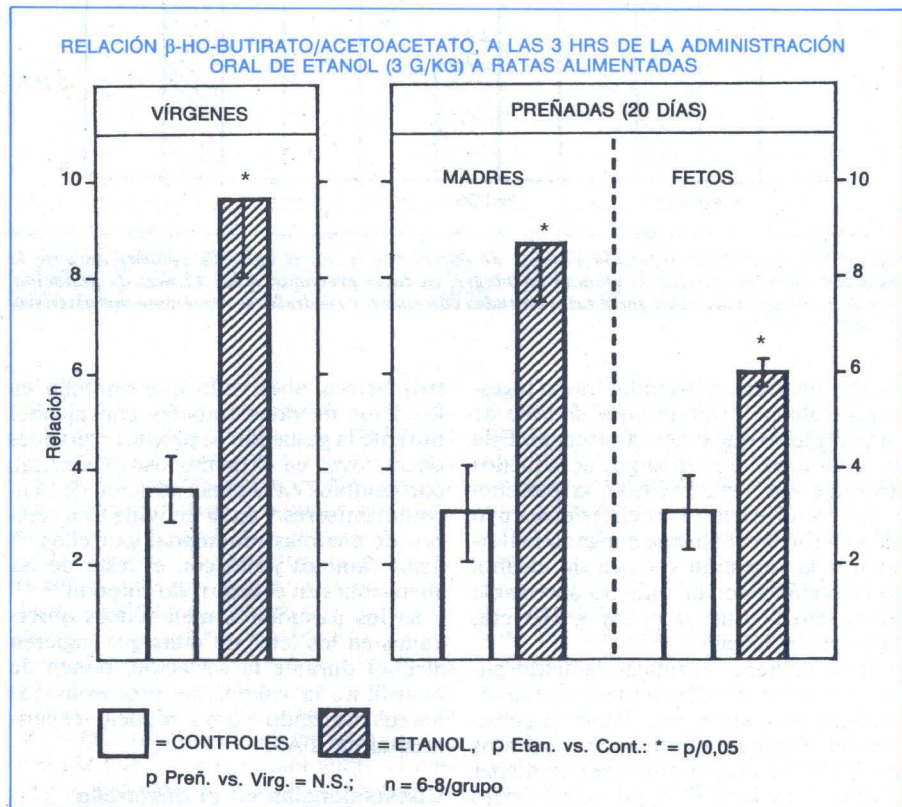


Figura 4: Relación η -hidroxibutirato/acetoacetato en sangre, a las 3 horas de la administración oral de etanol (3 g/kg) a ratas alimentadas.

(12) M. Kouri, T. Koivula y M. Koivusalo. *Acta Pharmacol. et Toxicol.* 40, 460-464, 1977.
 (13) P.H. Pikkarainen y N.C.R. Raiha, *Pediat. Res.* 1, 165-168, 1967.
 (14) M.A. Mena, M. Salinas, R. Martín del Río y E. Herrera, *Gen. Pharmacol.* 13, 241-248, 1982.

Los efectos negativos de la ingestión de alcohol durante la gestación

gestación no modifica la respuesta metabólica al etanol y que, siempre que se trate de metabolitos que cruzan fácilmente la placenta, el feto sigue de forma pasiva los cambios que ocurren en la madre. Esta conclusión es válida también tras la ingestión crónica de etanol. Así en la figura 5 vemos cómo en ratas que ingieren etanol (25 % en el agua de bebida) durante toda la gestación disminuyen los niveles de glucosa en sangre, y en sus fetos se produce un cambio similar. De hecho, a pesar del efecto producido por el etanol, la relación de glucosa sanguínea entre el feto y la madre es prácticamente idéntica en los dos grupos experimentales. Así pues, el feto sigue de forma esquisita los cambios metabóli-

cientemente, la disponibilidad de sustratos hacia el feto. Este efecto se une al daño que parece producir el alcohol directamente sobre el embrión durante las primeras etapas en su desarrollo⁽²¹⁾ e incluso a las alteraciones que origina en la propia funcionalidad de la placenta.⁽²²⁾ Todo ello justifica los efectos negativos que causa la ingestión de alcohol durante la gestación sobre el desarrollo fetal, sin necesidad de argumentar que son el resultado de una acción directa sobre el feto del etanol (o el acetaldehído) que cruza la placenta.

Entre esos efectos negativos se encuentra un daño en el desarrollo del sistema nervioso central, el cual se manifiesta en los niños que sufren del FAS.⁽²³⁾ Nos-

dad y morbilidad de las crías de ratas que han ingerido alcohol durante la gestación son muy superiores a los de crías de madres controles. Cuando esas crías se dejan lactar de sus madres y éstas siguen ingiriendo alcohol, el desarrollo corporal y los parámetros metabólicos y de maduración nerviosa de aquéllas se manifiestan enormemente alterados.⁽¹⁵⁾ Esta alteración es menos manifiesta, e incluso algunos de los parámetros estudiados se llegan a normalizar, cuando durante la lactancia las madres no siguen ingiriendo alcohol.⁽¹⁵⁾ Estos datos sugieren que a los efectos del alcohol durante la gestación hay que añadir una acción negativa del alcohol durante la lactancia. Esta hipótesis la hemos confirmado de forma directa, demostrando que durante la lactancia el alcohol inhibe la producción de leche.⁽²⁴⁾ Así pues, a esos efectos producidos al feto durante la etapa intrauterina hay que añadir la malnutrición de las crías durante la lactancia cuando las madres ingieren alcohol, causando daños irreversibles.

Por razones éticas obvias, que impiden realizar estudios directos en humanos, y por la falta de unos parámetros objetivables e incluso cuantificables del daño producido por la ingestión de alcohol durante la gestación en los niños que padecen del FAS, no es posible determinar en ellos el grado de recuperación. En la rata, las crías de madres que tomaron alcohol durante la gestación y que lactan de nodrizas que les permiten ingerir una dieta adecuada y suficiente, el retraso en el desarrollo corporal y nervioso y las alteraciones metabólicas llegan a recuperarse parcialmente con el tiempo, aunque hay parámetros que quedan permanentemente alterados.⁽¹⁵⁾ Como ejemplo representativo de ese retraso tenemos los datos que se resumen en la figura 6 donde se observa que las crías de ratas que ingirieron alcohol durante la gestación tardan más que las controles en la erupción de sus incisivos, la apertura de los párpados y del conducto auditivo externo. Ello, junto a un retraso en adquirir el peso y la talla corporal normales,⁽²⁵⁾ manifiesta un importante retraso en la maduración física, el cual se acompaña de un retraso incluso más intenso en la maduración nerviosa. En la misma figura 6 vemos cómo la adquisición del «reflejo aéreo» se encuentra claramente retrasada en las crías de madres que ingirieron alcohol durante la gestación, y recientemente nosotros hemos descrito en estos animales una disminución del espesor de la corteza cerebral y reducción del número de espinas dendríticas en las neuronas piramidales de la 5ª capa de la corteza sensoriomotora, que llegan a normalizarse al final del primer mes de vida postnatal.⁽²⁵⁾ Todo ello evidencia el daño producido por la ingestión de alcohol durante la gestación en la maduración cerebral de las crías, aunque éstas reciban una alimentación adecuada durante la lactancia.

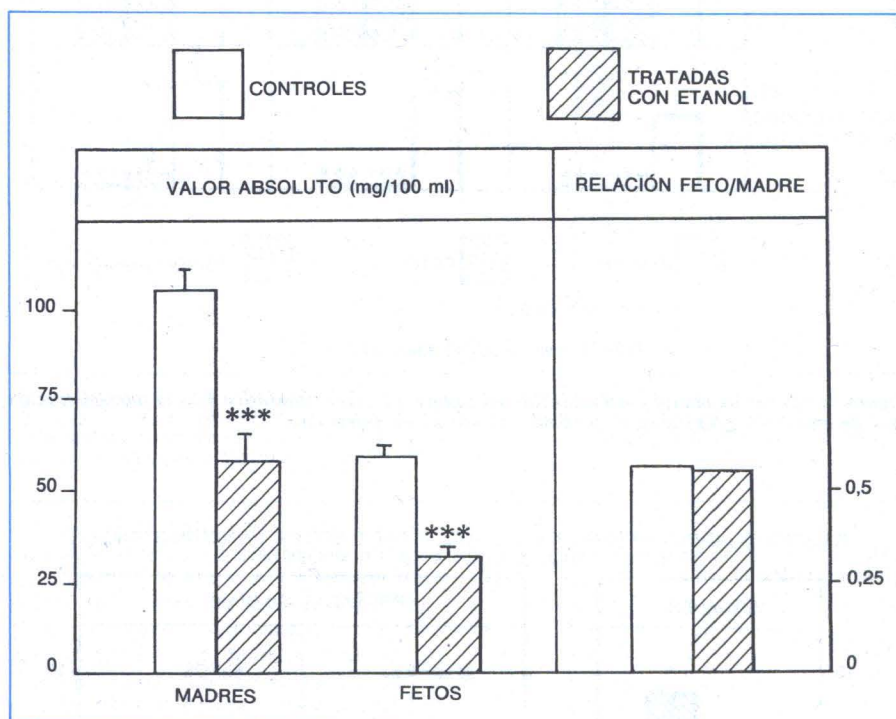


Figura 5: Efecto de la ingestión crónica de etanol (25 % en el agua de bebida) durante la gestación sobre los niveles de glucosa en sangre, en ratas preñadas, a los 21 días de gestación. La comparación estadística entre ratas tratadas con etanol y controles se representa por asterisco: *** = $P < 0,001$.

cos que ocurren en la madre tras la ingestión de alcohol, siempre que se trate de un parámetro que cruce la placenta. Éste no es el caso, sin embargo, de aquellos sustratos que no atraviesan la placenta como por ejemplo los triglicéridos, cuyo incremento en el plasma e hígado materno tras la ingestión crónica de alcohol no es seguido por un cambio apreciable en el feto (Testar, Llobera y Herrera, datos sin publicar).

En condiciones normales, la madre sufre una serie de adaptaciones metabólicas durante la gestación, las cuales garantizan el continuo aporte de los sustratos que atraviesan la placenta para mantener el desarrollo fetal.⁽²⁰⁾ Aquí hemos visto cómo la ingestión de alcohol durante la gestación modifica de forma importante el metabolismo de la madre y, conse-

tros hemos observado que también en los fetos de ratas tratadas con alcohol durante la gestación se producen grandes alteraciones en el metabolismo cerebral, con cambios en la concentración de neurotransmisores y en la actividad en cerebro de enzimas moduladas por ellos.⁽¹⁴⁾ Estos cambios junto con el resto de las alteraciones en el desarrollo corporal^(15, 18) y en los parámetros metabólicos observados en los fetos de ratas que ingieren alcohol durante la gestación, ponen de manifiesto la validez del protocolo que hemos utilizado como modelo experimental del FAS.

Consecuencias en el desarrollo posnatal

Al nacimiento, los índices de mortali-

(15) M.C. Luña, M.A. Mena, M. Salinas y E. Herrera, *Gen. Pharmacol.*, 14, 327-332, 1983.

(16) M.A. Mena, R. Martín del Río y E. Herrera, *Gen. Pharmacol.*, 15, 151-154, 1984.

(17) F. Villarroja, T. Mampel y E. Herrera, *Gen. Pharmacol.*, 16, 537-540, 1985.

(18) X. Testar, D. López, M. Llobera y E. Herrera, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 24, 625-630, 1986.

(19) O. Viñas, S. Vilaró, X. Remesar y E. Herrera, *Gen. Pharmacol.*, 17, 197-202, 1986.

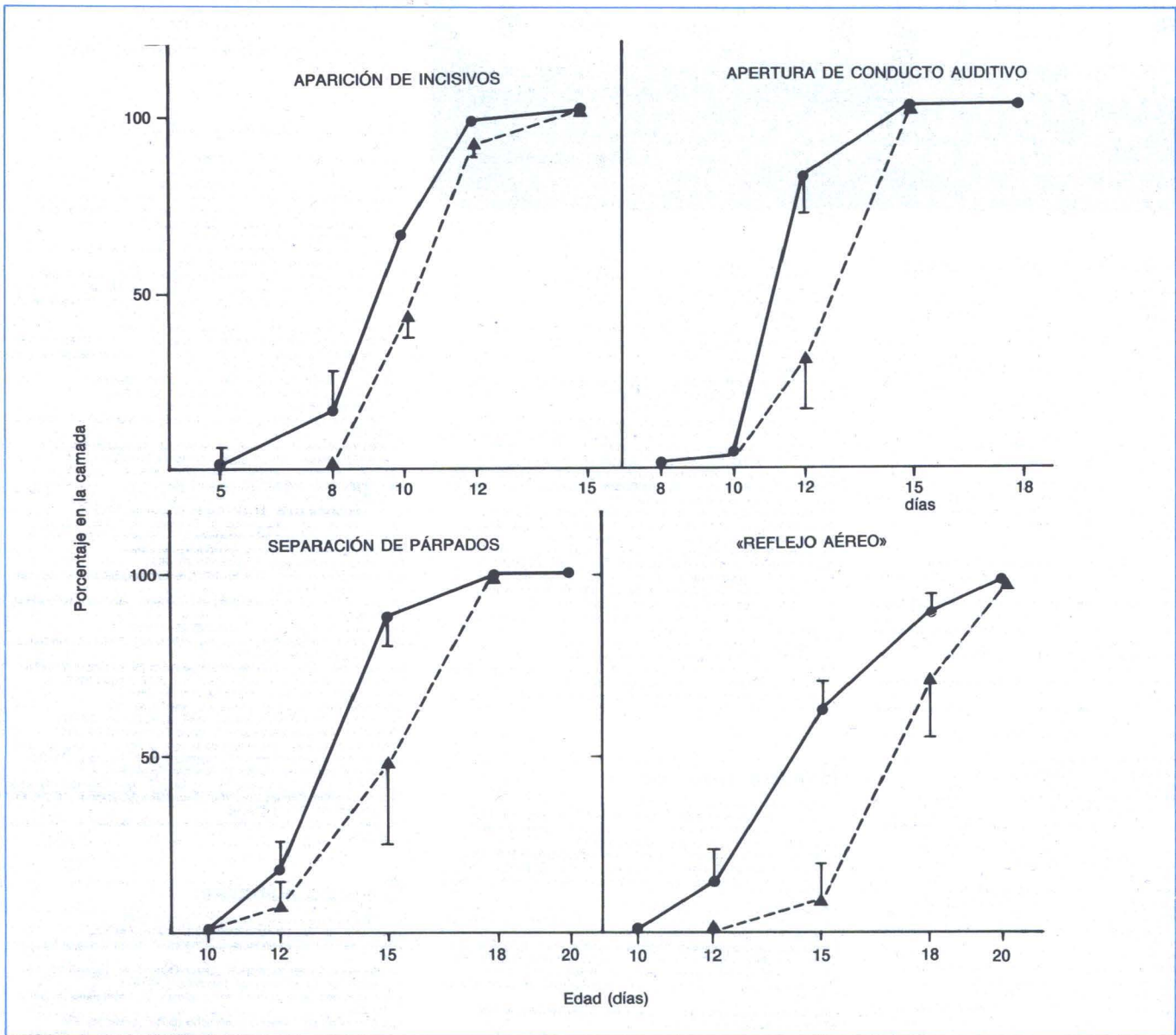


Figura 6: Índice de maduración corporal y adquisición del reflejo aéreo («Air Righting Reflex») en las crías de ratas que durante la gestación estuvieron sometidas a la ingestión crónica de etanol (25 % en el agua de bebida) (línea de trazos discontinuos), en comparación con controles (líneas de trazos continuos). Durante la lactancia todas las crías fueron alimentadas por ratas nodrizas, que no habían ingerido alcohol. La diferencia estadística entre los dos grupos fue significativa ($P < 0,05$) para todos los parámetros (test «U» de Mann-Whitney).

Resumen y conclusiones finales

La utilización de los modelos experimentales para el estudio del FAS requiere establecer las diferencias inter-especies en cuanto al metabolismo del etanol para poder extrapolar los resultados correspondientes. Nosotros hemos puesto de manifiesto las diferencias existentes en dicho metabolismo entre la rata y el hombre, y precisamente teniéndolos en cuenta hemos validado la administración de etanol en el agua de bebida a la rata como un modelo adecuado para el estudio de dicho síndrome. Las principales conclusiones que pueden extraerse de estos resultados se resumen en los siguientes puntos muy concretos:

1.- El etanol que llega al feto no es

metabolizado por falta de actividades ADH y ALDH en su hígado. A su vez, el acetaldehído formado en la madre tras la ingestión de alcohol no llega al feto, ya que su concentración en la sangre de aquélla es muy baja, y además la placenta tiene capacidad para degradarlo.

2.- Durante la gestación, el feto sufre directamente y de forma pasiva los cambios metabólicos que ocurren en la madre tras la ingestión de etanol. Esos cambios modifican la disponibilidad de los sustratos que normalmente cruzan la placenta, lo que unido a variaciones en la propia funcionalidad de ésta y a los efectos que tiene el etanol sobre el embrión durante los primeros estadios de su desarrollo, justifican el daño que produce sobre el desarrollo fetal la ingestión de alcohol por la madre.

3.- La ingestión de alcohol durante la lactancia incrementa el daño que se produce en la descendencia de madres alcohólicas, ya que inhibe la producción de leche originando una importante malnutrición de las crías, cuyos efectos se suman a los producidos durante la gestación.

4.- Determinadas alteraciones presentes al nacer en las crías de madres que han ingerido alcohol durante la gestación se recuperan tras una adecuada alimentación. El tiempo de esa recuperación depende del parámetro de que se trate y de las condiciones nutritivas y ambientales, pero existen algunas que se mantienen permanentemente alteradas, siendo los relacionados con la maduración del sistema nervioso central los más afectados. ■

(20) E. Herrera, en «Bioquímica Perinatal» (E. Herrera, ed.), Fundación Areces, Madrid, pp. 9-28, 1986.

(21) L. Lucchi, V. Covelli, P.F. Spano y M. Trabucchi, *Neurobehav. Toxic. Terat.* 6, 19-21, 1984.

(22) G.W.J. Lin, *Life Sciences*, 28, 595-601, 1981.

(23) A.P. Streissguth y R.A. Ladue, en «Síndrome Alcohólico Fetal», Fundación Valgrande, Serie Científica, Madrid, pp., 109-129, 1984.

(24) S. Vilaró, O. Viñas, X. Remesar y E. Herrera, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, en prensa.

(25) D. López, I. Ferrer, M. Llobera y E. Herrera, *Neuro-path. and Appl. Neurobiol.*, 12, 391-400, 1986.