



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
IZTACALA

31962

1
2y

ALTERACIONES NEUROMORFOLOGICAS Y EFECTOS DEL
ALCOHOL SOBRE LA ADQUISICION Y EL MANTENIMIENTO
DE LA CONDUCTA EN DOS TAREAS DE EVITACION.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRA EN CIENCIAS
(Farmacología Conductual)
PRESENTA:

HORTENSIA DIAZ PEREZ.

DIRECTOR DE TESIS: DR. JESUS P. MACHADO SALAS.

ASESOR: DR. LUIS ALBERTO GAITAN CEPEDA.



LOS REYES IZTACALA, EDO. DE MEXICO. 1995.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos:

Al Dr. Jesús P. Machado Salas por su dirección y asesoría en la elaboración de este trabajo.

Al CDMO: Luis Alberto Gaitan Cepeda por su asesoría en la terminación de este trabajo.

Al Dr. Guillermo Cobos Zapata, al M. en C: Samuel Bautista Peña y a la M. en C. Laura Colín Barenque, por su revisión y corrección del trabajo escrito.

A Jesús Espinosa Villanueva por su valiosa ayuda en la parte experimental.

Al Ing. Juan Garibay Bermudez por su asesoría y cooperación en la realización del análisis estadístico de los datos obtenidos durante la experimentación.

Al Dr. Juan Valadéz por su orientación y consejos.

A la memoria de mis padres.

Con todo mi amor y cariño a mi querido esposo Enrique por su ayuda, comprensión y paciencia para llegar a la terminación de este trabajo.

A mis queridos hijos Hortensia, Verónica, Gabriela y Enrique por su ayuda incondicional, su orientación y el tiempo que me dieron.

A mis yernos Pedro, Alfonso y Fernando por su apoyo.

A mis adorados nietos Daniela, Fernando y Katia por ser la fuerza que me ha hecho seguir adelante.

A mis familiares.

A mis amigos y compañeros de siempre.

**ALTERACIONES NEUROMORFOLÓGICAS Y
EFECTOS DEL ALCOHOL SOBRE LA
ADQUISICIÓN Y EL MANTENIMIENTO DE LA
CONDUCTA EN DOS TAREAS DE EVITACIÓN**

ABREVIATURAS

SFA	Síndrome del Feto Alcoholizado
EFA	Efectos Fetales por Alcohol
EA	Embriopatía Alcohólica
HI	Hipocampo
CA	Cuerno de Amón
SNC	Sistema Nervioso Central
ATP	Adenosín Trifosfato
ADP	Adenosín Difosfato
P	Fosfato
ADH	Alcohol Deshidrogenasa
ALDH	Aldehído Deshidrogenasa
NAD	Nicotín--Adenin--Dinucleótido
NMDA	n--Metil--d--Aspartato
SOD	Enzima Superóxido Dismutasa
5HT	5--Hidroxitriptamina
RNA_t	Ácido Ribonucleico de Transferencia
RNA_m	Ácido Ribonucleico Mensajero
IP	Intraperitoneal
p/v	Peso a volumen
v/v	Volumen a volumen
GL°	Grados Gay Lussac
°C	Grados Centígrados
hrs	Horas
s	Segundos
ml	Mililitro
g	Gramo
cm	Centímetros
kg	Kilogramo
μ	Micras

ma	Miliamperes
KDa	Kilodalton
CDE	Calorías derivadas de Etanol
EC	Estímulo Condicionado
EI	Estímulo Incondicionado
IQ	Coefficiente Intelectual
MDI	Índice de Desarrollo Mental
MPI	Índice de Desarrollo Psicomotor
DIF	Departamento de Integración Familiar
IMP	Instituto Mexicano de Psiquiatría
NIDA	Instituto Nacional de Abuso de Drogas (USA)
INEGI	Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática
ASAM	Sociedad Americana de Medicina en Adicción
NCADD	Consejo Nacional sobre Alcoholismo y Dependencia de las Drogas
CONADIC	Programas contra el Alcoholismo y el Abuso de Bebidas Alcohólicas
SISVEA	Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones
MHPCD	Prácticas de Salud Maternal y Desarrollo del Niño
ENA	Encuesta Nacional de Adicciones
C.R.	Cita repetida

ÍNDICE.

	PAG.
RESUMEN	4
I.- INTRODUCCIÓN	6
Ia.- ASPECTOS HISTÓRICOS DEL ALCOHOLISMO	6
Ib.- EL ALCOHOLISMO EN MÉXICO Y EN EL MUNDO	7
II.- EPIDEMIOLOGÍA DEL CONSUMO DE ALCOHOL Y PROBLEMAS SOCIALES	11
IIa.- ALCOHOL Y CIRROSIS	13
IIb.- ALCOHOL Y ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES	13
IIc.- ALCOHOL Y ALTERACIONES NEUROLÓGICAS	15
IId.- ALCOHOL Y FAMILIA	15
IIe.- ALCOHOL Y VIOLENCIA	17
IIf.- ALCOHOL Y SUICIDIO	19
IIg.- ALCOHOL Y TABACO	22
IIh.- ALCOHOL Y SU CONSUMO ENTRE LOS JÓVENES	22
IIi.- ALCOHOL Y SU INTERACCIÓN CON OTRAS DROGAS	24
IIj.- ALCOHOL Y PUBLICIDAD	25
IIk.- ALCOHOL Y DAÑO INTRAUTERINO	25

III.- QUÍMICA, FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA DEL ETANOL	27
IV.- FISIOPATOLOGÍA DEL DAÑO ORGÁNICO POR ETANOL	31
V.- SÍNDROME DEL FETO ALCOHOLIZADO	38
Va.- JUSTIFICACIÓN	58
Vb.- ALCOHOLIZACIÓN DE RATAS <i>IN ÚTERO</i> EN LA PRIMERA FASE DE GESTACIÓN	59
Vb1.- PRUEBAS CONDUCTUALES	60
Vb1a.- OBJETIVO	60
Vb1b.- MATERIAL Y MÉTODOS	60
Vb1b1.- EVITACIÓN ACTIVA	60
Vb1b2.- EVITACIÓN PASIVA	61
Vb1c.- RESULTADOS	62
Vb1d.- DISCUSIÓN	64
Vb1e.- CONCLUSIONES	64
Vb2.- ANÁLISIS NEUROMORFOLÓGICO	64
Vb2a.- OBJETIVO	65
Vb2b.- MATERIAL Y MÉTODOS	65
Vb2b1.- MÉTODO DE GOLGI	65

Vb2b2.- MÉTODO LUXOL FAST-BLUE	66
Vb2c.- RESULTADOS	67
Vb2d.- DISCUSIÓN	69
Vb2e.- CONCLUSIONES	70
VI.- CONCLUSIÓN GENERAL	71
VII.- REFERENCIAS	72

RESUMEN.

El síndrome del feto alcoholizado en el humano, es una entidad clínica perfectamente establecida que puede producir en la progenie alteraciones de tipo neuromorfológico, así como el deterioro de ciertos procesos tales como el aprendizaje y la memoria. Sin embargo, es poca la importancia que se le da dentro de las áreas médico-sociales, a pesar de que a la fecha se han llevado a cabo diversas investigaciones tanto clínicas como experimentales al respecto.

Dichas investigaciones han mostrado que cuando el organismo se somete in útero a la acción del etanol, el sistema nervioso central se afecta de manera importante, mostrando alteraciones en diversas estructuras cerebrales como el hipocampo y déficits de tipo conductual.

Los objetivos de este estudio fueron:

1) Demostrar que la administración de 1.2 g de etanol puro por cada 100 g. de peso corporal a ratas en la primera fase de gestación, produce en la progenie déficits en la adquisición y el mantenimiento de la conducta en dos tareas de evitación.

2) Demostrar que la administración de 1.2 g de etanol puro por cada 100 g. de peso corporal a ratas en la primera fase de gestación, produce en la progenie alteraciones neuromorfológicas.

El estudio base de este trabajo se realizó utilizando 84 crías de ratas Wistar de tres meses de edad, de las cuales una parte (38) correspondió a madres control y (46) a madres alcoholizadas en el séptimo día de gestación con una dosis final de 1.2 g de etanol por cada 100 g de peso corporal.

Las crías de ambos grupos se sometieron a pruebas conductuales bajo los paradigmas de evitación activa y pasiva y se sacrificaron por perfusión intracardiaca para la extracción de los cerebros, que se procesaron por los métodos de Golgi rápido y de Luxol fast-blue, para realizar un análisis citocuantitativo de espinas dendríticas en neuronas piramidales del cuerno de Amón, y de cuerpos neuronales en las cuatro zonas de dicha área del hipocampo (CA1, CA2, CA3, y CA4) a los 21, 36, y 65 días de edad.

El análisis estadístico de los datos obtenidos mostró déficits en el mantenimiento de la conducta en las tareas de evitación pasiva y activa, así como disminución de espinas dendríticas

y de cuerpos neuronales en el cuerno de Amón del hipocampo, en las crías de las madres que fueron alcoholizadas en la primera fase de la gestación.

I.- INTRODUCCIÓN.

Ia.- ASPECTOS HISTÓRICOS DEL ALCOHOLISMO.

El uso de bebidas alcohólicas por el hombre, se remonta a la antigüedad ya que en todas las civilizaciones, el vino siempre aparece como un "*regalo de los dioses*". Así en la mitología, los egipcios se lo atribuyeron a Osiris, los griegos a Dionisio y los romanos a Baco. Se tienen evidencias de que seis mil años antes de Cristo se producían en el mundo diversas bebidas como vino y cerveza, obtenidos por la fermentación de algunos azúcares. La Biblia contiene pasajes en relación con el vino. Uno de ellos aparece en el Génesis y explica como Noé al salir del Arca después del Diluvio, empezó a cultivar la tierra y plantó una viña. "*Más bebiendo del vino se embriagó y se quedó desnudo en medio de su tienda*", al despertar y enterarse de que su hijo menor, Cam, le había cubierto su desnudez, lo maldijo y lo condenó a ser esclavo de sus propios hermanos. Sin embargo otros pasajes bíblicos son de gran trascendencia para el hombre, como el de la Última Cena, en el que Jesús tomando el Cáliz les indicó a sus apóstoles que bebieran todos del fruto de la vid que simbolizaba su sangre (Celis, C.R. 1982; Jaffe, J. y cols. 1980).

En la Edad Media, un árabe conocido como Jahir ibn Hayyan, introdujo la técnica de la destilación, siendo así el primero en producir una bebida con mayor concentración de etanol, que es el ingrediente activo de las bebidas alcohólicas, y que fue considerado por los alquimistas el tan buscado "*elixir de la vida*", remedio de todas las enfermedades, lo que se refleja en el término "*whisky*" del gaélico "*usquebaugh*" que significa "*agua de la vida*" (C.R.).

En México no se conoce exactamente el período en el cual tuvo su origen el "*pulque*", que era considerado como bebida sagrada y fundamental de los pueblos indígenas. Según la tradición Tolteca, recogida por el historiador *Fernando de Alva Ixtlilxóchitl*, esto ocurrió a finales del primer milenio de nuestra era, cuando un noble llamado *Papántzin* descubrió la forma de obtener el aguamiel y sus derivados, y en compañía de su hija, se lo fue a ofrecer al monarca *Tecpancaltzin*, quien se enamoró de ella y la sedujo, naciendo de esta relación un hijo llamado *Meconetzin* que quiere decir "*Hijo del Maguay*". Según la leyenda, *Quetzalcoatl*, (dios solar del bien) que ayudó a los Toltecas, despertó la envidia y la violencia de *Tezcatlipoca* (dios solar del mal), quien decidió destruirlo, para esto, le mandó un cuero de pulque para que se embriagara y *Quetzalcoatl* ya dominado por los efectos de esta bebida, actuó de manera vergonzosa y desgarrándose la ropa se quedó tirado. Al despertar, sintió

tanta vergüenza de su actitud, que decidió alejarse de su pueblo, el que se fue hundiendo al perder a su dios iniciador. Así fue como el alcohol contribuyó a la destrucción de una de las culturas más grandes que ha tenido México (C.R; Litz, G.A. 1983).

En las culturas indígenas asentadas en la Altiplanicie Mexicana (toltecas, chichimecas, purépechas, otomíes, mexicas, olmecas), el pulque constituyó una de las principales bebidas y su consumo immoderado empezó a dejar huellas impresionantes en el aspecto social, por lo que se crearon leyes severas para castigar a los que lo bebían en forma desmedida. Fue hasta la Época Colonial, cuando se introdujo el alambique, que las bebidas destiladas aparecieron entre los indígenas. Entonces surgieron bebidas con un alto contenido alcohólico como el "Tequila" y el "Aguardiente de Caña" (C.R.).

El consumo de bebidas alcohólicas, como se ha visto, es producto de muchos años y se origina cuando el hombre aprende a fermentar algunos frutos y posteriormente a destilar otros productos, el beber alcohol se deriva de una conducta socialmente aprendida en cada grupo, que establece normas, valores, creencias y sanciones a quienes se exceden de los límites que marca lo que socialmente es aceptado en cuanto a su consumo, ya que su abuso es causa de graves daños a la salud de los individuos, a sus familias y a la sociedad (Berruecos, L.V. 1983; Calderón, G.N. 1983; García, F.R. 1982).

II.- EL ALCOHOLISMO EN MEXICO Y EN EL MUNDO.

El alcoholismo existe desde que existen las bebidas alcohólicas, aunque no se le había dado la debida importancia hasta el presente siglo. Este término apareció por primera vez en una obra del médico sueco Magnus Huss, en 1849, quien lo definió como "*todos los problemas triviales o clínicamente reconocibles debidos al consumo excesivo de bebidas alcohólicas*" (Velasco, F.R. 1980).

A partir de esta definición han surgido muchas otras, que podemos clasificar en tres grupos:

- a) Las que se refieren al alcohol mismo.
- b) Las que enfatizan factores sociales.
- c) Las que se basan en la patología subyacente.

Debido a las múltiples acepciones del término "alcoholismo", resulta difícil formular conclusiones con validez universal. Por ello se ha tratado de proponer una definición basada en los elementos considerados como esenciales, siendo una de las más acertadas la del Dr. Mark Keller (1958), quien definió el alcoholismo como *"un trastorno crónico de la conducta, caracterizado por la dependencia al alcohol hasta el punto que excede a lo que es aceptado por la sociedad y que interfiere con la salud del bebedor, así como con sus relaciones interpersonales o con su capacidad de trabajo"* (C.R.). En la década de los 50 's, E. M. Jellinek, en su libro, *"Concepto del Alcoholismo como Enfermedad"*, propone que alcoholismo es *"cualquier tipo de consumo de alcohol que cause algún daño al individuo, a la sociedad o a ambos"* (Fuente, R. de la. 1987).

Existe una estrecha relación entre el alcoholismo y los determinantes culturales que norman el uso de las bebidas alcohólicas en las diversas sociedades. Es decir, la conducta del bebedor no se puede separar del variado papel que las sociedades asignan a las bebidas alcohólicas en sus tradiciones y rituales, que promueven el consumo de bebidas en ciertos grupos, mientras que los limitan en otros, que especifican los lugares y los momentos adecuados para consumirlas y en forma más general, legislan sobre la producción y el comercio de las bebidas alcohólicas (Natera, G. 1987).

Cuando las actitudes de una comunidad son permisivas en relación con la embriaguez, y el alcohol es barato y fácil de adquirir, la proporción de personas que lo ingiere en exceso es mayor y son más frecuentes las consecuencias adversas. Algunas de éstas están estrechamente relacionadas con los patrones de ingestión, las circunstancias y las clases de bebidas que se ingieren. Un criterio que cuenta con fuerte apoyo científico es que hay una estrecha relación entre la disponibilidad del alcohol, la cantidad que globalmente consume una población y la tasa de problemas médicos, familiares y sociales que ocasionan (C.R.: García, F.R. 1982).

En la década de los 60's, se pensó que el planteamiento del alcoholismo en términos de enfermedad no era suficiente y se situó en un contexto socio cultural. En la década de los 70's, sin desconocer que el alcohol y el alcoholismo son un reflejo de la interacción entre el fármaco, las personas y el medio social, se admitió que para abordar los problemas que plantea el uso excesivo de alcohol y los daños físicos, psicológicos y sociales relacionados con él, se requiere de un modelo que sitúe al alcoholismo en un papel más importante dentro de una serie de fenómenos patogénicos (Fuente R. de la).

En nuestro país, el alcoholismo y el consumo excesivo de bebidas embriagantes son motivo de creciente preocupación pública, debido a sus profundas raíces y consecuencias sociales, a su relación con problemas médicos y a la dificultad que el estado y las comunidades tienen para contender exitosamente con los problemas que generan, lo que constituye uno de los más grandes retos a la salud pública (C.R.).

Una definición aceptada por la *Organización Mundial de la Salud* (OMS), es la propuesta por Griffith Edwards, que se encuentra incluida en la última definición de enfermedades en la que no se habla de alcoholismo como tal, sino del *Síndrome de Dependencia al Alcohol* la cual acepta diferentes grados en la intensidad de su presentación y la influencia de factores como la cultura y la personalidad. En términos generales se le define como una enfermedad que se caracteriza por presentar dos fenómenos:

- a) **Tolerancia.**- *El individuo, necesita cada vez mayor dosis de alcohol para experimentar los mismos efectos.*
- b) **Síndrome de Abstinencia.**- *El individuo experimenta síntomas de malestar, cuando el alcohol se le retira abruptamente* (Aguilar, M.A. 1987; Girón, E.H. 1987).

La tolerancia al alcohol frecuentemente se acompaña por "*Tolerancia Cruzada*", la que se define como una reducción en la respuesta a otras drogas. Así los alcohólicos tienden a metabolizar rápidamente casi todo tipo de fármacos en el hígado, principalmente los depresores del sistema nervioso (Mello, K.N. y cols. 1978).

La última definición de alcoholismo es la propuesta en 1990 por la Sociedad Americana de Medicina en Adicción (ASAM) y por el Consejo Nacional sobre Alcoholismo y Dependencia a las Drogas (NCADD). Estas lo definen como "*una enfermedad crónica con factores genéticos, psicosociales y ambientales que influyen su desarrollo y sus manifestaciones. Esta enfermedad es a menudo progresiva y fatal, se caracteriza por una falta de control para beber que empeora continua o periódicamente*" (Alcohol Health Research. 1992).

No hay un patrón descrito sobre la personalidad característica de los alcohólicos; se han mencionado múltiples factores que pueden asociarse con el abuso en la ingesta de alcohol, entre las cuales figuran las propiedades de esta sustancia para disminuir la ansiedad o la percepción del alcohólico de efectos positivos y benéficos al tomar; todo esto

relacionado con el estado emocional y el medio ambiente que rodea al individuo (Medina, M.E.M. 1987, 1989; Mello, K.N. 1972). También se ha observado que el alcoholismo es más frecuente en hijos de padres alcohólicos y se ha relacionado con la conducta en la niñez y el ambiente familiar (Lund, A.C.H. y cols. 1985; Robins, L.N. y cols. 1980; Worobec, G.T. y cols. 1990). El alcohólico durante la embriaguez, con frecuencia experimenta mayor ansiedad, depresión y daño de la autoestima, y de hecho, el suicidio es una de las causas más comunes entre los alcohólicos (Terroba, G.G. y cols. 1987). A pesar de todo, el individuo al estar sobrio, no puede recordar las sensaciones negativas, ni tampoco puede predecirlas, lo cual contribuye directamente a la adicción (Mello, K.N. 1972; Overton, D.A. 1978).

Estudios longitudinales confirman el hecho de que cada vez es menor la diferencia entre hombres y mujeres que beben alcohol. Se ha visto una incidencia cada vez mayor y es más frecuente en razas negras que en blancas y en divorciadas que en casadas. La mujer alcohólica, a diferencia del hombre, tiende a ser sumisa y deprimida. La tasa de mortalidad por adicción al alcohol y otras drogas es más alta en mujeres que en hombres. Dentro de los patrones de consumo de alcohol y de otras drogas ilícitas entre jóvenes de ambos sexos, actualmente casi no existen diferencias (Wechsler, H. y cols. 1976). Niños nacidos dentro de familias con madres adictas al alcohol y otras drogas, presentan muchos problemas y es necesario que reciban ayuda de trabajadores sociales, consejeros, psicólogos y médicos (Rementería, J.L. y cols. 1977).

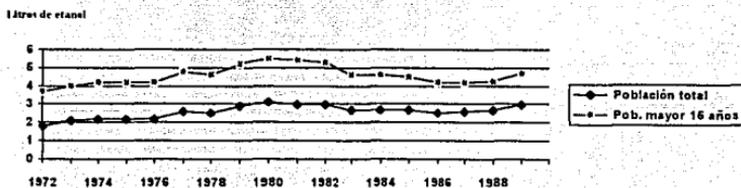
En México, el abuso de las bebidas embriagantes, tanto en las zonas urbanas como en las rurales, se ve favorecido por las costumbres, la tolerancia cultural, la facilidad para adquirirlas y la intensa publicidad comercial (Fuente, R. de la. 1987).

II.- EPIDEMIOLOGÍA DEL CONSUMO DE ALCOHOL Y PROBLEMAS SOCIALES.

El uso del alcohol es considerado como uno de los mayores riesgos en enfermedades crónicas, representa un preocupante y creciente problema de salud pública en nuestra sociedad. Las consecuencias del consumo excesivo de bebidas alcohólicas en sus manifestaciones aguda o crónica y las repercusiones directas e indirectas de dicho consumo, son enormes. Este problema sobrepasa en mucho, el caso de otras enfermedades con expresiones o complicaciones principalmente centradas en el área biológica (Guimaraes, G.B., Narro, J. y cols. 1992).

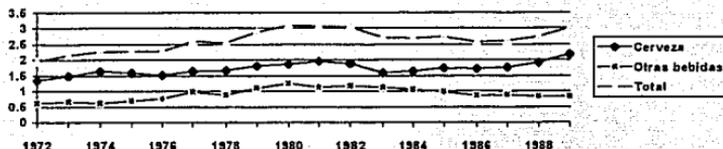
La medida del consumo de alcohol en una población es esencial para prevenir los consecuentes problemas sociales y de salud que esto provoca. Uno de los indicadores utilizados con frecuencia para estimar dicha medida es el consumo anual per cápita de bebidas alcohólicas, el cual se basa en los resultados obtenidos al sumar los datos sobre las ventas más las importaciones, menos las exportaciones, dividido entre la población mayor de 15 años (Instituto Mexicano de Psiquiatría. 1989; Guimaraes, G.B. 1989; Midanik, L.T. y cols. 1992; Harford, T.C: 1992). Ver gráficas 1, 2 y 3. Éste se debe tomar con reservas debido a los abstemios que señalan las encuestas (Instituto Mexicano de Psiquiatría. 1989; Consejo Nacional de Población y Asociación Nacional de Fabricantes de Cerveza. 1990).

Gráfica 1
Consumo per capita por litros de etanol
República Mexicana (1972-1989)



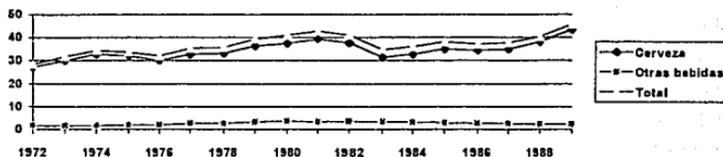
Gráfica 2
Consumo per capita por litros de etanol de las bebidas
República Mexicana (1972--1989)

Litros de etanol



Gráfica 3
Consumo per capita en litros de bebidas
República Mexicana (1972--1989)

litros



GRÁFICAS TOMADAS DEL PROGRAMA CONTRA EL ALCOHOLISMO Y EL ABUSO DE BEBIDAS ALCOHÓLICAS 1992--1994. SECRETARÍA DE SALUD. CONADIC

Otra manera de determinar el consumo de alcohol por la población, es la aplicación de encuestas directas a ésta en una determinada área geográfica (Medina, M.M. y cols. 1989).

Entre los problemas sociales que se generan por el abuso del alcohol, se pueden citar los siguientes:

a) *Médicos.*- Los que se relacionan principalmente con enfermedades crónico-degenerativas que sirven como indicador del alcoholismo, tales como hepatitis alcohólica, la

esteatosis, la cirrosis hepática, y la mortalidad causada por éstas, así como los de tipo cardiovascular, neurológico etc. (Programa contra el Alcoholismo, Instituto Mexicano de Psiquiatría, 1990, Secretaría de Salud, 1992).

b) *De transgresión a la ley establecida.*- Los que se dan bajo el influjo del alcohol, como los accidentes, los homicidios, los suicidios y la violencia (Instituto Mexicano de Psiquiatría, 1990).

c) *Familiares.*- Ocasionados por el alcoholismo de alguno de sus miembros (Instituto Mexicano de Psiquiatría, 1990).

d) *Económicos.*- Relacionados con el deterioro de los ingresos familiares, así como los gastos generados por la atención de enfermedades debidas al alcoholismo, los accidentes de trabajo y el ausentismo laboral (Programas contra el Alcoholismo, Instituto Mexicano de Psiquiatría, 1990, Secretaría de Salud, 1992).

IIa.- ALCOHOL Y CIRROSIS.

El alcohol es uno de los principales riesgos de contraer enfermedades hepáticas, tales como la cirrosis, la que esta considerada entre las 10 principales causas de muerte en Estados Unidos, produciendo en 1988 alrededor de 26,000 muertes. Diversos estudios han mostrado que el alcohol puede producir cirrosis cuando hay una dieta deficiente en vitaminas A y B6 (French, W.S. 1993; Smart, R.G. y cols. 1993; Harford, T.C. 1992).

En México, reportes proporcionados por la Secretaría de Salud, el Instituto Mexicano de Psiquiatría y la Dirección General de Epidemiología, mostraron que la cirrosis hepática ocupó el 9º lugar a nivel nacional en 1990, considerándose que en nuestro país las tasas de mortalidad por cirrosis hepática de 1984-1986, alcanzó 213 defunciones por cada 100,000 habitantes, ocupando uno de los primeros diez sitios en la mortalidad en nuestra población, encontrándose por esta causa, entre las más altas del Continente Americano (Narro, J. y cols. 1992, Instituto Mexicano de Psiquiatría, 1990).

IIb.- ALCOHOL Y ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.

El abuso del alcohol conlleva riesgos de presentar enfermedades cardiovasculares, las cuales representan entre el 30% y el 50% de la mortalidad en Estados Unidos. Estas

enfermedades incluyen: cardiomiopatía, ataques cardíacos, padecimientos coronarios, hipertensión, arritmias, etc. (Harford, C.T.). Investigaciones realizadas a partir de historias clínicas, han encontrado relación entre el abuso del alcohol y casos de cardiomiopatía, estimando que en un 21% al 32% de casos de esta enfermedad, se había abusado del uso de alcohol (C.R.).

Estudios realizados en Dinamarca mostraron que en un 79% de hombres jóvenes, menores de 50 años que presentaron ataques cardíacos, hubo un consumo excesivo de alcohol (C.R.).

A nivel nacional la tasa de mortalidad y de participación relativa a defunciones por alcoholismo y afecciones relacionadas con el alcohol para 1990 fue de 517.43 casos por cien mil habitantes. Ver cuadro 1:

CUADRO 1
TASAS DE MORTALIDAD Y PARTICIPACIÓN RELATIVA DE LAS DEFUNCIONES POR
ALCOHOLISMO Y AFECIONES RELACIONADAS POR EL ALCOHOL A NIVEL NACIONAL
1990

CAUSA DE DEFUNCIÓN	CÓDIGO CIE 9a	ABSOLUTOS	PARTICIPACIÓN PORCENTUAL	TASA ESPECÍFICA *
TOTAL NACIONAL	001-E999	422,803	100.0	517.43
ALCOHOLISMO	303.X	2,566	0.61	3.14
PSICOSIS ALCOHÓLICA	291.-	71	0.02	0.09
CONGESTIÓN ALCOHÓLICA	305.0	1,755	0.42	2.15
GASTRITIS ALCOHÓLICA	535.3	61	0.01	0.07
CIRROSIS HEPÁTICA ALCOHÓLICA	571.2	9,578	2.27	11.72

* Por cien mil habitantes.

DATOS TOMADOS DEL PROGRAMA CONTRA EL ALCOHOLISMO Y EL ABUSO DE BEBIDAS ALCOHÓLICAS 1992-1994, SECRETARÍA DE SALUD, CONADIC

He.- ALCOHOL Y ALTERACIONES NEUROLÓGICAS.

El abuso crónico de alcohol está asociado con el deterioro de las funciones cerebrales que incluyen desde la demencia, el síndrome de Korsakoff, hasta los desórdenes de tipo cognoscitivo incluyendo déficits de aprendizaje, atención, memoria, abstracción y coordinación motora (Arria, A.A. y cols. 1992; Harper, G.C. y cols. 1990).

Aproximadamente el 25% de personas con Encefalopatía de Wernicke, desarrollan la Psicosis de Korsakoff. Así estudios realizados en autopsias, han revelado, que entre el 1.7% y el 2.8% de alcohólicos presentan el Síndrome de Wernicke- Korsakoff (Harper, G.C. y cols. 1992).

Hd.- ALCOHOL Y FAMILIA.

Diversos estudios sobre el impacto que tiene el consumo de alcohol en las relaciones padre -- hijo en familias de alcohólicos, han mostrado que los hijos de alcohólicos manifiestan una gran variedad de deterioros bio-psicosociales. Se ha detectado que los hábitos de beber de los padres pueden influir sobre los jóvenes, quienes tienden a tomarlos como modelo a seguir (Seilhamer, R.A. 1993; Vogel, S.M. 1987; Medina, M.E. 1987).

Los patrones de bebida por sexo, edad, nivel educativo e ingreso familiar son datos importantes a considerar dentro de la población adulta familiar (Vogel, S.M. 1987). Ver tabla 1.

La historia familiar (exclusivamente padres alcohólicos) representa un factor de riesgo significativo para los hijos, los que pueden en un momento dado llegar a presentar cuadros de un alcoholismo mas severo, y con inicios mas tempranos, que sus padres. Estudios clínicos muestran que los hijos de padres alcohólicos comparados con los de no alcohólicos, tienen mayor riesgo de presentar disturbios conductuales y psicosociales muy notorios, tales como hiperactividad, conductas antisociales y alcoholismo en la edad adulta (Worobee, G.T. y cols. 1985. Lund, A.C.H. y cols. 1985).

El porcentaje de problemas presentados entre una familia con historia familiar de alcoholismo, y otra que no la presenta, se muestra en la tabla 2 (C.R.).

TABLA 1.-PORCENTAJES QUE REPORTAN CINCO PATRONES DE BEBIDA POR SEXO, EDAD, NIVEL EDUCATIVO E INGRESO FAMILIAR, EN LA POBLACIÓN ADULTA DE LOS ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMÉRICA EN 1990 .

	HOMBRES					n ²	(n)	
	BEBIERON CUANDO MENOS UNA VEZ EN EL ÚLTIMO AÑO		BEBEN POR LO MENOS UN TRAGO/DÍA	BEBEN 60 + TRAGOS/MES	BEBEN 5 o + TRAGOS/DÍA CUANDO MENOS UNA VEZ/SEM.			BEBEN 8 o + TRAGOS/DÍA CUANDO MENOS UNA VEZ/SEM.
POBLACIÓN TOTAL ADULTA	71	10	21	9	4	869	(550)	
EDAD								
18 -- 29	77	5	24	17	9	201	(155)	
30 -- 39	73	9	19	7	2	209	(133)	
40 -- 49	72	8	21	8	4	146	(88)	
50 -- 59	65	16	23	7	4	102	(57)	
60 O MÁS	66	16	18	3	1	211	(117)	
(X ²) ³	(5.3)	(11.8)*	(4.1)	(17.4)**	(14.9)**			
NIVEL EDUCATIVO								
MENOS DE BACHILLERATO	65	13	23	15	6	196	(127)	
BACHILLERATO	70	7	21	10	5	323	(205)	
LICENCIATURA INCOMPLETA	76	10	23	8	4	156	(98)	
LICENCIATURA O MAYOR	77	11	20	3	2	194	(120)	
(X ²)	(5.4)	(3.0)	(0.7)	(10.5)*	(3.5)			
INGRESO FAMILIAR								
HASTA 9,000 D.L.S.	68	9	30	19	10	98	(56)	
10,000 -- 19,999 D.L.S.	66	12	20	12	4	148	(83)	
20,000 -- 29,999 D.L.S.	65	9	22	11	4	146	(95)	
30,000 -- 39,999 D.L.S.	72	8	18	7	5	164	(108)	
40,000 -- 59,999 D.L.S.	80	13	20	6	2	153	(99)	
60,000 O MÁS D.L.S.	79	10	26	6	3	114	(79)	
(X ²)	(9.8)	(2.1)	(4.4)	(10.1)	(6.8)			

TABLA 1.-PORCENTAJES QUE REPORTAN CINCO PATRONES DE BEBIDA POR SEXO, EDAD, NIVEL EDUCATIVO E INGRESO FAMILIAR, EN LA POBLACIÓN ADULTA DE LOS ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMÉRICA EN 1990 ¹. (CONTINUACIÓN)

	MUJERES					n ²	(n)	
	BEBIERON CUANDO MENOS UNA VEZ EN EL ÚLTIMO AÑO		BEBEN POR LO MENOS UN TRAGO/DÍA		BEBEN 5 o + TRAGOS/DÍA CUANDO MENOS UNA VEZ/SEM.			
	BEBEN POR LO MENOS UN TRAGO/DÍA	BEBEN 60 + TRAGOS/MES	BEBEN 5 o + TRAGOS/DÍA CUANDO MENOS UNA VEZ/SEM.	BEBEN 8 o + TRAGOS/DÍA CUANDO MENOS UNA VEZ/SEM.				
POBLACIÓN TOTAL ADULTA	59	3	6	3	2	1189	(600)	
EDAD								
18 -- 29	70	1	9	6	4	241	(150)	
30 -- 39	69	1	5	3	1	311	(134)	
40 -- 49	65	4	8	3	2	184	(93)	
50 -- 59	60	4	5	0	0	126	(70)	
60 O MÁS	37	5	4	— ^a	0	327	(157)	
(X ²) ³	(44.7) ^{***}	(8.9)	(4.1)	(12.2) [*]	(11.1) [*]			
NIVEL EDUCATIVO								
MEJORES DE BACHILLERATO	38	3	8	3	2	283	(143)	
BACHILLERATO	63	2	7	4	3	456	(238)	
LICENCIATURA INCOMPLETA	66	3	5	1	1	245	(124)	
LICENCIATURA O MAYOR	74	3	6	2	0	203	(94)	
(X ²)	(40.3) ^{***}	(0.7)	(1.2)	(1.9)	(4.7)			
INGRESO FAMILIAR								
HASTA 9,000 D.L.S.	47	2	8	6	4	256	(107)	
10,000 -- 19,999 D.L.S.	39	— ^a	3	3	1	220	(107)	
20,000 -- 29,999 D.L.S.	62	4	8	1	0	163	(76)	
30,000 -- 39,999 D.L.S.	62	2	1	— ^a	— ^a	139	(74)	
40,000 -- 59,999 D.L.S.	74	2	6	2	1	208	(118)	
60,000 O MÁS D.L.S.	74	6	8	3	1	135	(81)	
(X ²)	(42.8) ^{***}	(7.0)	(6.5)	(8.6)	(9.2)			

NOTAS.-

¹ LOS PORCENTAJES SE BASAN EN DATOS PONDERADOS. HACIENDO LA MUESTRA REPRESENTATIVA PARA LA POBLACION ADULTA FAMILIAR DE LOS 48 ESTADOS VECINOS DE LA UNION AMERICANA, Y TOMANDO EN CUENTA LOS EFECTOS DE DISEÑO DE LA PONDERACION (GREENFIELD ET AL. 1992). LOS ENTREVISTADOS EN ESTA ENCUESTA NACIONAL SE SELECCIONARON PROBABILISTICAMENTE, DE TAL MANERA QUE QUEDARAN AGRUPADOS GEOGRAFICAMENTE. LOS ENTREVISTADOS EN ESTAS AGRUPACIONES, SE ASEMEJAN MAS EL UNO AL OTRO, QUE SI ESTUVIERAN EN UNA MUESTRA ALEATORIA SIMPLE. LOS " EFECTOS DE DISEÑO ", SE TOMAN EN CUENTA AL COMPUTAR LA SIGNIFICANCIA DE LAS COMPARACIONES, REDUCIENDO LA PONDERACION DE LA MUESTRA PARA REFLEJAR LOS EFECTOS DEL PROMEDIO AL AGRUPAR LAS DIFERENTES PREGUNTAS DEL ESTUDIO

² n = DATOS NO PONDERADOS (n) = DATOS PONDERADOS

³ EL NIVEL DE SIGNIFICANCIA (χ^2) * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001. EL NUMERO ENTRE PARENTESIS ES LA ESTADISTICA CHI CUADRADA, BASADA EN UNA COMPARACION DE LA TABULACION CRUZADA REAL DE DOS VARIABLES, (POR EJEMPLO BEBEDOR/ABSTEMIO CON EDAD SUMARIA) CON LA QUE LA TABULACION CRUZADA PARECERIA COMO SI NO HUBIERA RELACION ENTRE LAS DOS VARIABLES. SOBRE LA BASE DE ESTA CHI CUADRADA CALCULADA, SE SUPONE UN NIVEL DE SIGNIFICANCIA QUE INDICA SI LA RELACION ENCONTRADA ES LO SUFICIENTEMENTE SIGNIFICATIVA, EN EL MISMO SENTIDO QUE EL RESULTADO FUERA PROBABLE, SI SE EXTRAJERAN MUESTRAS DEL MISMO TAMAÑO A PARTIR DE LA MISMA POBLACION. POR EJEMPLO, * p < 0.05 QUERRIA DECIR QUE EL RESULTADO ES LO SUFICIENTEMENTE SIGNIFICATIVO EN EL MISMO SENTIDO QUE LA MUESTRA SE ENCONTRARA EN CUANDO MEJOS 19 O 20 NUEVAS MUESTRAS.

⁴ MEJOR QUE 0.5 POR CIENTO.

TABLA 2.
CARACTERÍSTICAS SOCIALES ENTRE UNA FAMILIA CON PADRES ALCOHÓLICOS Y OTRA SIN ELLOS.

<i>Historia social de la familia.</i>	<i>Padres alcohólicos</i>	<i>Padres no alcohólicos</i>	<i>Significancia de χ^2 con 1 gl.</i>
Conflictos maritales	29.2%	21.6%	.01
Divorcio	67.8%	56.7%	.001
Muerte de los padres	25.4%	14.5%	.0001
Abuso de drogas por los padres	5.1%	2.2%	.03
Padres con enfermedades mentales	19.3%	14.3%	.06
Padres con incapacidad física	13.9%	9.9%	.08
Padres en prisión	14.2%	5.2%	.0001
Problemas financieros	46.9%	34.1%	.0002
Padres con retardo mental	2.0%	1.3%	n.s.
Abuso físico de los hijos	32.9%	16.4%	.0001
Descuido de los hijos	25.1%	13.2%	.0001
Molestia sexual de los hijos	8.1%	5.0%	.08
Inadecuada supervisión de los hijos	33.2%	17.0%	.0001
Trabajo de los padres sin supervisión de los hijos	10.8%	13.5%	n.s.

Tabla tomada del Programa contra el alcoholismo y el abuso de bebidas alcohólicas. Secretaría de Salud. CONADIC. 1992-1994.

Como se puede observar existen diferencias entre los problemas presentados por una familia y otra. sin embargo entre los que presentaron una diferencia significativa, se tuvieron: la muerte de los padres, el que el padre estuviera en prisión, el abuso físico de los hijos, y el descuido y la inadecuada supervisión de los mismos.

Son varios los factores que pueden incidir de manera directa en la personalidad del bebedor excesivo, pudiendo mencionar entre estos experiencias desagradables que han experimentado los individuos dentro de su propia familia, en la que muchas veces existe la presencia de un familiar alcohólico con los consecuentes problemas que esto conlleva, tales como disfunciones familiares, así como en muchos casos agresiones que pueden ser desde verbales hasta físicas (Programas contra el alcoholismo y el abuso de bebidas alcohólicas, 1992, Hill, S.Y. 1992).

En un estudio realizado por el DIF, se mostró que el alcoholismo ocupa el segundo lugar en problemas de agresión a los hijos (19%). En otro estudio llevado a cabo por la UNAM en el D.F. y por la Universidad Nacional Autónoma del Estado de México en la ciudad de Toluca, en una población de 286,937 menores, se encontró que en las familias en las que estos presentaron problemas de aprendizaje, el 65% de los padres eran alcohólicos, y que el 35% de ellos tenían problemas severos de conducta tales como ser agresivos frecuentes al encontrarse en estado de ebriedad (Programas contra el alcoholismo y el uso de bebidas alcohólicas, 1992).

El beber de manera excesiva puede producir efectos negativos en toda la familia, tales como: experiencias psicológicas desagradables para sus miembros y riesgos para sus familiares, los que están expuestos a presentar problemas de salud mental y el consecuente deterioro de la economía familiar debido a gastos generados por enfermedades producidas por él mismo, así como a accidentes de trabajo y al ausentismo laboral (Programas contra el alcoholismo y el uso de bebidas alcohólicas, 1992, Seilhamer, R.A. 1992).

En 1987 el Instituto de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) realizó en el D.F. un estudio en el cual registró las cifras de delincuentes en estado de ebriedad, así como el tipo de delito que cometieron (ver tabla 3).

II.- ALCOHOL Y VIOLENCIA.

El etanol siempre se ha relacionado con hechos delictivos, encontrándose que un alto porcentaje de personas que son sentenciadas por cometer actos de violencia, han ingerido bebidas alcohólicas. Asimismo, se le puede atribuir al consumo excesivo de etanol una tercera parte de todos los actos delictivos, el 17% de los suicidios, el 45% de los casos conocidos de violación, el 15% de los casos conocidos de niños maltratados y el 12% del ausentismo laboral registrado en la ciudad de México (Fuente. R. de la y cols. 1987,1992).

Los datos de la tabla anterior muestran que de un total de 17,701 delincuentes, 3561 habían ingerido alcohol es decir el (20%).

Es importante señalar la asociación entre el consumo excesivo de alcohol y la violencia dentro del medio familiar, la cual es ejercida por alguno de los cónyuges contra el resto de la familia., pudiendo ir en muchos de los casos desde la agresión verbal hasta la física (Guimaraes, G.L. 1989).

Un estudio realizado por el Departamento de Integración Familiar (DIF), mostró que el alcoholismo representa el segundo lugar como causa de maltrato a los hijos (Fuente, R. de la. 1987).

TABLA 3
PRESUNTOS DELINCUENTES REGISTRADOS EN LOS JUZGADOS DE FUERO
COMÚN DEL DISTRITO FEDERAL

Delito	ESTADO EN QUE SE ENCONTRABAN			
	Total	Con aliento alcohólico	Ebrio	Bajo la influencia de otra droga
Total	17,701	881	2,680	164
Lesiones	4,768	290	587	27
Robo	4,095	283	495	82
Homicidio	596	39	86	10
Abuso de confianza	132	---	3	---
Fraude y estafa	426	3	6	---
Rapto y estupro	87	---	---	---
Daño en propiedad ajena	3,444	142	1103	14
Violación	417	22	52	4
Otros delitos no especificados	25	4	3	1

Tabla tomada del Programa contra el alcoholismo y el abuso de bebidas alcohólicas. Secretaría de Salud. CONADIC. 1992-1994.

El Instituto Mexicano de Psiquiatría (IMP), llevó a cabo en el municipio de Naucalpan de Juárez, Estado de México, una investigación reciente (1988) sobre el consumo de bebidas alcohólicas y su relación con conductas violentas. Los resultados de este estudio mostraron diferencias entre ambos sexos. Las mujeres bebedoras expresaron ser violentas en primer lugar con su marido, y enseguida con los vecinos, no mostraron violencia con los hijos. En cuanto al cónyuge masculino, el mayor índice de violencia es hacia la esposa, enseguida con los vecinos y también con los hijos (Borges, G. y cols., 1992). Otros estudios han reportado casos de incesto y de abuso sexual, en los que ha estado presente el alcohol (Martín, E.S. 1992).

III.- ALCOHOL Y SUICIDIO.

Varios estudios muestran la relación estrecha que hay entre la ingestión de alcohol y la conducta suicida, siendo el suicidio una de las causas mas comunes de muerte entre los alcohólicos. Diagnósticos clínicos realizados en alcohólicos hospitalizados han mostrado desordenes de tipo afectivo, los que se han asociado con conductas suicidas. Por lo general el paciente alcohólico puede presentar cuadros de depresión, los cuales son frecuentes debidos al aislamiento tanto social como familiar en que vive por lo que éste va perdiendo relaciones interpersonales, lo que puede predecir un riesgo suicida elevado (Terroba, G.G. y cols. 1987; Fuente, R. de la. 1987; Terroba, G.G. y cols. 1987; Murphy, G.E. 1979).

En 1980 se llevó a cabo un estudio en el D.F. para tratar de conocer la relación entre el alcoholismo y el suicidio. Así se analizó el papel que tuvo el alcohol en 80 suicidios consumados por personas de más de 14 años de edad, representativos de 345 suicidios que se llevaron a cabo en el D.F. en ese año y que fueron registrados por el servicio forense. La mayoría de estas personas provenía de un nivel socioeconómico medio-bajo y bajo. Se trataba de 42 hombres y 38 mujeres, cuya edad media era de 34 años. En el cuadro 2 se muestran las variables sociodemográficas completas de estos suicidas (Terroba, G.G. y cols. 1987).

Como se puede observar en el análisis anterior, existe una relación muy estrecha entre el consumo de alcohol y el suicidio, reafirmandose esto por el hecho de que el 55 % de los suicidas bebía y, de éstos el 40 % se encontraba en estado de ebriedad cuando se suicidó (Terroba, G.G. y cols. 1987).

En una investigación efectuada por el Instituto Mexicano de Psiquiatría (IMP), se observó que de 80 casos de suicidios llegados al servicio forense, el 28 % mostró alcohol en sangre, entre 100 y 400 mg. por cada 100 ml (Programa contra el alcoholismo, y el abuso de bebidas alcohólicas CONADIC). Así también el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones en México (SISVEA), mostró en 1990 que el 79 % de los suicidios estaba relacionado con el consumo de alcohol, incrementándose esta cifra a un 90 % en 1991 (Programa contra el alcoholismo y el abuso de bebidas alcohólicas, 1992-1994. Sría. de Salud, CONADIC).

CUADRO 2
CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE 80 SUICIDAS
SUICIDAS CONSUMADOS

VARIABLES	n	%
SEXO		
MASCULINO	42	52.50
FEMENINO	38	47.50
EDAD		
DE 14 A 19	14	17.50
DE 20 A 29	27	34.75
DE 30 A 39	15	18.75
DE 40 A 59	15	18.75
DE 60 O MÁS	9	11.25
ESTADO CIVIL		
CASADO	35	43.75
SOLTERO	25	31.25
UNIÓN LIBRE	9	11.25
VIUDO	3	3.75
DIVORCIADO O SEPARADO	8	10.00
OCUPACIÓN		
OCUPADOS	50	62.50
DESOCUPADOS	30	37.50
ESCOLARIDAD		
EDUCACIÓN BÁSICA	34	42.50
EDUCACIÓN MEDIA	30	37.50
EDUCACIÓN MEDIA SUPERIOR	6	7.50
EDUCACIÓN SUPERIOR	10	12.50

Los resultados obtenidos en este análisis, se muestran en el cuadro 3.

CUADRO 3
DISTRIBUCIÓN DEL USO DEL ALCOHOL EN 80 SUICIDAS.

D
e
8
0
s
u
i
c
i
d
o
s
e
r
o
n
s
u
m
a
d
o
s

<p>44 suicidas (55 %) tenían antecedentes de consumo de alcohol.</p>	<p>De 19 suicidas, el 43 % eran alcohólicos.</p>	<p>De acuerdo con el forense o la 15 suicidas (79 %) se encontraban intoxicados cuando se suicidaron.</p>
<p>Según la familia y el forense, 8 suicidas (13 %) se encontraban intoxicados cuando se suicidaron.</p>	<p>Según el forense, 4 suicidas (21 %) no se encontraban intoxicados cuando se suicidaron.</p>	
<p>36 suicidas (45 %) eran abstemios</p>	<p>17 suicidas (39 %) si bebían pero no eran alcohólicos.</p>	<p>Según el forense o la familia, 7 suicidas (41 %) se encontraban intoxicados cuando se suicidaron.</p>
		<p>De acuerdo con el forense o la 10 suicidas (59 %) no se encontraban intoxicados cuando se suicidaron.</p>

Datos tomados del Programa contra el alcoholismo y el abuso de bebidas alcohólicas. Secretaría de Salud. CONADIC: 1992-1994.

Estudios a nivel internacional muestran que en Estados Unidos, el suicidio entre los alcohólicos, se encuentra entre las 10 primeras causas de mortalidad. Así solo en 1978 se

registraron 27,294 suicidios, que equivalen a 12.5 suicidios por cada 100,000 habitantes. En Austria en el mismo año, la tasa de suicidios fue de 25.7 %, en Alemania de 20.9 % y en el Japón de 17.6 %.

Todos los estudios anteriores muestran de manera impactante, la relación tan estrecha que existe entre dos conductas autodestructivas: el alcoholismo y el suicidio (Fuente R. de la, 1987; Terroba, G.G. y cols., 1987).

IIg.- ALCOHOL Y TABACO.

El alcohol y el tabaco son dos sustancias cuyo uso de una fácilmente lleva al uso de la otra. Así, a partir de 1960 se encontró una alta correlación entre el uso de ambas. Investigaciones recientes (1990), de la Universidad de Columbia muestran que es más probable que los fumadores alcohólicos sean más susceptibles al uso de drogas ilícitas como la marihuana, cocaína, etc., que los no alcohólicos. Otros estudios han mostrado que el consumo de etanol incrementa el consumo de cigarrillos, por lo general una persona alcohólica fuma en mayor cantidad que una que no lo es (Christen, A. J. y Christen, A. G., 1992).

La combinación alcohol-nicotina es un factor de alto riesgo, que produce anualmente un total acumulativo de 525,000 muertes prematuras, encontrándose que en fumadores -- bebedores el desarrollar enfermedades cardiovasculares y cáncer oral y gastrointestinal, es 5.7 veces más alto que en no fumadores -- no bebedores (C.R.).

Existe una mayor probabilidad (2 a 3 veces) de que los bebedores pesados sean fumadores, que los no bebedores. Así también los fumadores son más aptos a ser tomadores pesados, que los no fumadores o los que nunca fuman (C.R.).

IIh.- ALCOHOL Y SU CONSUMO ENTRE LOS JÓVENES.

El riesgo de que los jóvenes desarrollen alcoholismo se incrementa si dentro de su ambiente familiar existe dicho problema (Castro, M. E. y Maya, A. M., 1987; Harford, T.C. 1977).

Diversas instituciones oficiales han realizado estudios epidemiológicos, para determinar el alcoholismo entre los jóvenes:

El Hospital General entre 1979 y 1984 encontró que de 1,000 alcohólicos que asistieron al Centro de Asistencia, el 82% empezó a tomar entre los 11 y los 20 años de edad. En 1980 la UNAM realizó una encuesta entre 5,225 estudiantes de los cuales el 27.6% fueron clasificados en *no bebedores*, el 45.6% en *bebedores ocasionales*, y el 27.7% en *bebedores habituales*, de acuerdo a la frecuencia del consumo de bebidas alcohólicas. De las mujeres, el 41.8% reportó no ingerir alcohol, (de los hombres, el 22.4%) , el 46.3% de las mujeres dijo consumirlo ocasionalmente, (45.4 % del sexo masculino) , y el 11.9 % entre el sexo femenino, declaró ser bebedor habitual (32.5 % entre el sexo masculino). La mayor parte de los estudiantes declaró haberse iniciado en el alcoholismo entre los 16 y los 18 años (32.5 %) o entre los 19 y los 21 años (31.6 %).

El Instituto Mexicano de Psiquiatría en 1983, llevó a cabo una investigación entre estudiantes de enseñanza media y media superior del D.F. Los resultados mostraron que un 39% tomaba en forma leve, que un 8% ingería más de 200 ml de alcohol por ocasión de consumo y que un 22.4% había tenido problemas asociados con su patrón de consumo tales como el *"tomar los fines de semana"*, *"el beber antes del desayuno"*, y *"el deseo frustrado de beber menos alcohol"*.

En 1985 el Departamento del Distrito Federal a través de un programa de atención a problemas de intoxicación, que funciona en cuatro hospitales de urgencia, encontró que durante los primeros meses los casos atendidos se debían a intoxicación alcohólica.

La Dirección General de Epidemiología en 1992, reportó los resultados de una encuesta realizada en la frontera norte, sobre actitudes, patrón de consumo y perfil de los bebedores entre los estudiantes universitarios, mostrando que del total de estudiantes, el 51 % se declararon bebedores, el 31 % exbebedores y el 18 % declaró nunca haber bebido. El 21 % del total de bebedores fue del sexo femenino. Los resultados de esta encuesta mostraron: que por tipo de bebida, los universitarios prefieren los destilados (46 %) y la cerveza (30 %) , los vinos de mesa (10 %) y los coolers (13 %) . También se observó que es mayor la proporción de mujeres con respecto a los hombres que prefieren los destilados y la cerveza, y que entre los grupos de edad el de 21 a 25 años, consumió mayor cantidad de destilados, cerveza, vinos de mesa y coolers, respecto a otros

De acuerdo a la frecuencia y la cantidad de consumo entre los universitarios, fueron de tres a cuatro copas de una a tres veces por mes. Un 26 % reportó consumir de cinco a

más copas de una a tres veces por mes (Programa contra el alcoholismo y el abuso de bebidas alcohólicas, 1992-1994. Sra. de Salud, CONADIC).

III.- ALCOHOL Y SU INTERACCIÓN CON OTRAS DROGAS.

La relación alcohol-drogas entre los jóvenes, representa un grave problema de salud pública. Socialmente el concepto que se tiene del alcohol es diferente al que se tiene de otras drogas, ya que éste es considerado una droga "legal", aceptada tradicionalmente por la sociedad y la familia., sin embargo desde el punto de vista del marco conceptual, el alcohol puede considerarse una droga debido a sus efectos tóxicos. Entre los jóvenes la combinación alcohol-droga es muy común, ya que éstos utilizan los efectos tóxicos del alcohol para potenciar los efectos de otras drogas (Castro, M. E. y Maya, A. M., 1987).

Al respecto se han realizado diversos estudios de tipo epidemiológico, entre los cuales mencionaremos los siguientes:

El *Instituto Mexicano de Psiquiatría* entre 1976 y 1980, reportó que con respecto al uso del alcohol, el uso de la marihuana tuvo un coeficiente de correlación de 0.42 y un coeficiente de predicción de 0.16, lo que demuestra que entre el alcohol y la marihuana existe una mayor relación asociativa y predictiva que entre otras drogas que no presentan estos datos de forma apreciable. Se encontró que entre la población de 14 a 18 años, el 5.7 % de los usuarios de alcohol tenían problemas relacionados con el uso de drogas por lo que cuando menos el 5.7 % combina el alcohol con otras drogas.

En 1983 se llevó a cabo un estudio que informó que el 2.1 % de los estudiantes indicó beber diariamente o casi diariamente 200 ml de alcohol o más en cada ocasión, mientras que solo un 0.8 % indicó usar drogas diariamente.

Antes de la adolescencia y en los años de adolescentes, los jóvenes a menudo son vulnerables a experimentar con el uso de cigarrillos, cerveza y los llamados coolers, estas sustancias sirven como una huida, es decir es el punto de entrada al uso de drogas ilícitas. Por otro lado aunque los productos conocidos como lícitos, no pueden ser usados legalmente por menores, ellos los tienen disponibles (Castro, M. E. y Maya, A. M., 1987).

La investigación demuestra que los adolescentes que son tratados de dependencia de químicos, inicialmente fueron dependientes de alcohol y tabaco. Contrariamente los que se

abstuvieron de fumar o beber, raramente desarrollan patrones de uso de drogas ilegales cuando son adultos. Aunque en el campo del abuso de drogas, se tiende a diferenciar entre el uso de alcohol y el uso de otras drogas por considerarlos como problemas separados, lo anterior confirma que son fenómenos interrelacionados (Christen, A. J. y Christen, A. G., 1992; Castro, M. E. y Maya, A. M., 1987).

IIj.- ALCOHOL Y PUBLICIDAD.

La dinámica del consumo de bebidas alcohólicas se ve influida por las estrategias de comercialización, entre ellas, la publicidad y la promoción de nuevos productos.

Las compañías productoras destinan importantes sumas de dinero a la publicidad, así las principales firmas de bebidas alcohólicas erogan aproximadamente el 13 % de sus ventas a este gasto. Para la publicidad de sus productos, las compañías utilizan todos los medios de comunicación, pero la televisión es, sin duda, el de mayor atractivo. De acuerdo con cifras del Instituto Nacional del Consumidor, la publicidad relativa a las bebidas alcohólicas, representó en 1991 alrededor de un billón 73,518 millones de pesos, (1.073,518,000.00 nuevos pesos) en la difusión de casi 15,000 promocionales. El radio, por su parte, tiene una fuerte penetración en el medio rural, y es necesario conocer su impacto en relación con los hábitos de consumo de las bebidas alcohólicas (Instituto Mexicano de Psiquiatría, 1990-92).

Las campañas publicitarias ejercen gran influencia sobre los bebedores. Así es alarmante la facilidad con que dichos medios moldean las actitudes y los hábitos de las personas, pero sobre todo de los jóvenes (C.R.).

Es importante hacer notar que en los últimos años, todas las compañías incluyen dentro de su publicidad, pequeños anuncios, sobre el daño que causa a la salud el consumo immoderado de sus productos (Instituto Mexicano de Psiquiatría, 1990-92; Garza, F.M., 1983; Galván, J.L. 1983).

IIk.- ALCOHOL Y DAÑO INTRAUTERINO.

El alcoholismo es la toxicomanía más frecuente y afecta entre el 1 y el 2 % de las mujeres que están en período reproductivo. Datos proporcionados en 1988 por el Instituto Nacional del Abuso de Drogas (NIDA) en Estados Unidos, indicaron que 3 de cada 5 mujeres en edad reproductiva generalmente toman bebidas alcohólicas, y 1 de cada 10

mujeres entre 18 y 34 años, consumen un promedio de 2 o más bebidas por día, o 14 o más por semana, una cantidad que representa un riesgo considerable durante el embarazo (Moore, K.L. 1985).

La incidencia del SFA en la población general, se ha estimado en 0.33 casos por 1000 habitantes, sin embargo ésta estimación puede resultar ambigua, ya que algunos de los deterioros característicos de este síndrome, sobre todo los de tipo cognoscitivo, no son observables al nacer. También hay que mencionar que existen factores, tales como la raza, el medio socioeconómico, y sobre todo la historia de beber de la madre, que son determinantes sobre la incidencia del SFA.

La Dirección General de Epidemiología y el Instituto Mexicano de Psiquiatría, llevaron a cabo en 1988, uno de los estudios más recientes realizado en México, la Encuesta Nacional de Adicciones (ENA) mostró que de la población femenina que ha estado embarazada, el 16.8 % consumió bebidas alcohólicas en su último embarazo, 8 % tomó de acuerdo a su patrón de consumo habitual y 5.7 % redujo la ingestión de bebidas alcohólicas. De las mujeres que amamantaron a su último hijo, el 7.4 % consumió bebidas alcohólicas durante la lactancia, siendo la cerveza la bebida de preferencia.

Es importante señalar que el alcohol puede producir efectos embriotóxicos en el feto a dosis no tóxicas para la madre, así como que no todas las células o tejidos son susceptibles a la exposición al alcohol durante la embriogénesis (Adickes, D.E. y cols. 1990; Adickes, D.E. 1990; Farrar, C.H. y cols. 1991).

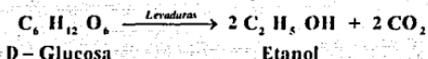
III.- QUÍMICA, FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DEL ETANOL.

El alcohol etílico o etanol es un líquido incoloro, inflamable y de sabor y olor característicos. Es un compuesto orgánico, cuya fórmula es $C_2H_5 - OH$, su peso molecular es de 46 umas y su densidad específica es 0.79 g / ml (Goodman, A, y cols. 1982).

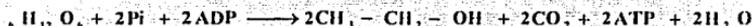
Se obtiene por la fermentación de los azúcares, los que pueden ser simples como la glucosa, o más complejos como algunos disacáridos y polisacáridos entre los que se pueden mencionar la sacarosa, la maltosa, el almidón, la celulosa, etc.

La fermentación alcohólica es un proceso anaeróbico por el cual los azúcares naturales de frutas o semillas se transforman en alcohol etílico y bióxido de carbono, siempre se efectúa en presencia de microorganismos llamados levaduras los cuales se encuentran en la parte exterior de los frutos o semillas que se van a utilizar (Lenhinger, L.A. 1982).

Fermentación Alcohólica a partir de la D - Glucosa



En la fermentación alcohólica se genera ATP a partir del ADP y del fosfato:



El azúcar actúa como combustible y en la misma reacción se genera energía a través de los fosfatos.

Se produce industrialmente, en especial, a partir de la melaza (solución impura de azúcar) (Litter, 1983).

Durante el proceso de la destilación, el mosto obtenido por la fermentación de diferentes materias primas (frutos, semillas, melazas, ágaves, etc.), se destila en los llamados alambiques de olla o en columnas rectificadoras.

Los líquidos naturales que contienen etanol se denominan bebidas alcohólicas y pueden ser fermentadas o destiladas.

Bebidas Fermentadas. Se obtienen por la fermentación alcohólica del producto (mosto), que sirve de base para su elaboración. Entre las bebidas fermentadas se tienen los vinos de mesa, las sidras; la cerveza y el pulque (Norma Oficial Mexicana NOM-V.12-1986).

Bebidas Destiladas. Se obtienen por la destilación de los líquidos fermentados, obtenidos a partir de diversos productos vegetales en los que la totalidad o una parte de los azúcares fermentables provenientes de los hidratos de carbono que contenga, hayan sufrido como principal fermentación la alcohólica. Como ejemplo de bebidas destiladas se tienen: brandy, tequila, whisky, ron, vodka, ginebra, (entre los más conocidos) (Norma Oficial Mexicana NOM-V-2-1983, Diario Oficial, Tit. XIV. 1988).

Otro tipo de bebidas alcohólicas son los licores de productos vegetales, en cuya elaboración se utiliza el etanol y azúcar blanca.

El grado de etanol de las bebidas alcohólicas, se determina por los llamados "*Grados Gay Lussac*", los que se representan como GL y se definen como "*el contenido alcohólico en volumen a 20° C*" (Litter. 1983, Diario Oficial, Tit. XIV. 1988).

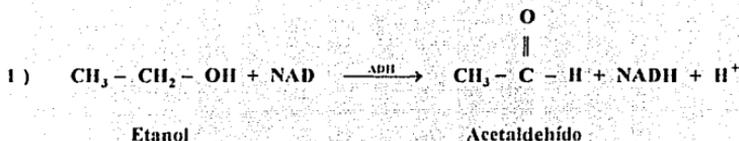
El etanol es una sustancia tanto hidrófila como liposoluble, que debido al pequeño tamaño de su molécula y a sus características eléctricas, atraviesa fácilmente las membranas celulares por difusión simple, alcanzando un rápido equilibrio dentro y fuera de la célula. Se absorbe con gran facilidad por el tracto gastrointestinal, especialmente por el intestino delgado, aunque también, en menor grado, por el estómago y el intestino grueso (Guevara, L., Litter. 1983; Guevara, L. 1990; Ragland, G. 1990).

La absorción del alcohol varía de acuerdo a ciertos factores como la edad del individuo, el volumen ingerido, el tipo de bebida, la concentración de ésta, la presencia de alimento en el estómago, el tiempo que haya estado bebiendo y a su susceptibilidad orgánica (Guevara, L. 1982; Heinze, M.G. 1987). Tomando en cuenta estos factores, la absorción del etanol puede requerir de 2 a 6 horas o más, aunque la presencia de alimento en el estómago, tiende a retardarla (Goodman, A. y cols. 1982).

En el estómago humano, se han identificado dos tipos de isoenzimas deshidrogenasas del etanol, que lo metabolizan localmente y actúan como una "*barrera protectora*", que hace que disminuya la absorción de éste (Hernández, M.R. y cols. 1990).

Una vez absorbido, el etanol se distribuye en el agua corporal total, alcanzando su máxima concentración en sangre de 30 a 90 minutos después de su ingestión. Entre el 90 y el 95 % del etanol se metaboliza en el hígado, por la acción de las enzimas alcohol deshidrogenasa (ADH) y aldehído deshidrogenasa (ALDH), dependientes ambas del cofactor nicotín adenín dinucleótido (NAD) (Guevara, L. 1982; Ondarza, R.N. 1983; Ehrig, T y cols. 1990; Majchrowicz, E. 1975; Mello, K.N. 1978; Pérez, R.T. 1982; Sherlock, S. 1990).

Las reacciones metabólicas (de oxidación) son las siguientes:



El acetaldehído se oxida por la acción de la ALDH, formando acetato



Cuando la ingestión de etanol no es intensa y constante, el acetaldehído se puede producir también aunque en menor cantidad, por el sistema microsomal oxidante del etanol conocido ahora como citocromo (p - 450); sin embargo, con la ingestión crónica de etanol, es probable que juegue un papel más importante debido a que dicho sistema microsomal es totalmente inducible por él, provocando daño en las mitocondrias de los hepatocitos (Ehrig, T. y cols. 1990; Heinze, M.G. 1987; Sherlock, S. 1990).

El acetaldehído es extremadamente reactivo y tóxico. se une a fosfolípidos, residuos aminoácidos y grupos sulfhidrilo y afecta la membrana plasmática por despolarización de proteínas produciendo antígenos alterados, modifica la consistencia del protoplasma en las células, interfiere con el metabolismo de las células nerviosas, y a concentraciones grandes

puede provocar muerte celular (Amir, S. 1978; Sherlock, S. 1990; Tarter, R.E. 1975). Cuando la ingestión de alcohol es excesiva, el acetaldehído, puede promover la liberación de catecolaminas y a partir de éstas, formar tetrahidroisoquinolinas, sustancias estructuralmente parecidas al opio, existiendo la hipótesis de que a éstas se deba la dependencia al alcohol (Amir, S. 1978; Goldstein, D.B. 1975; Ondarza, R.N. 1983). El acetaldehído proveniente del hígado se encuentra en el líquido intersticial del cerebro, y ejerce una acción directa en las células cerebrales (Machado, P.S. Proyecto de Investigación, 1985).

Parte del acetato se convierte en acetyl CoA, pero la mayor cantidad se libera del hígado a la sangre y se distribuye a los distintos tejidos del cuerpo (Ondarza, R.N. 1983). De un 2 al 8 % del alcohol absorbido por el organismo, se elimina principalmente por los riñones y por los pulmones (Heinze, M.G: 1987; Mello, K. N. y cols. 1978).

IV.- FISIOPATOLOGÍA DEL DAÑO ORGÁNICO POR ETANOL.

En sujetos que beben cantidades excesivas de etanol, éste se convierte en un "veneno metabólico" que afecta a casi todos los órganos y sistemas del cuerpo. Estos daños se pueden deber al etanol por sí mismo o a sus metabolitos (principalmente acetaldehído), aunados a las deficiencias nutricionales que generalmente acompañan al alcohólico (Ragland, G. 1990).

Los efectos agudos y potencialmente crónicos producidos por la ingestión de etanol, pueden observarse en algunos sistemas orgánicos, por ejemplo:

Sistema Cardiovascular, produciendo vasodilatación cutánea y vasoconstricción esplácnica.

Sistema Respiratorio, provocando estimulación leve al inicio y posteriormente depresión del centro respiratorio, pudiendo provocar la muerte durante una intoxicación aguda.

Sistema Digestivo, estimulando, a dosis bajas, o inhibiendo, a dosis altas, la secreción gástrica, produciendo irritación de la mucosa, hiperemia, hipersecreción mucoide e inflamación gástrica.

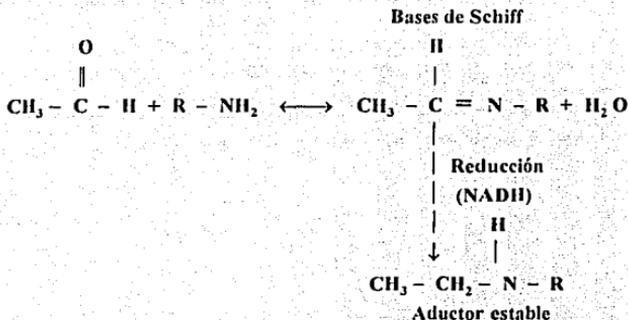
Riñón, aumentando la diuresis por inhibición de la secreción de la hormona antidiurética.

Metabolismo, produciendo inicialmente hiperglicemia por liberación de glucógeno hepático; y a continuación, fase de hipoglicemia.

Entre los órganos más afectados por el consumo excesivo de etanol están el hígado y el cerebro.

Hígado.- El daño hepático en el alcoholismo crónico se ha atribuido principalmente al acetaldehído, el cual se une a macromoléculas que incluyen proteínas y fosfolípidos, para formar grandes conglomerados moleculares llamados aductores. Estos se forman por reacción entre el grupo amino de las proteínas y el grupo carbonilo del acetaldehído dando

lugar a Bases de Schiff, las que por reducción forman aductores estables (Pratt, E.O y cols. 1990). Ver reacción:



Como ejemplo de algunos aductores podemos citar la 37 - KDa proteína hepática soluble, con un peso molecular de 37,000 encontrada in vivo en ratas expuestas crónicamente al etanol; así también se tienen el 50 -- KDa y el 103 - KDa sueros proteicos con pesos moleculares de 50,000 y 103,000 encontrados en alcohólicos crónicos (Tuma, D.J. y cols. 1991).

Durante la oxidación del etanol, el acetaldehído forma aductores estables al enlazarse con residuos reactivos de lisina , contenidos en la tubulina (proteína que se encuentra en las células armando estructuras filamentosas conocidas como microtúbulos, los que intervienen en numerosas funciones celulares. La formación de estos aductores, altera la función de la tubulina dentro de los microtúbulos dañando de manera importante a las células en el hígado al variar el movimiento de la proteína dentro, fuera y alrededor de éstas, en el hígado (Tuma, D.J. y cols. 1991; Pratt, E.O. y cols. 1990; Lumeng, L. y cols., 1991).

De lo expuesto anteriormente, se puede explicar que uno de los primeros efectos hepáticos de un alto consumo de etanol, es la acumulación de proteínas dentro de los hepatocitos y al formarse los aductores del acetaldehído durante el alcoholismo crónico, se alteran las funciones de las proteínas y se produce daño orgánico (Tuma, D.J. y cols. 1991; Pratt, E.O. y cols. 1990).

Otra acción citotóxica del etanol es proveer la formación de radicales libres derivados de oxígeno, los cuales son altamente reactivos causando un mayor daño a las células, así en los alcohólicos principalmente los que presentan daño hepático el acetaldehído penetra en la corriente sanguínea en cantidades significativas, que producen cambios en la actividad de la enzima Superóxido-dismutasa (SOD) de los eritrocitos (enzima que protege a los tejidos contra el daño producido por los radicales libres derivados de oxígeno), alterando su actividad celular (Pratt, E.O. y cols. 1990).

Existen evidencias de que en los alcohólicos el etanol también induce la formación de la enzima P -- 450 provocando daño mitocondrial, principalmente al metabolizarse éste por el sistema alternativo de oxidación microsomal, con la producción secundaria de radicales libres (Ehrig, T, y cols. 1990; Majchrowicz, E. 1975; Ondarza, R.N. 1983; Pérez, R.T. 1982; Pratt, E.O. 1990).

La enfermedad hepática por etanol incluye esteatosis, hepatitis alcohólica y cirrosis; la esteatosis daño más común por el consumo excesivo de etanol es reversible. La inflamación y destrucción subsiguiente de las células hepáticas en la hepatitis, se provoca principalmente por el acetaldehído, el cual bloquea los fosfolípidos, los residuos de aminoácidos y grupos sulfhidrilos, afectando la membrana plasmática y despolimerizando proteínas produciendo antígenos de superficie alterados. Esta enfermedad provoca defunción en un porcentaje que varía del 10 al 30 % de quienes lo padecen (Ishak, G.K. y cols. 1991; Sherlock, S. 1990; Pérez, R.T., 1982).

La cirrosis hepática es irreversible y es también la causa principal de muerte debida al alcoholismo. Esta se ha relacionado con una acumulación de prolina en el hígado, como consecuencia de la inhibición de la enzima 4 - prolina - hidroxilasa por el ácido láctico, producto del metabolismo del alcohol. La prolina está en estrecha relación con la producción de colágeno, responsable de la fibrosis (Fuente, R. de la. 1987; Fuente, R. de la. y cols. 1987).

El síndrome clínico de la enfermedad hepática alcohólica es el resultado de tres factores: insuficiencia del parénquima, hipertensión portal y consecuencias clínicas del daño extra hepático. Otra alteración es el aumento de la glucogenólisis lo cual conduce a hipoglucemia (C.R.).

El *Cerebro*, es el órgano más sensible a los efectos inmediatos y crónicos del etanol, siendo uno de los principales alterar la función y la estructura de éste. El etanol fluidiza las membranas excitables de las neuronas alterando la función de los neurotransmisores (Acetilcolina, Dopamina, Noradrenalina, GABA, y Serotonina) y sus receptores (Goertz, B, 1982; Kuriyama, O. 1990; Tarter, R.E. 1975; Goertz, B. 1992).

También se ha demostrado que el etanol inhibe algunas neurotransmisores excitatorios tales como el glutamato y el aspartato, relacionándose esta inhibición con algunos de los déficits de aprendizaje y memoria observados en los alcohólicos (Martin, D. y cols. 1992; Myers, R.D. 1978).

Diversas investigaciones han mostrado relación entre los niveles de serotonina cerebral (5-hidroxitriptamina, 5HT) y ciertos efectos conductuales producidos por el etanol, encontrándose que la característica más frecuente asociada con el agotamiento cerebral de 5HT, es la hiperactividad (Martin, D. y cols. 1992).

El daño cerebral también se ha relacionado con el acetaldehído que generalmente está muy incrementado en los alcohólicos, especialmente en aquellos con dependencia química, sugiriéndose que este metabolito produce daño en el sistema de microtúbulos, por la formación de aductores al unirse a proteínas o enzimas, alterando el transporte de estas sustancias dentro de las células nerviosas (Tuma, D.J. y cols. 1991; Kovetskii, N.S. y cols. 1991; Pratt, E.D. y cols. 1990).

Los radicales libres de oxígeno también dañan el tejido cerebral produciendo edema, pérdida neuronal y daño en la barrera hematoencefálica. La diferencia de la patología por etanol en hígado y cerebro, es que en este último hay variaciones en cuanto a vulnerabilidad y efectos adversos debido a deficiencias nutricionales, especialmente de vitaminas del complejo B, como la tiamina (Mufli, S.J. y cols. 1993; Pratt, E.D. y cols. 1990; Witt, D.E. 1985; Mufli, S.J. 1993).

Algunos autores mencionan que el etanol produce un efecto estimulante de la síntesis de proteínas cerebrales lo cual está relacionado con un aumento en los niveles de RNA de transferencia y que puede interferir con la síntesis de RNA mensajero (Myers, R.D. 1978; Goertz, B. 1982).

El daño cerebral asociado al alcoholismo crónico da como resultado varios déficits neuropsicológicos incluyendo pérdida de atención, de memoria (especialmente memoria a corto plazo), disminución de la coordinación motora, deterioro en la organización espacial, así como en la abstracción visual y verbal (Harper, G.C. y cols. 1990; Bermon, O. y cols. 1980; Delin, C.R. y cols. 1992).

Las lesiones cerebrales en los alcohólicos son en origen multifactoriales. La Encefalopatía de Wernicke, la degeneración hepatocerebral, la psicosis de Korsakoff, el síndrome de Marchiava-Bignami, la pelagra, el síndrome del feto alcoholizado, etc., todas pueden contribuir a las disfunciones cognoscitivas en los alcohólicos, y todas están asociadas con lesiones neuropatológicas específicas (Charness, M.E., 1993; Delin, C.R. y cols. 1992).

El consumo crónico de etanol da lugar a una disminución en el consumo de nutrientes disminuyendo la absorción de vitaminas (principalmente tiamina), lo que contribuye de manera importante a la aparición de déficits neurológicos tales como la Encefalopatía de Wernicke y la psicosis de Korsakoff (Price, J. y cols. 1993; Blansjaar, B.A. y cols. 1992; Thomson, A.D. y cols. 1983; Harper, C.G. y cols. 1990).

La Encefalopatía de Wernicke se caracteriza por un estado de deficiencia aguda de tiamina como resultado de desnutrición y de mala absorción de nutrientes. Los alcohólicos con Encefalopatía de Wernicke muestran lesiones de los cuerpos mamilares, el vermis cerebelar superior, los núcleos hipotalámicos, los núcleos vestibulares degeneración neuronal de la corteza cerebelar (principalmente células de Purkinje), y otras estructuras del diencefalo. Cuando este daño se debe a degeneración de la corteza cerebelar, la Encefalopatía de Wernicke se caracteriza por oftalmoplegia, nistagmo, ataxia de piernas, brazos, habla, y motilidad ocular (Wren, K.D. y cols. 1990; Harper, C.G. y cols. 1990).

La Psicosis de Korsakoff es una condición crónica del alcoholismo que se caracteriza por la pérdida de memoria para retener hechos recientes, desorientación, inhabilidad de abstracción y disminución de expresión motora y verbal. A nivel celular se ha encontrado en sujetos que presentan Psicosis de Korsakoff, disminución de los neurotransmisores implicados en el aprendizaje y la ejecución de ciertas tareas (Charness, M.E. 1993; Tarter, R.E. 1975; Blansjaar, B.A. y cols. 1992; Harper, C.G. y cols. 1990).

Cuando la amnesia del Síndrome de Korsakoff es el principal síntoma, las áreas cerebrales implicadas son además de la corteza cerebral, el sistema límbico (especialmente el hipocampo, la amígdala y el diencéfalo) (Berman, O.M., 1992).

Por lo general (no en todos los casos) la Encefalopatía de Wernicke precede a la Psicosis de Korsakoff.

Una complicación no muy común en los alcohólicos es la enfermedad de Marchiava-Bignami, en la que se observa una degeneración de mielina y en menor proporción de la materia blanca en el cerebelo. La enfermedad de Marchiava-Bignami se caracteriza por ambliopía deficiente del nervio óptico, quíasma y tractos, observándose también deficiencia nutricional en los enfermos que la presentan (Charness, M.E. 1993).

En los alcohólicos crónicos se ha encontrado pérdida de fibras mielinizadas de los cuerpos mamilares, así como disminución en la concentración de cerebrósidos, colesterol, fosfolípidos, y cambios en el metabolismo de proteínas. Mediante estudios de tomografía computarizada, se ha encontrado en personas alcohólicas atrofia cerebral, la cual puede ser parcialmente reversible por el abandono de la ingesta de alcohol (Graff, N.R. 1982; Harper, G.C. 1990; Machado, S.P. 1985; Shoemaker, J.W. 1981; Tarter, R. E. 1975). Por otra parte algunos autores mencionan, que a pesar de suspender la ingesta de etanol, hay una pérdida progresiva de neuronas granulares del hipocampo (Cadete L.A. y cols. 1988).

Todos los daños bioquímicos y estructurales ya mencionados, se han relacionado directamente con las alteraciones conductuales que presentan los alcohólicos, entre las que se encuentran déficits de aprendizaje reflejados por deterioro en pruebas de abstracción que involucran adquisición y utilización de conceptos visuales-espaciales, así como déficits de memoria relacionados directamente con el tiempo de beber y la edad, los cuales pueden ser parcialmente reversibles tras la abstinencia (Bonthius, D.J. y cols. 1991; Folger, W R. y cols. 1976; Myers, R.D. 1978; Riege, W.H. y cols. 1981; Walker, W.D. y cols. 1981; Browning, M.D. y cols. 1992).

Además de interferir con funciones fisiológicas y neuroquímicas, el etanol produce daño estructural (reducción en el volumen de materia blanca en los hemisferios cerebrales, reducción del cuerpo caloso, pérdida de materia blanca, atrofia cortical con pérdida de neuronas en la corteza frontal superior, reducción de sinapsis de células de Purkinje, y de

neuronas piramidales del hipocampo) (Graff, N.R. 1982; Harper, G.C. y cols. 1990; Machado, S.P., 1985; Shoemaker, J.W. 1981, Tarter, R.E. 1975; Delin, C.R. y cols. 1992).

Dos o tres copas ingeridas en una hora, pueden disminuir significativamente la habilidad para ejecutar acciones complejas. El consumo crónico es la causa más importante del deterioro mental del adulto, abarcando el pensamiento abstracto, el lenguaje y la coordinación (Fuente, R. de la 1987).

El sistema límbico está asociado con algunos cambios que son comúnmente producidos por el etanol, siendo el hipocampo (HI) una estructura particularmente conveniente para estudiar los efectos fisiológicos de esta sustancia, por su relevancia en los déficits cognoscitivos (aprendizaje y memoria) observados en humanos que consumen etanol y en los animales que han sido alcoholizados. El HI presenta un arreglo estructural de tal manera ordenado, que es un buen modelo para hacer análisis citocuantitativos (Walker, W. D. y cols. 1981). Diversas investigaciones muestran que el HI es muy vulnerable a los efectos del etanol, mostrando alteraciones en su morfología principalmente en el Cuerno de Amón las que han sido asociadas a nivel experimental con cambios en la conducta de los animales, los cuales presentan deterioro en la adquisición y retención de la información en tareas de evitación (Issacson, R.L. 1974).

El consumo crónico de etanol, en roedores, provoca pérdida de las espinas dendríticas de las neuronas piramidales en CA1. Se ha reportado que al cesar el consumo de etanol, se produce una hipertrofia dendrítica como mecanismo compensatorio de las neuronas sobrevivientes a la pérdida neuronal producida (Cadete, L.A. y cols. 1988; Riley, N.J. y cols. 1978; Walker, W.D. y cols. 1981).

V.- SÍNDROME DEL FETO ALCOHOLIZADO.

La asociación entre el alcoholismo materno y las alteraciones en los hijos se ha observado desde hace mucho tiempo. Hay evidencia de que las mitologías griega y romana, sugieren que la ingesta de alcohol durante la gestación produce alteraciones severas en el desarrollo fetal. Incluso existía un ritual en Cartagena, en el cual no se permitía que los recién casados tomaran vino, con el propósito de evitar el nacimiento de niños defectuosos (Hinckers, H.J. 1978; Jones, K.L. y cols. 1980).

A partir del siglo pasado se comenzó a observar que los hijos de madres alcohólicas tenían características peculiares (ver cuadro 4) y que había un mayor índice de mortalidad fetal e infantil en estos niños (Jones, K. L. y cols. 1980; Murray, L.M., 1985).

Antes de los años 60, la placenta se consideraba una barrera que protegía al feto de cualquier sustancia tóxica que consumiera la madre durante el embarazo. Sin embargo después de que en Alemania e Inglaterra se observaron una serie de mutaciones (principalmente en brazos y en menor grado en piernas y oídos), en los hijos de madres a las que se les había prescrito Talidomida para aminorar las molestias de las náuseas durante la cuarta o sexta semana de embarazo, se iniciaron una serie de estudios teratológicos, que revelaron que la placenta es atravesada por algunas sustancias ingeridas por la mujer o a las cuales se ve expuesta durante el embarazo como *rayos X*, pesticidas (Johnson, E.M. 1990).

Sin embargo, no fue sino hasta 1968 que Lemoine y sus cols. describieron por primera vez en la literatura anomalías específicas en niños, asociadas con la ingesta materna de etanol, citado por (Altshuler, H.L. 1981).

Posteriormente, Jones y sus colaboradores en 1973, describieron un patrón de malformaciones encontradas en los hijos de madres alcohólicas, al que se le conoce como *Síndrome del Feto Alcohólico* (SFA) (Altshuler, H.L. 1981) (ver cuadro 4 y fotografías 1 a la 7).

El alto coeficiente de partición lípido-agua del etanol hace que durante el embarazo, atraviese la placenta y entre a la sangre del feto en desarrollo. De igual manera, después del nacimiento esta sustancia pasa al niño, a través de la leche materna (Johnson, E.M. 1990; Pytkowicz, A.S. y cols. 1980; Ragland, G. 1990).

A través del embarazo, una gran variedad de sustancias pueden producir efectos tóxicos o terapéuticos en el feto. La exposición de éste a ciertos agentes químicos, puede incrementar el riesgo de malformaciones físicas, debidas a un proceso anormal en el desarrollo fetal (Farrar, C.H. y cols. 1991).

El alcohol etílico o etanol actúa como un teratógeno multiobjetivo, produce efectos sobre diferentes tipos de células dando lugar a un amplio rango de anomalías que van desde defectos morfológicos, hasta disfunciones en el sistema nervioso central, así como en otros sistemas y órganos. Algunos de estos daños se reflejan postnatalmente en alteraciones de algunas conductas cognitivas, por lo que el alcohol se considera también un teratógeno conductual (Adickes, D.E. y cols. 1990; Smith, D.W. 1981).

El etanol actúa sobre todos los sistemas orgánicos del feto, y puede afectar la replicación, el desarrollo, la diferenciación y la migración celular, siendo esto proporcional a la cantidad que se ingiera y al tiempo que se tenga de hacerlo (Pratt, E.D. y cols. 1990).

El cerebro es uno de los órganos más frecuentemente afectados en el SFA, siendo la evidencia más clara, la disminución del peso cerebral en aproximadamente 20% . con la consecuente microcefalia. Aun cuando otros efectos teratogénicos son apenas detectables, las manifestaciones neurológicas y conductuales de la exposición prenatal al etanol son evidentes. Autopsias de hijos de madres alcohólicas que mueren en la etapa postnatal, revelaron anomalías cerebrales como: disgénesis cerebral, hipoplasia cerebelar, ausencia de vermis, fusión del tercer ventrículo, grupos de células heterotópicas, ausencia de bulbo olfatorio y cuerpo calloso, hemorragia cerebral y muerte neuronal (Pratt, E.D. y cols. 1990).

Se han propuesto los siguientes mecanismos de daño celular y molecular que se llevan a cabo por la exposición al etanol *in útero*.

- Disminución del transporte de nutrientes placentarios e inhibición de la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos durante el crecimiento y la maduración celular en diversos órganos como hígado y cerebro.

Cambios en el control del tono vascular y desarrollo de hipoxia, lo cual va a producir alteraciones en el crecimiento y la diferenciación celular.

Interacción entre condiciones hipóxicas y mecanismos activados de neurotransmisores produciendo daño celular en el desarrollo de las neuronas.

La inhibición de la síntesis de proteínas se puede deber a (1) disminución en la capacidad del transporte placentario de aminoácidos y otros nutrientes, (2) efectos directos de otros alcoholes o su metabolito, acetaldehído, sobre el contenido ribosómico (contenido de RNA de transporte y funciones enzimáticas de transferencia en síntesis de proteínas); (3) desnutrición asociada con el consumo de etanol por la madre durante el embarazo.

Investigaciones realizadas han mostrado que el etanol *in útero* puede producir diferentes niveles de inhibición de la síntesis de proteínas en varias regiones cerebrales (hipocampo, amígdala, núcleo septal, cíngulum, claustrum, cuerpo estriado y cerebelo), lo cual se puede relacionar con los retrasos en la maduración y con la disminución del crecimiento neuronal (Ver cuadros 5 y 6) (Michaelis, E.K. 1990).

El hipocampo es una de las áreas del sistema límbico más afectadas por el etanol, así la hipoxia generada va a producir daños sobre las neuronas piramidales, observándose disminución de éstas en el Cuerno de Amón, desorganización de células granulares del giro dentado, alteración de los sitios de sinapsis (por excesiva liberación de ácido glutámico), así como pérdida de espinas dendríticas en las zonas CA1 y CA2 de éstas.

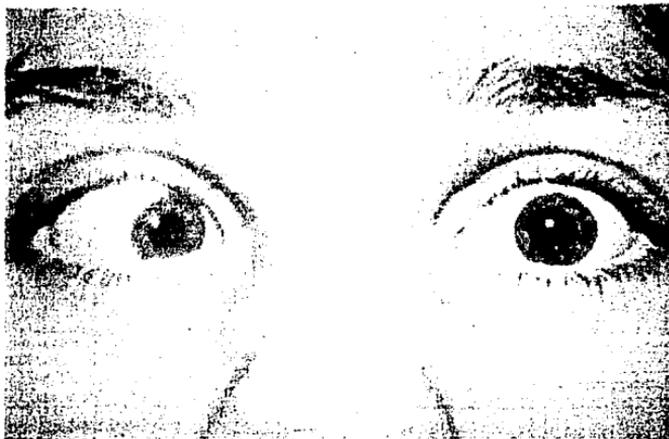
El daño neuronal asociado con la hipoxia se ha relacionado con un aumento en la liberación de glutamato o aspartato en las terminaciones nerviosas, activándose receptores postsinápticos (NMDA), lo que produce periodos de isquemia. Por otro lado la pérdida excesiva de potasio intracelular y acumulación de este ion en el espacio extracelular con el consecuente aumento de sodio y calcio intracelulares, produce hiperexcitabilidad de las neuronas piramidales en la región CA1 del hipocampo, lo que finalmente lleva a periodos de hipoxia o isquemia, eventos que terminan en la muerte celular (Michaelis, E.K., 1990).

CUADRO 4
ANORMALIDADES ASOCIADAS CON EL SFA

- * **RETARDO EN EL CRECIMIENTO Y DESARROLLO INTRAUTERINO, EL CUAL SE HA ASOCIADO CON LA DISMINUCIÓN DEL APORTE DE NUTRIENTES POR DEFICIENTE FLUJO SANGÜÍNEO PLACENTA-FETO, DANDO LUGAR A HIPOXIA Y A ACIDOSIS FETAL QUE SE PRESENTA DESPUÉS DE LA INTOXICACIÓN MATERNA Y QUE TIENE COMO CONSECUENCIA BAJO PESO, BAJA TALLA Y DISMINUCIÓN DEL PERÍMETRO CEFÁLICO (MICROCEFALIA).**
- * **DISMORFISMO CRANEOFACIAL, CONSISTENTE EN FISURAS PALPEBRALES CORTAS, HIPOPLASIA DE LOS MAXILARES, EPICANTO, NARIZ CORTA Y PTOSIS.**
- * **RETARDO MENTAL (DE GRADOS VARIABLES) OCASIONADO POR EL RETARDO EN EL CRECIMIENTO Y EL DESARROLLO INTRA Y EXTRAUTERINO, ESTE ÚLTIMO INFLUENCIADO POR LA POBRE EJECUCIÓN DE LA LACTANCIA DEBIDA AL DETERIORO DEL REFLEJO DE EYECCIÓN.**
- * **ANORMALIDADES CARDIOVASCULARES.**
- * **ALTERACIONES NEUROLÓGICAS (TEMBLOR, HIPERACTIVIDAD, HIPOTONIA, DEFECTOS DEL LENGUAJE, AUTISMO, ETC.).**
- * **DEFECTOS DEL TUBO NEURAL, ESCOLIOSIS Y MALFORMACIONES DE LA COLUMNA VERTEBRAL CERVICAL.**
- * **ANORMALIDADES DEL TRACTO URINARIO, DEFECTO TUBULAR-RENAL SUBCLÍNICO.**
- * **ANORMALIDADES OCULARES COMO: LESIONES EXTERNAS DEL OJO, HIPOPLASIA DEL NERVIÓ ÓPTICO (DISMINUCIÓN DEL NÚMERO DE AXONES DEL NERVIÓ), OPACIFICACIÓN DEL CRISTALINO, ANORMALIDADES DE LA MOTILIDAD, MICROFTALMIA, PÉRDIDA DE CÉLULAS GANGLIONARES DE LA RETINA, ESTRABISMO, VASCULATURA ANORMAL DE LA RETINA, PTOSIS Y FISURAS PALPEBRALES CORTAS.**
- * **ANORMALIDADES DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO (DISMINUCIÓN EN LA PROLIFERACIÓN DE CÉLULAS T Y B.**
- * **ANORMALIDADES DEL SISTEMA AUDITIVO (PÉRDIDA DE AUDICIÓN).**



**FOTOGRAFIAS 1 y 2: NIÑOS QUE MUESTRAN CARACTERISTICAS
DEL SINDROME DEL FETO ALCOHOLIZADO (Alteración del pabellón auricular)**
*Tomadas de: "Alcohol World Research". Vol. 16 - 3 1992
"Addictive Diseases: an International Journal" 2 (1): 1975*



FOTOGRAFÍAS 3 y 4: NIÑOS QUE MUESTRAN CARACTERÍSTICAS DEL SÍNDROME DEL FETO ALCOHOLIZADO (Estrabismo)

*Tomadas de: "Alcohol World Research", Vol. 16 - 3 1992
"Addictive Diseases: an International Journal" 2 (1): 1975*



**FOTOGRAFIA 5: NIÑO QUE MUESTRA CARACTERÍSTICAS
DEL SÍNDROME DEL FETO ALCOHOLIZADO (Microftalmia)**

*Tomada de: "Alcohol World Research", Vol. 16 - 3 1992
"Addictive Diseases: an International Journal" 2 (1): 1975*



**FOTOGRAFIA 6: NIÑO QUE MUESTRA CARACTERÍSTICAS
DEL SÍNDROME DEL FETO ALCOHOLIZADO (Microftalmía)**
Tomada de: "Alcohol World Research". Vol. 16 - 3 - 1992
"Addictive Diseases: an International Journal" 2 (1): 1975

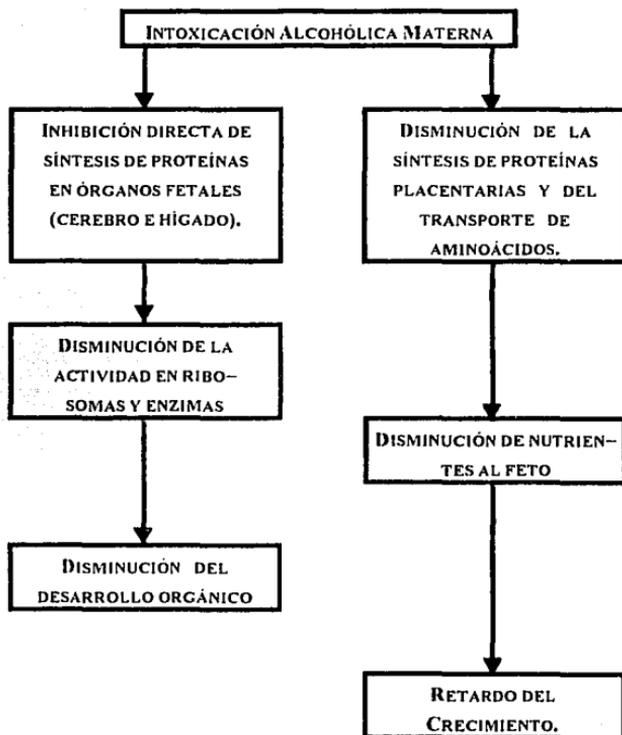


**FOTOGRAFIA 7: NIÑO QUE MUESTRA CARACTERÍSTICAS
DEL SÍNDROME DEL FETO ALCOHOLIZADO (Hipertelorismo)**

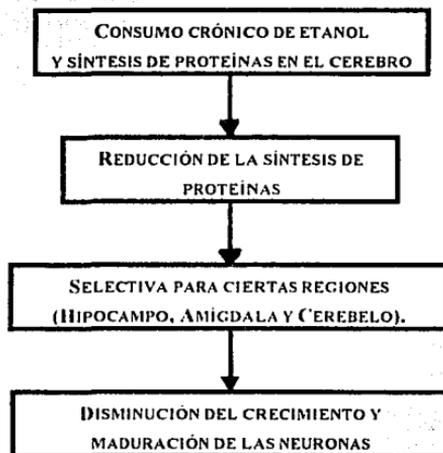
*Tomadas de: "Alcohol World Research", Vol. 16 - 3 1992
"Addictive Diseases: an International Journal" 2 (1): 1975*

CUADRO 5.-

RELACIÓN ENTRE LA INTOXICACIÓN ALCOHÓLICA MATERNA, LAS DEFICIENCIAS EN EL TRANSPORTE DE NUTRIENTES PLACENTARIOS, LA INHIBICIÓN DE SÍNTESIS DE PROTEÍNAS Y LA DESNUTRICIÓN.



TOMADO DE *FETAL ALCOHOL EXPOSURE: CELLULAR TOXICITY MOLECULAR EVENTS ALCOHOLISM*. ALCOHOLISM: CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCH. VOL. 14, No. 6., 1990.

CUADRO 6.-**INGESTIÓN CRÓNICA DE ALCOHOL Y SUS EFECTOS SOBRE LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS CEREBRAL Y EL DESARROLLO NEURONAL.**

No se ha llegado a establecer un mecanismo específico en cuanto a los efectos embriotóxicos del etanol, pero lo que sí se ha observado es que éstos varían de un individuo a otro y van a depender de la dosis, del estado gestacional durante la ingesta, del tiempo de exposición, de la concentración en la sangre, del patrón materno de consumo, de factores genéticos, del estado nutricional de la madre, así como de factores sociales, del medio ambiente y del consumo de otras drogas (Abel, E.L. 1978; Aguilar, M.A. 1987; Astley, S.J. y cols. 1992; Autti-Ramo, I. y cols. 1991; Chernoff, G.F. 1977; Darby, B.L. y cols. 1981; Gilliam, M.D. y cols. 1989; Gottesfeld, Z. y cols. 1991; Henderson, G.I. 1980; Lin, Y.S. y cols. 1991; Majewsky, F. 1981; Niemela, O. y cols. 1991).

El grado de teratogenicidad del etanol, va a depender en gran medida de la fase del desarrollo embrionario y fetal en la que se ingiera.

Así, aun cuando el desarrollo fetal está secuenciado a través del embarazo, el patrón de uso de etanol en cualquier momento del desarrollo, va a determinar los efectos que ocurrirán (Johnson, E.M. 1990; Moore, K.L. 1985).

La fase de embriogénesis (de la 2ª hasta la 8ª semana después de la concepción), es crítica para el desarrollo de órganos y sistemas tales como corazón, sistema nervioso central y otros de gran importancia los que son afectados de manera importante por sustancias como el etanol. 21 días después de la concepción se considera un periodo crítico para sufrir la acción teratogénica del etanol, produciéndose los más severos y característicos rasgos del SFA (C.R.).

Durante la fase de organogénesis (a los 60 días de la concepción), se lleva a cabo el rápido crecimiento del embrión, el cual es especialmente vulnerable al daño químico. Así, altas dosis de etanol pueden producir malformaciones orgánicas y aborto espontáneo (C.R.).

De la 8ª semana hasta el nacimiento, la ingestión de etanol puede dar lugar a un retardo en el crecimiento intrauterino, así como a déficits mentales y conductuales que no son detectables al nacer (C.R.).

El consumo de etanol es difícil de medir en cualquier momento, siendo particularmente difícil de determinar durante el embarazo, ya que en muchos casos las mujeres cambian su patrón de uso.

Las investigaciones sobre los efectos de la exposición prenatal al etanol, se han seguido en tres direcciones: estudios de personas con SFA, estudios de niños de mujeres alcohólicas y estudios de niños expuestos prenatalmente a todos los niveles de etanol. Cada uno de estos enfoques proporciona un punto de vista único sobre la probabilidad de que ocurra el efecto de la exposición prenatal al etanol, cuáles son estos efectos y qué factores afectan la expresión del SFA y del EFA (Day, PhD. N.L. 1992).

Los estudios de personas con SFA, definen las características del síndrome y permiten a los investigadores formular hipótesis acerca de la progresión de los efectos de niño a adulto (C.R.).

Los estudios clínicos generalmente se realizan en niños diagnosticados con SFA al nacer. Estos niños al crecer son pequeños para su edad y a menudo presentan retraso mental, aun cuando ellos muestran un rango de crecimiento y de habilidades que va de lo normal a lo severamente retardado (C.R.).

Algunos de estos estudios señalan que algunas personas con SFA tienen problemas de conducta, así como de desarrollo motor y de lenguaje retardados. También se ha observado en hijos de mujeres con SFA retardo en el crecimiento (C.R.).

Los estudios de niños de mujeres alcohólicas mostraron una prevalencia de SFA alta, incluyendo déficits de crecimiento, una tasa alta de anomalías físicas, déficits cognoscitivos y mala adaptación al medio ambiente. Estos estudios también mostraron que cuando una mujer tiene un hijo con SFA, la probabilidad de que tenga otro hijo igual se incrementa en un 70%, lo que indica que ciertas mujeres son particularmente más susceptibles que otras a tener hijos con SFA, y que además del diagnóstico de alcoholismo materno, pueden existir otros factores que incrementen esta susceptibilidad (cronicidad o severidad del alcoholismo de la madre, problemas físicos de la misma, o los problemas ambientales en los que se desenvuelve ella) (C.R.).

De los resultados de estos estudios se concluyó que:

- * Estas mujeres presentan un aumento en el riesgo de tener un hijo con SFA.
- * Presentan una mayor incidencia de tener hijos que presenten EFA, sin tener SFA.
- * Pueden tener hijos que presenten sólo algunas de las características del SFA.

Para realizar los estudios de niños que han estado expuestos prenatalmente a todos los niveles de etanol, es importante primero conocer el espectro de las prácticas de bebida de las madres, para así poder evaluar los efectos de la exposición prenatal a diferentes dosis de etanol y a diferentes patrones de bebida.

Encuestas aplicadas a un grupo de mujeres norteamericanas, revelaron que el 64% ingerían bebidas alcohólicas, el 25% señaló que bebían solo una vez a la semana, el 5% indicó beber un promedio de dos o más bebidas por día, y el 20% reportó beber como máximo cinco bebidas por ocasión. Entre el grupo de bebedoras hubo más mujeres jóvenes, solteras y de nivel socioeconómico alto. Así mismo el grupo de bebedoras de alto consumo de etanol fue el de mujeres blancas (C.R.).

Estas estadísticas mostraron que muchas mujeres disminuyen su consumo de etanol durante el embarazo (ver gráfica 4).

Otro estudio realizado a nivel nacional, en los Estados Unidos, en mujeres embarazadas, mostró que solo el 25% reportó beber durante el embarazo y 0.6 % indicó beber un promedio de dos o más bebidas por día (C.R.).

Un estudio de nombre "*Prácticas de Salud Maternal y Desarrollo del Niño*" (MHPCD), mostró que el 44% de las mujeres reportaron beber una o más bebidas por día antes del embarazo, al final del primer mes de embarazo, 37% de las mujeres bebieron a esta tasa, y para el segundo y tercer mes de embarazo, las proporciones fueron 21% y 14% respectivamente, es decir, un promedio de cerca de 24% para el primer trimestre. Durante el segundo y tercer trimestres, hubo una disminución notable en los porcentajes del consumo de bebida (C.R.).

Así mismo dicho estudio mostró un incremento en el consumo de bebidas a los 8, 18 y 36 meses después del parto.

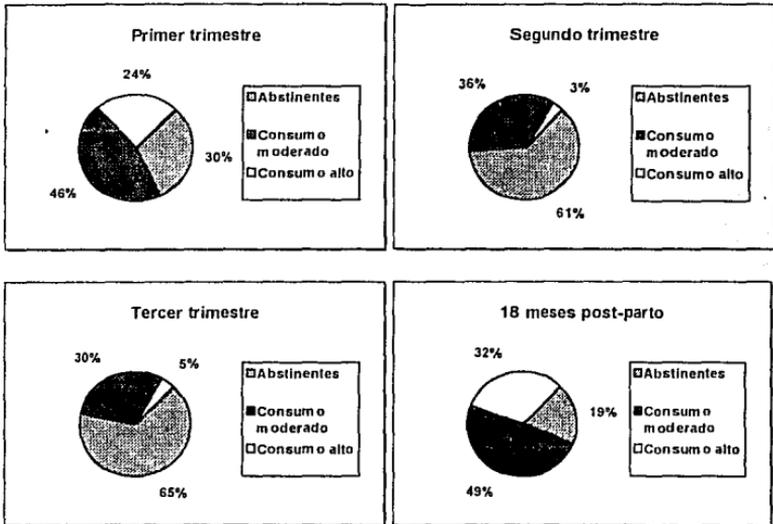
En dichas investigaciones se observa que los factores que parecen influenciar el uso de alcohol, difieren a distintos tiempos durante el embarazo (C.R.)

Peindl, (1992), mostró que es probable que las mujeres bebieran más durante el primer trimestre y antes del embarazo, si fueran solteras, es decir si carecieran de soporte social (esposo o familia), pero estos factores no predicen continuidad en la bebida durante el tercer trimestre.

También se ha observado que las mujeres que continúan bebiendo, tienden a ser las de mayor edad y afroamericanas, quienes reportan más eventos de ruptura, tales como el divorcio, pérdida de trabajo y mudarse de domicilio. Se ha establecido en una forma ligeramente diferente, que las mujeres que disminuyen su afición a la bebida durante el embarazo desde un promedio alto a uno bajo o a la abstinencia, es más probable que sean blancas.

Estudios clínicos y experimentales han demostrado que el alcohol es un agente potencialmente embriotóxico cuyas consecuencias varían en severidad y reversibilidad:

GRÁFICA 4



REDUCCIÓN EN EL CONSUMO DE ETANOL DURANTE EL EMBARAZO. DAY, Ph.D. N.I.,
(GRÁFICA TOMADA DE ALCOHOL HEALTH RESEARCH WORLD, VOL. 16, Nº 3, 1992.

Sokol, R.J. y cols. 1980, encontraron una relación directa entre el abuso maternal de etanol y un mayor riesgo de aborto espontáneo, en embarazos complicados.

Kaminski, y cols. 1981, observaron un incremento de niños nacidos muertos en mujeres que beben tres o más tragos por día.

Berkowitz, 1981 y Berkowitz y cols. 1982, demostraron en un estudio realizado en 175 madres de niños prematuros y 313 madres de niños a término, que el alto consumo de etanol (en promedio 2 o más tragos al día) previo al tercer trimestre de embarazo, está asociado con partos prematuros. Bond, 1982, reportó datos sobre un estudio en el que encontró una relación estrecha entre el consumo maternal de etanol antes del embarazo y los partos prematuros.

Abel, E.L. 1982, observó que niños expuestos al etanol *in útero*, mostraron un peso promedio de 2 kg. cuando el peso promedio normal es aproximadamente de 3,300 kg, asociando esto con un aumento significativo de muerte fetal e infantil, y a largo plazo presencia de anomalías neurológicas asociadas con la inteligencia. Así mismo el bajo peso al nacer puede ser el resultado de partos prematuros, o del retardo en el crecimiento intrauterino.

Sokol, R.J. 1982 y Abel, E.L. 1982, observaron en niños de madres alcohólicas crónicas, crecimiento retardado así como defectos craneofaciales y cardíacos.

Steinhausen, H.C. y cols. 1984, diagnosticaron 72 casos de SFA en niños de 3 y 4 años de edad, de los cuales varios subgrupos fueron reexaminados por Spohr, H.J. y cols. en 1987, sometiéndolos a pruebas pediátricas, neurológicas, psiquiátricas y psicológicas. De estos niños, 54 mostraron anomalías craneofaciales e hipotonía muscular.

Coles, C.D. y cols. 1991, observaron, en niños de 6 años de edad cuyas madres bebieron continuamente durante el embarazo, una disminución significativa en las habilidades cognitivas, así como en la circunferencia de la cabeza, al ser comparados con niños cuyas madres dejaron de beber durante el embarazo, y con los de madres no bebedoras.

Yanai, J. 1984, Conry, J. 1990, Streissguth, A.P., y cols. 1990, demostraron que el patrón de bebida tiene efectos a largo plazo sobre el IQ, y el aprendizaje en jóvenes y niños de edad escolar. Dichos autores realizaron una investigación en la que aplicaron pruebas a niños de 7 años expuestos *in útero* a la acción del etanol (2 o más bebidas alcohólicas/día), y observaron que éstos mostraban bajo IQ, así como características faciales del SFA. Este mismo estudio reveló problemas de aprendizaje (hiperkinesia, impulsividad), cuando el patrón de bebida fue de 5 tragos o más, cuando menos en una ocasión.

Conry, J. 1990, Nanson, J.L. 1990 y Hiscock, M. 1990, observaron en niños diagnosticados con SFA/EFA que al ser sometidos a una serie de estudios neuropsicológicos mostraron diferente grado de deterioro tanto intelectual, como en sus habilidades, al ser comparados con niños normales tomados como controles.

Murray-Lyon, I.M. 1985, observó déficits cognoscitivos e intelectuales, mayor muerte prenatal, mayor riesgo de epilepsia y actividad anormal en el electroencefalograma, en niños nacidos de madres alcohólicas pero que no presentaban los rasgos del SFA.

Russell, M. y cols. 1991, realizaron un estudio en niños nacidos de madres abstemias, bebedoras de alto consumo de etanol o con problemas moderados de bebida y encontraron que el etanol previo al embarazo produce un alto número de rasgos faciales asociados con el SFA, así como una alta prevalencia de posibles efectos fetales, presentándose en mayor número a mayor consumo de etanol por la madre. Así mismo estos niños mostraron menor IQ, en pruebas aplicadas para tal efecto.

Streissguth, A.P. y cols. 1980, usaron las Escalas Bayley de Desarrollo Infantil: MDI (Índice de Desarrollo Mental) y PDI (Índice de Desarrollo Psicomotor), estas miden si el desarrollo mental y motor de cada niño es el que corresponde a su edad, en niños de 8 meses de edad cuyas madres bebieron antes del embarazo. Dichos autores encontraron una relación entre el consumo de etanol previo al embarazo y una disminución en los resultados tanto en el desarrollo mental como en el motor.

Day, N.L. y cols. 1990, 1991, a través del estudio MHPCD, encontraron una relación entre la exposición a un promedio de una bebida alcohólica por día o más durante el segundo y tercer trimestres de embarazo, y el crecimiento en niños a los 8, 18 y 36 meses de edad, dichos autores observaron que éstos presentaban menor peso, tamaño y circunferencia de la cabeza así como un aumento de anomalías físicas, al ser comparados con niños no expuestos a la acción del etanol, todo esto aun después de haber controlado variables tales como nutrición, medio ambiente y exposición al etanol durante la lactancia.

Nanson, J.L. 1992, analizó a un grupo de niños diagnosticados con SFA y encontró en seis casos relación de este síndrome con la presencia de autismo. Los seis niños tenían antecedentes maternos de alto consumo de etanol durante el embarazo, mostrando mayor retardo en el crecimiento (peso, estatura, y circunferencia de la cabeza) y mayor número de anomalías que los niños no autistas tomados como control, y en términos de funcionamiento intelectual, los niños autistas mostraron mayor retardo que los no autistas.

Jacobson, J.L. y cols. 1993, realizaron estudios longitudinales (Escalas Bayley de Desarrollo Infantil) de los efectos prenatales del etanol sobre el conocimiento, en 382 niños negros de 13 meses de edad, cuyas madres al ser entrevistadas reportaron haber consumido

cuando menos 0.5 onzas de etanol por día. Dicho estudio también se realizó en una muestra de 5% tomada al azar en hijos de bebedoras de bajo nivel de ingestión , y en una muestra de hijos de madres abstemias. Los resultados obtenidos mostraron diferencias entre los tres grupos, siendo el daño mayor en los hijos de mujeres que habían bebido diariamente.

En todos los estudios mencionados se observa que el tiempo y la dosis de exposición al etanol, son dos de los principales factores en el desarrollo del SFA, así como el impacto significativo de esto sobre el desarrollo del SNC.

A nivel experimental se han llevado a cabo diversas investigaciones (en ratas, ratones, ovejas, pollos y monos), para poder determinar todas las variables que pueden influir en la teratogenicidad del etanol. Estas han ayudado a los médicos e investigadores, en la identificación previa de defectos no documentados en niños de madres dependientes del alcohol.

Así en ratones expuestos prenatalmente al alcohol, se encontraron primeramente defectos renales, los que al ser reportados se investigaron y se encontraron en niños con SFA (Rockville, M.D. 1987).

Chentoff, G.F. 1977, trabajó con ratones a los que administró una dieta líquida con 15% a 35% CDE, 30 días antes y a través del embarazo. Él observó en fetos de 18 días de edad deficiencias en la osificación, anomalías neurales, dismorfología cardíaca y ocular, y bajo peso

Abel, E.L. 1978, encontró que ratas a las que se les administraron por intubación de 1 g/kg a 2 g/kg de peso, de etanol diariamente durante la gestación mostraron disminución en el consumo de alimento y agua y por lo tanto de peso, así como crías con bajo peso.

Hinckers, H.J. 1978, mostró que el etanol administrado prenatalmente reemplaza las cantidades isodinámicas de carbohidratos y grasas en el metabolismo, por lo que el consumo de alimentos nutritivos es disminuido en las madres alcohólicas, incrementándose las deficiencias maternas, y reflejándose en las malformaciones presentadas por el feto tales como microcefalia, hidrocefalia, crecimiento retardado.

Gilliam, D.M. y cols. 1990, administraron por vía intragástrica a ratones en el 9º día de gestación 5.8 g/kg de peso corporal, de etanol, y observaron en fetos de 18 días, déficits de peso, malformaciones externas, así como ventrículos cerebrales inmaduros.

Abel, E.L. 1978, observó en crías de ratas alcoholizadas a través del embarazo, con una dieta líquida cuya dosis promedio de etanol tomado diariamente por cada animal fue de 14.01 g/kg, que mostraban mayor actividad (ambulación y levantamiento) en una prueba de campo abierto que los animales tomados como controles.

Bond, N.W. y cols. 1978, trabajaron con ratas a las que les administraron durante el embarazo, una dieta con un contenido alcohólico de 6.5 g/kg de peso corporal (95% v/v) y observaron deterioro en la realización de una tarea en evitación en dos sentidos, al ser comparadas con grupos controles.

Abel, E.L. 1979, mostró que con la administración por intubación, de dosis de 2.0, 4.0, y 6.0 g/kg de peso corporal, de etanol a ratas a través de la gestación, éstas mostraban deterioro en la habilidad para aprender en evitación en dos vías.

Riley, E.P. y cols. 1979, experimentaron con cinco grupos de ratas a las que les administraron en los días 6 al 16 de gestación diferentes dietas: 8% CDE, 19% CDE, 32% CDE, sacarosa y libre acceso a comida y agua con un complemento nutricional. Dichos autores observaron en las crías de 18, 41 y 53 días de edad, sometidas a pruebas dentro del paradigma de evitación pasiva: (1) que los animales expuestos a la acción del etanol *in útero*, requirieron más ensayos que los grupos tomados como controles (sacarina y libre acceso al alimento), para alcanzar el criterio establecido, y (2) a mayor cantidad de CDE recibidas, mayor número de ensayos requeridos para alcanzar dicho criterio.

Lochry, E. y cols. 1980, observaron en ratas entre 5 y 20 días de edad, expuestas *in útero* a dietas líquidas con un contenido alcohólico de 35%, 17.5%, y 0% CDE, que requerían más ensayos para alcanzar el criterio establecido durante la adquisición en evitación pasiva, al ser comparados con los controles (0% CDE).

Anandam, N. y cols. 1980, Administraron por intubación a ratas en el 6º día de gestación, 4.0 g/kg de peso corporal, de etanol (20% p/v) cada 2 días, y observaron en crías de 18 días de edad, deficiencias en evitación pasiva.

Abel, L. E. en 1982, trabajó con tres grupos de ratas, en el día 5 de gestación, el primero tuvo libre acceso a una dieta con 35 % de calorías derivadas del etanol, el segundo, a una con 17,55 % y el tercero a una con 0 % . Las tres dosis se analizaron en la progenie a tres edades (17, 48 y 114 días). Las observaciones mostraron mayor actividad con la dosis más alta así como mayor deterioro en el aprendizaje en evitación pasiva.

Hilakivi, L. y cols. 1987, mostraron que la administración prenatal al etanol, suprime la actividad del sueño e incrementa el consumo de etanol, en la edad adulta.

Riley, E.P. 1990, mostró que animales expuestos *in útero* a la acción del etanol, muestran en la edad adulta mayor actividad en cámaras de exploración en campo abierto y déficits en evitación pasiva.

Henderson, G. y cols 1980, trabajaron con: a) un modelo crónico en el que administraron a ratas una dieta de (6% v/v) de etanol, 30 días antes y los primeros 20 días de gestación; b) un modelo agudo en el que administraron a ratas una dosis oral de 4 g/kg de peso corporal (al 25% en solución), dos veces al día en los días 14 y 15 de gestación y la misma dosis en el día 16; y dentro del mismo modelo, el día 20 de gestación administraron 4 g/kg de peso corporal, de etanol (al 25% en solución). Los grupos controles recibieron dieta isocalórica de dextrosa. Dichos autores observaron reducción de la temperatura corporal así como de la síntesis de proteínas, en los tejidos maternal y fetal, en los animales expuestos a la acción del etanol.

Jones, K.L. y cols. 1980 y Kotkoskie, A.L. y cols. 1989, encontraron, en experimentos similares a los de (Henderson, G y cols 1980), alteraciones de la conducta motora, disminución del tiempo de suspensión, retardo de actividades en un corredor continuo y locomoción alterada.

Driscoll, C.D. 1980, observó que ratas que fueron expuestas durante la gestación a dietas con un CDE de 35%, mostraron un alto índice de mortalidad neonatal, en comparación con grupos controles que recibieron dietas con un CDE de cero.

Volk, B. y cols. 1981, indicaron que ratas que recibieron etanol por medio de una dieta líquida, antes y durante el embarazo, mostraron un mayor número de muerte neonatal y postnatal y crías con menor peso, al ser comparados con grupos tomados como controles.

Volk, B. y cols. 1984. observaron en roedores (ratas y ratones), que cuando el etanol es administrado antes y durante el embarazo, produce postnatalmente disminución en la producción de leche materna, por lo que los déficits nutricionales producidos durante el crecimiento rápido, dan lugar a reducción del desarrollo cerebral con pérdida permanente de neuronas.

Kotkoskie, A.L. y cols. 1989. observaron en ratas de 28 días de nacidas alcoholizadas in útero, bajo crecimiento lo cual se puede deber a la pobre ejecución de lactancia, ya que el etanol inhibe el reflejo de eyección de leche, así como la conducta de mamar.

Ledig, M.M y cols, 1991, observaron en ratas alcoholizadas in útero modificaciones bioquímicas en el cerebro y en el hígado, encontrándose alteraciones en el ADH y ALDH, lo que dio por resultado una acumulación de acetaldehído, el cual produce, probablemente, los efectos más dañinos sobre el cerebro y el hígado.

Schwetz, A.B. y cols. 1978. trabajaron con ratas a las que administraron 85% de etanol en el agua de bebida a partir del 6° hasta el 15 días de gestación y observaron disminución en el consumo de líquidos, así como del peso corporal y del crecimiento fetal.

Falconer, J.T. 1990, mostró en borregos preñados a los que administró 1g. de etanol en un lapso de 7 horas, que había una disminución del flujo sanguíneo dentro y fuera de la placenta, produciéndose cambios en los gases sanguíneos fetales y en la concentración de glucosa en el plasma, originando retardo en el crecimiento fetal.

Barnes, D.E. y cols. 1981. realizaron análisis histológicos en ratas expuestas prenatalmente a la acción del etanol en los días 10 al 21 de gestación, cuyas madres recibieron por vía oral una dieta de etanol (8.1% v/v), observaron una disminución del 20% en el número de neuronas piramidales en la zona CA1 del hipocampo, al comparar los datos obtenidos con dos grupos controles (crias de madres alimentadas con solución de sacarosa y con alimento de laboratorio).

Webster, W.S. y cols. 1980. trabajaron con tres grupos de ratones a los que les administraron por vía intraperitoneal solución de etanol al (25%), en las siguientes dosis:

grupo 1.-0.030 ml/g de peso corporal

grupo 2.-0.022 ml/g de peso corporal

grupo 3.-0.015 ml/g de peso corporal

las observaciones realizadas en los fetos de los tres grupos, se llevaron a cabo a diferentes días de gestación y fueron las siguientes:

	día 7	día 8	días 9 y 10
Grupo 1:	dosis muy embriotóxica. fetos con anencefalia.	hipoplasia maxilar.	poca sobrevivencia
Grupo 2	baja tasa de absorción. disminución de incidencia de malformaciones.	hipoplasia maxilar	alta incidencia de anomalías limbicas.
Grupo 3	fetos con hipoplasia mandibular.	hipoplasia mandibular	

Davies, D.L. y cols. 1981, encontraron por análisis neurohistológico utilizando la técnica de Golgi, que ratones sometidos in útero a partir del día 12 hasta el día 7 postnatal, a una dieta con un contenido alcohólico de (5.4% v/v), mostraban disminución en el número de neuronas piramidales, así como en la longitud de las dendritas basales en las mismas neuronas en la zona CA1 del hipocampo, así como disminución del peso corporal y cerebral al ser comparados con grupos controles (madres alimentadas con solución de sacarosa y con alimento de laboratorio).

Sulik, K.K. y cols. 1984, observaron en ratas sometidas in útero en el 7º día de gestación a dos dosis de etanol al 0.015 ml/g de peso corporal, de una solución al 25% v/v en salina, dismorfogénesis cerebral y sus consecuentes grados de holoprocencefalia así como anomalías del sistema límbico incluyendo defectos en el núcleo septal, hipocampo, cingulum, claustrum, amígdala y cuerpo estriado.

Abel, E.L. 1982, encontró daños estructurales en el hipocampo de un grupo de ratas expuestas en los días 5 a 20 de gestación, a la acción del etanol in útero, al ser comparados con los controles. Un grupo tuvo libre acceso a una dieta de 35% de calorías derivadas de etanol (CDE) (6.6% v/v), dos grupos recibieron una dieta con 17.5% CDE (3.3% v/v) y otros dos grupos una dieta con 0% CDE. También observaron que los animales expuestos a la acción del etanol, requirieron más ensayos para alcanzar el criterio en el paradigma de evitación pasiva, al compararse con grupos tomados como control (sin etanol).

Lucchi, L. y cols. 1984, administraron a ratas dosis diferentes de etanol a diferentes etapas de gestación: un grupo recibió 3 g/kg en el 4º día de gestación, otro grupo recibió la misma dosis en el 13º día, y el tercer grupo recibió 5 g/kg a partir del 4º día, hasta su terminación. Observaron que el primer grupo que recibió la dosis aguda en el 4º día de gestación, así como el que se alcoholizó crónicamente a partir del 4º día, hasta la terminación del embarazo, mostraron disminución significativa de los niveles de receptores dopaminérgicos; el segundo grupo no mostró cambio. Dichos autores demostraron que las alteraciones observadas están relacionadas con la etapa de gestación en que se administre el etanol y con su cronicidad.

Kotkoskie, A.L. y cols. 1988, trabajaron con tres grupos de ratas a las que les administraron en los días 14 y 15 de gestación: 10 g/kg, 15 g/kg, y 18 g/kg y encontraron en fetos de 21 días de edad: desorganización de las neuronas de la corteza cerebral, y del giro dentado en el hipocampo.

Schambra, U.V. y cols. 1990, mostraron por medio de un modelo en ratones, que la administración aguda de etanol en el 7º día de gestación, produce deficiencias en el cerebro anterior, incluyendo pérdida de estructuras en la línea media (bulbo olfatorio, área media septal), y en las regiones lateral y dorsal (neocórtex y corteza cerebral).

Clarren, S.K. y cols. 1990, administraron por vía oral a macacos pigtailed, dosis de: 0.0, 0.3, 0.6, 1.2, 1.8, 2.5 y 4.1 g/kg de peso corporal, en las semanas 1 a la 21 de embarazo, la dosis más alta (4.1 g/kg), se administró a partir de la 5ª semana de gestación y observaron por microscopía electrónica dismorfismo intracelular en las crías, así como anomalías físicas y de conducta, patología ocular, microftalmia y pérdida de células en los ganglios retinales.

Miller, M. y cols. 1991, encontraron en ratas alimentadas con una dieta líquida con un contenido alcohólico de (6.7% v/v) del 5º al 21º días de gestación, cambios en el ciclo de proliferación celular en la zona ventricular.

Savage, D.D. y cols. 1989, encontraron en crías de ratas que recibieron 9.53 g/kg de peso corporal/día, a partir del primer día de gestación, reducción en el contenido total de Zn histoquímicamente detectable en la formación de fibras musgosas del hipocampo, observando esto en la 6ª semana después del nacimiento.

Savage, D.D y cols. 1991, observaron en crías de ratas alimentadas a través de la gestación, con una dieta líquida con un contenido alcohólico de 3.35%, disminución de n-metil-d-aspartato (NMDA) en las dendritas apicales del giro dentado, en la zona CA1 del hipocampo, así como en el subiculum dorsal, al ser comparados con dos grupos controles (con dieta isocalórica y con alimento de laboratorio).

Middaugh, L.D. y cols. 1991, observaron que la administración por vía oral a ratones a través de dos dietas con 17% y 25% de CDE, produjo en las crías: reducción del crecimiento y del peso, siendo más afectados los estados tardíos de gestación que los tempranos al retardo postnatal de crecimiento.

Janiri, L. y cols. 1994, indujeron intoxicación aguda en ratas en los días del 15 al 18 de embarazo, administrándoles por intubación intragástrica 2.4 g/kg de peso corporal de una solución de etanol absoluto al 20% v/v., cuatro veces al día. Cada 4 días la primera dosis de etanol administrada fue de 4 g/kg, así mismo los animales recibieron una vez al día complemento vitamínico para evitar deficiencias nutricionales. Las observaciones se realizaron de 12 a 16 horas después de la última intubación, para ver si las ratas mostraban signos de dependencia al etanol, estas se llevaron a cabo entre los días 20 al 22.

Hekmatpanah, J. y cols. 1994, administraron (postparto) etanol a grupos de ratas en el agua de bebida, los grupos II y III recibieron respectivamente 5% y 10% de etanol por volumen y los grupos I (control), recibió agua y alimento en la misma cantidad y con el mismo contenido calórico, y el IV (control), recibió alimento y agua a libre albedrío. Las pruebas neurohistológicas realizadas mostraron: en las crías tratadas con etanol al 10%: retardo en la formación de mielina, siendo escasamente formada tanto a los 15 como a los 30 días de edad, en comparación con los grupos controles. También observaron cambios degenerativos en la Células de Purkinje, en los grupos que recibieron etanol.

En el SNC, los sitios más afectados por la exposición prenatal al alcohol son:

- * **Corteza cerebral.-** *Se altera el ciclo celular en la proliferación de células en la zona ventricular, mostrándose dicha zona adelgazada por la disminución de neuronas y de sinapsis* (Kotkoskie, A.L. y cols. 1988, 1989; Miller, W. M. 1991; National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholismo, 1987; Volk, B. 1981).

- * **Hipocampo.-** *Es posible que sea el área más sensible a la exposición fetal al alcohol , mostrando disminución en el número de células piramidales en las regiones del Cuerno de Amón, desorganización de células granulares del giro dentado , alteración de los sitios de sinapsis (pérdida de espinas dendríticas de neuronas piramidales y granulares)* (Barbosa, M.M. 1991; Kalervo, K. 1990; Kotkoskie, A.L. 1988; Lin, Y.S. y cols. 1991; Nio, E. y cols. 1991; Pentney, R.J. y cols. 1984; Riley, N.J cols. 1978; Sulik, K.K. y cols. 1984; Tewari, S. y cols. 1992).

- * **Cerebelo.-** *Presenta un retraso en la maduración citoplasmática de las Células de Purkinje, (lo cual es dependiente de la concentración de alcohol en la sangre) disminución de éstas y del tamaño de sus núcleos (debida a factores metabólicos y a las etapas de hipoxia producidas por constricción vascular en la circulación materna)* (Bonthius, D.J. y cols. 1991; Clarren, S.K. y cols. 1990; Kovetskii, y cols. 1991; Kuriyama, y O. 1989; Ledig, M. y cols. 1991; Lewis, D.P. 1985; Michaelis. E.K. 1990; Volk, B. 1984; Ward, R. y cols. 1991; West, J.R. y cols. 1990).

- * **Glia.-** *Alteración de la estructura de la membrana plasmática de los astrocitos* (Renau-Piqueras, J. y cols. 1992).

Existen otras causas alternativas que pueden contribuir al SFA y las más frecuentes son:

- * *Desnutrición materna.*

- * *Sustancias tóxicas mezcladas con las bebidas alcohólicas, tales como cetonas, aldehídos , compuestos aromáticos , restos de metales pesados como el plomo. Todas estas sustancias pueden atravesar la placenta y producir algunas de las características del SFA* (Erb, L. y cols. 1978).

El grado de deterioro conductual observado en el SFA está relacionado positivamente con la gravedad de las anomalías físicas. Estos efectos conductuales son más graves cuando la madre bebe únicamente durante el embarazo, sugiriéndose que el alcoholismo crónico atenúa los efectos del alcohol en la gestación (Ernhart, C.B. 1991; Cohen, L.E. y cols. 1985; Pytkowicz, A.S. y cols. 1980).

La dosis exacta que produce alteraciones no se conoce, pero se han llegado a detectar desordenes conductuales en hijos de madres que bebieron en promedio dos bebidas al día, lo cual está considerado dentro del rango del bebedor social (Streissguth, A.P. 1990).

También se ha demostrado experimentalmente, que ratas adultas sometidas prenatalmente al alcohol, muestran aumento en su respuesta a situaciones de stress (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 1987).

V.- JUSTIFICACIÓN.

El alcoholismo es un problema que ha existido a través del tiempo y siempre ha habido mujeres dependientes del alcohol, sin embargo en la actualidad, con la facilidad con la que se ofrecen las bebidas alcohólicas en cualquier punto de reunión social, éste se ha incrementado entre el sexo femenino, por lo que hay mujeres que al beber antes y durante el embarazo, incrementan considerablemente el riesgo de que se presente este síndrome con mayor frecuencia.

Actualmente se sabe que la exposición *in útero* al etanol, provoca alteraciones sobre el SNC y la conducta. Por ello, es necesario que a la mujer que está en edad de procrear, se le instruya sobre los riesgos de involucrarse con sustancias adictivas tales como el etanol, ya que éste representa un peligro para su salud y, en caso de que esté embarazada, para el desarrollo normal de su producto.

Aun cuando en la literatura existen numerosas publicaciones que se han escrito aproximadamente hace 15 años (Schorling, J.B., 1992), sobre la exposición prenatal al etanol, es muy poco lo que se conoce al respecto, sobre todo en nuestro país, por lo que es importante que dicho problema se difunda más ampliamente por las instituciones de salud, así como por los medios publicitarios. Para tal efecto, deben formarse grupos de especialistas en todas las disciplinas médicas y sociales, tales como médicos de distintas especialidades, enfermeras, trabajadores sociales, psicólogos, sociólogos, profesores y consejeros sobre alcoholismo, quienes proporcionen atención a mujeres en edad reproductiva que tengan problemas con su manera de beber.

Se deben implementar programas de educación continua para la prevención del SFA, tales programas deben identificar y tratar a las mujeres con problemas de alcoholismo, no solo dándoles información, sino también tratando de lograr un cambio de actitudes y de

conductas para que se abstengan de beber durante el embarazo. Estos programas son esenciales para que las mujeres se conscienticen sobre lo que representaría para ellas el tener un hijo con este síndrome (Archer, L.D., 1985).

Es importante mencionar que no se pueden prevenir ni predecir algunas alteraciones de origen genético, como el *Síndrome de Down*, así como los daños que el feto puede sufrir al nacer, como la falta de oxígeno. Sin embargo, sí se puede evitar el tener un hijo con SFA si la madre deja de beber antes, durante y después del embarazo.

Vb.- ALCOHOLIZACIÓN DE RATAS IN ÚTERO EN LA PRIMERA FASE DE GESTACIÓN.

Como lo demuestran las investigaciones realizadas sobre la alcoholización in útero en diversas especies, el etanol puede producir alteraciones neuromorfológicas y déficits de la conducta en la progenie sometida a este proceso.

El objetivo de este estudio fue determinar si existe relación entre las alteraciones neuromorfológicas y los déficits de la conducta, en ratas sometidas a alcoholización *in útero* durante la primera fase de gestación.

Se realizaron dos tipos de observaciones: conductuales y neuromorfológicas.

Se seleccionaron 84 crías provenientes de 8 ratas hembra Wistar de tres meses de edad, a las que se les tomaron muestras de exudado vaginal que se observaron al microscopio, para determinar la fase estral en que se encontraban. Una vez detectada la fase de estro, las 8 ratas se colocaron con ratas macho por un lapso de 12 horas. Al final de este tiempo se observaron nuevamente muestras de exudado vaginal para poder determinar qué ratas habían sido preñadas al detectar la presencia de espermatozoides, tomando este momento como día "0" de la gestación.

A los siete días contados a partir del 0, las ratas preñadas se separaron aleatoriamente en dos grupos: el "grupo experimental" y el "grupo control", ambos integrados por cuatro ratas cada uno. A los animales del grupo experimental se les administraron, por vía intraperitoneal (I. P.), cuatro inyecciones de 0.015 ml/g de peso corporal de una solución de etanol al 25 % (v/v) en solución salina al 0.9%, recibiendo una dosis final de 1.2 g. de etanol puro por cada 100 g. de peso corporal. El tiempo transcurrido

entre una inyección de etanol y la siguiente fue de aproximadamente 6 hrs., dando tiempo a que las ratas se recuperaran de los efectos de la anterior (sommolencia), para evitar el peligro de depresión respiratoria y muerte. Simultáneamente, las ratas del grupo control recibieron el mismo volumen de una solución salina al 0.9 %

Ambos grupos se mantuvieron en condiciones de bioterio (ciclos normales de luz-oscuridad de 12 hrs., agua y comida a libre albedrío y temperatura de 22° C). hasta el nacimiento de las camadas (38 crias del grupo control y 46 del grupo de alcohol) en total 84 crias de ambos grupos, las que se pesaron y midieron cada tercer día y se destetaron a los 21 días de edad. Posteriormente se separaron en tres subgrupos: a los 21, 36 y 65 días de edad.

Vbi.- PRUEBAS CONDUCTUALES.

Se ha encontrado que diversas especies entre ellas los roedores, muestran déficits en pruebas de evitación después de que han sufrido daño en el hipocampo, estructura que se altera por la alcoholización de forma aguda o crónica, de la madre en la etapa de gestación. Para poder detectar alteraciones en la conducta de los animales (ratas) sometidos a alcoholización *in útero*, se utilizaron los paradigmas de evitación activa y pasiva (Isaacson, R.L: 1974).

Vbia.- OBJETIVO.

Demostrar que la administración de 1.2 g de etanol puro por cada 100 g de peso corporal a ratas en la primera fase de gestación produce, en su progenie, déficits en la adquisición y el mantenimiento de la conducta en dos tareas de evitación.

Vbib.- MATERIAL Y MÉTODOS.

Vbib1.- EVITACIÓN ACTIVA.

El aprendizaje en evitación activa es un fenómeno conductual fundamental, cuyos aspectos teórico prácticos atraen continuamente la atención de psicólogos y neurofisiólogos. Los animales aprenden a controlar la aplicación del estímulo incondicionado (EI) por medio de reacciones adecuadas a las señales del estímulo condicionado (EC) que preceden al estímulo nocivo. La primera etapa del aprendizaje de evitación es usualmente escapar, y con entrenamiento continuo, el animal es capaz de terminar con el EI (C.R.).

Vb1b2.- EVITACIÓN PASIVA.

El paradigma de evitación pasiva se emplea para describir experimentos en los que los animales aprenden a evitar eventos dañinos al suprimir una determinada conducta. En este condicionamiento la conducta es bien definida y fácilmente medida. La rápida adquisición hace posible establecer el tiempo exacto en que la información es introducida al sistema nervioso. La retención no se prueba por reaprendizaje, sino por comparación de la conducta antes y después del aprendizaje (C.R.).

58 crías a los 21 días, 50 crías a los 36 días y 32 crías a los 65 días de edad se sometieron a pruebas conductuales bajo el paradigma de evitación activa.

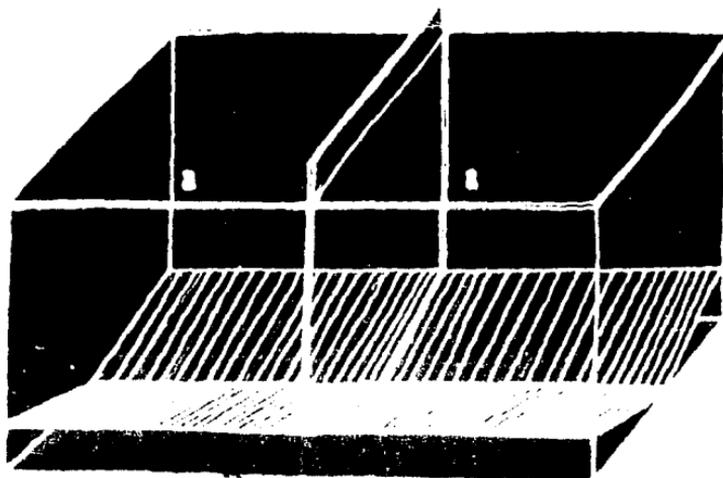
Se utilizó una caja de madera de 60 cm de largo x 30 cm de alto x 30 cm de ancho, dividida en dos compartimentos iguales con tapa de plástico transparente, separados por una compuerta de guillotina, el lado de seguridad pintado de blanco con un foco de luz verde y el de choques eléctricos pintado de negro con piso de lámina de acero inoxidable, doblado a la mitad, con cierta inclinación de cada lado. El piso del lado de choques se conectó a un generador de corriente directa que estaba en serie con un generador de pulsos (ver esquema 1).

En evitación activa, se utilizó la caja anteriormente descrita colocando a cada rata directamente en el compartimento de choque durante 10 segundos, luego se abrió la compuerta y se aplicó el EI de una intensidad de 0,5 miliamperes durante 5 segundos y se midió el tiempo que tardó en pasar al compartimento de seguridad. Cada animal repitió el ensayo 20 veces (en experimentos de este tipo se ha observado que este número de ensayos funciona adecuadamente como entrenamiento de aprendizaje, incrementándose el número de aciertos a lo largo de la sesión; pudiendo medir en las sesiones posteriores el mantenimiento de la respuesta) y regresado a su caja hogar.

El grupo de 26 crías restantes se sometieron a la prueba de evitación pasiva, a los 36 y 65 días de edad.

En esta prueba se utilizó la misma caja, en la que cada rata de cada grupo de edades, se colocó primero en el compartimento de seguridad, se prendió la luz verde (EC) y se dejó en esas condiciones durante 10 segundos, con el objeto de que explorara el lugar. A continuación se abrió la compuerta y se midió el tiempo que tardó en pasar al otro

ESQUEMA # 1



CAJA DE EVITACION

compartimento (latencia de adquisición), luego se cerró la compuerta y se aplicó un choque eléctrico (E1) de corriente directa de una intensidad de 0.5 miliamperes durante 5 segundos, abriendo en seguida la compuerta y midiendo el tiempo que tardó en regresar al compartimento de seguridad (latencia de escape), en el que se mantuvo durante 30 segundos antes de ser regresada a su caja hogar.

A las 24 hrs. se volvió a colocar a cada rata en el compartimento de seguridad durante 10 segundos, se encendió la luz verde (EC) y se abrió la compuerta midiendo ahora el tiempo que tardó en pasar al compartimento de choque (latencia de retención), dando como tiempo límite para que pasara 600 segundos, después de los cuales la sesión terminaba. Cada prueba consistió en un solo ensayo.

Vb1c.- RESULTADOS.

En evitación activa, los datos se clasificaron en tres edades, 21, 36 y 65 días y se separaron en hembras y machos.

Los datos obtenidos se analizaron estadísticamente, utilizando un diseño factorial con un valor de $F = 0.05$

El análisis mostró:

Diferencia significativa entre los grupos control y alcohol.

La diferencia fue significativa entre los 21 y los 36 días de edad, pero no fue significativa entre los 36 y los 65 días de edad.

	Media	Desviación estándar
Grupo alcohol a los 21 días	5.50000000	1.08811764
Grupo alcohol a los 36 días	4.17500000	1.04785495
Grupo control a los 21 días	3.79375000	0.66979474
Grupo control a los 36 días	3.29375000	0.41708313

No hubo diferencia significativa entre hembras y machos. Ver gráfica 5.

El análisis estadístico, utilizando un diseño factorial con una $F = 0.05$, mostró que en la fase de adquisición, no hubo diferencia significativa entre los grupos control y alcohol a los 36 días de edad, ni a los 65.

	Media	Desviación estándar
Grupo alcohol a los 36 días	11.2857143	6.0128830
Grupo alcohol a los 65 días	20.2285714	12.8879419
Grupo control a los 36 días	20.7000000	7.0637573
Grupo control a los 65 días	14.0000000	7.9582243

En la fase de escape hubo diferencia significativa entre los dos grupos, tanto a los 36 como a los 65 días de edad.

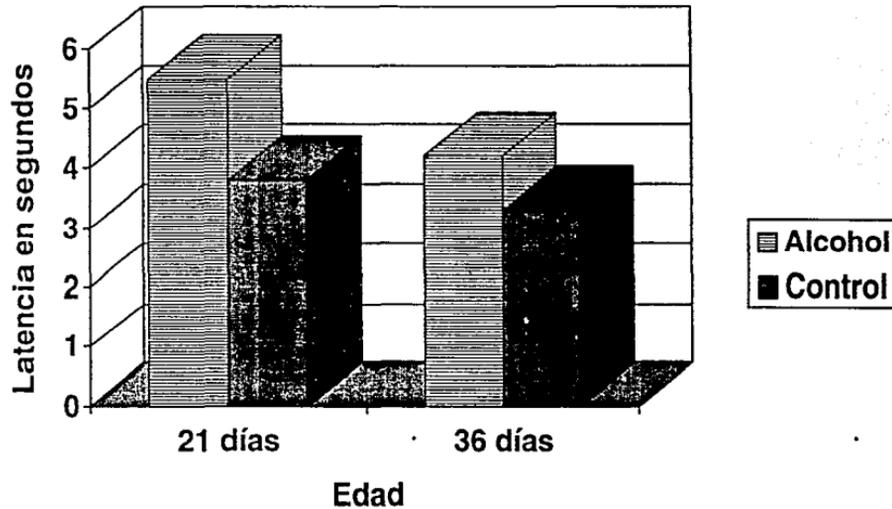
	Media	Desviación estándar
Grupo alcohol a los 36 días	12.2714286	11.3976188
Grupo alcohol a los 65 días	14.4285714	12.9081001
Grupo control a los 36 días	3.5714286	1.6183472
Grupo control a los 65 días	5.0000000	3.9157800

En la fase de retención, la diferencia fue significativa entre ambos grupos a las dos edades.

	Media	Desviación estándar
Grupo alcohol a los 36 días	41.714286	70.393452
Grupo alcohol a los 65 días	290.571429	295.145081
Grupo control a los 36 días	600.000000	0.000000
Grupo control a los 65 días	514.285714	146.385011

Ver gráficas 6, 7 y 8.

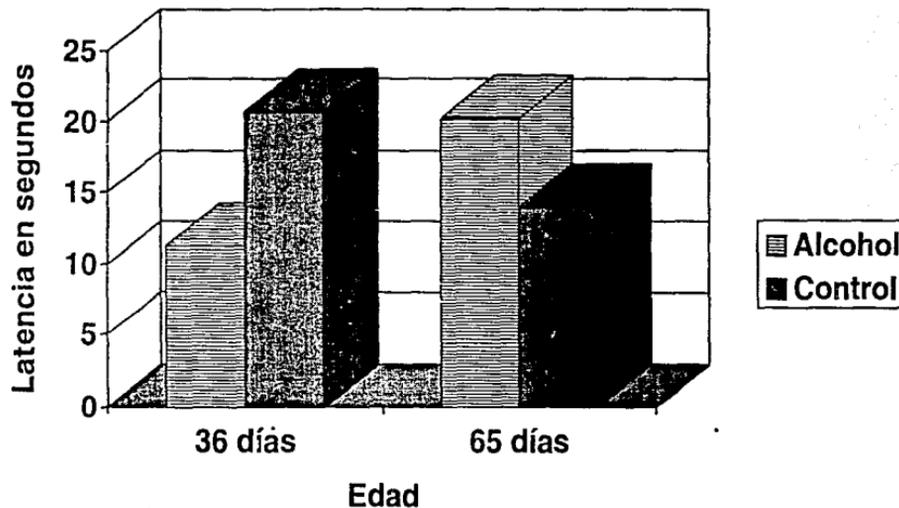
Evitación Activa



Gráfica 5

Evitación Pasiva

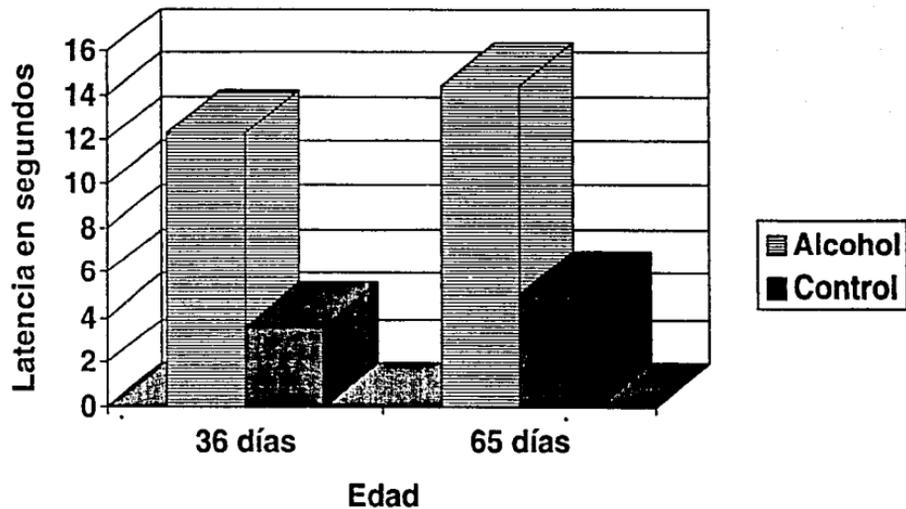
Fase de adquisición



Gráfica 6

Evitación Pasiva

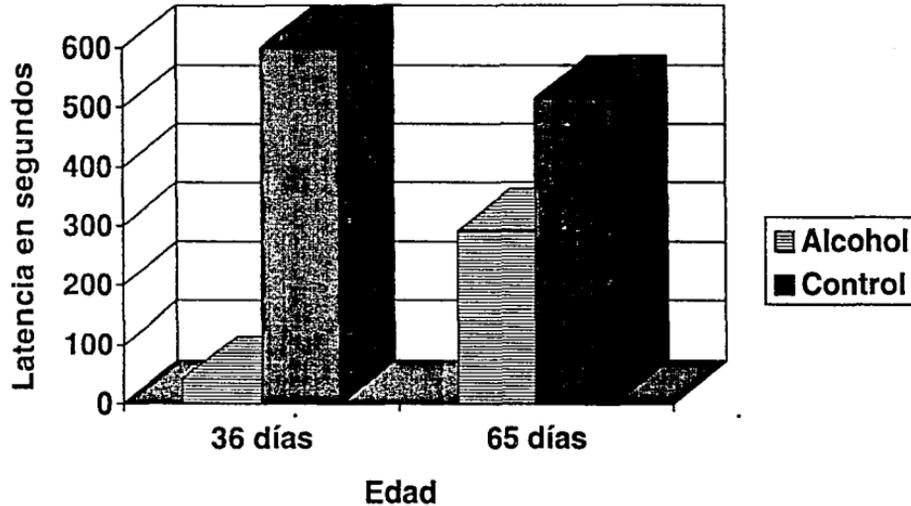
Fase de escape



Gráfica 7

Evitación Pasiva

Fase de retención



Gráfica 8

Vbid.- DISCUSIÓN.

La investigación experimental realizada en este estudio utilizando 1.2 g. de etanol por cada 100 g. de peso corporal en ratas, en la primera fase de gestación y las repercusiones sobre la conducta en su progenie, son consistentes con las efectuadas por (Bond, N.W. 1978; Abel, E.L. 1979, 1982; Riley, E.P. 1979, 1990; Lochy, E. 1980 y Anandan, N. 1980), los que trabajaron con ratas utilizando dosis entre 2.0 y 6.0 g. de etanol por kg de peso corporal, por diferentes vías de administración, en distintas fase de gestación y con frecuencias diversas. Lo anterior pone de manifiesto que la alcoholización in útero independientemente de la dosis, la vía de administración utilizada, la fase de gestación y la frecuencia con que se administre, va a producir déficits en la conducta en menor o mayor grado.

Vbte.- CONCLUSIONES.

La exposición al etanol de ratas *in útero*, afecta de manera significativa la respuesta de adquisición y retención en una tarea de evitación activa a los 21 y 36 días de edad, así como las respuestas de escape y retención en evitación pasiva a los 36 y 65 días de edad, siendo más afectada la respuesta de retención. Por lo anterior, se puede afirmar que el etanol afecta de manera significativa la memoria a largo plazo.

Vb2.- ANÁLISIS NEUROMORFOLÓGICO.

El sistema límbico está asociado con algunos cambios que son comúnmente producidos por el etanol. El hipocampo es una de las estructuras del sistema límbico particularmente conveniente para estudiar los efectos fisiológicos del etanol, por presentar gran sensibilidad a la acción de esta sustancia y por su relevancia en los déficits cognoscitivos observados en humanos que consumen alcohol y en animales que son alcoholizados (Isaacson, R.L. 1974).

El hipocampo presenta una microanatomía excepcionalmente bien ordenada, lo que hace que sea un buen modelo para hacer análisis citocuantitativos (C.R.).

Vb2a.- O B J E T I V O .

Demostrar que la administración de 1.2 g de etanol puro por cada 100 g de peso corporal a ratas en la primera fase de gestación, produce alteraciones neuromorfológicas en su progenie.

Vb2b.- M A T E R I A L Y M É T O D O S .

Después de las pruebas conductuales, se seleccionaron aleatoriamente a los 21 días de edad 4 crías del grupo experimental y 4 del control, a los 36 días de edad 10 crías del grupo experimental y 8 del control, y a los 65 días de edad 10 crías del grupo experimental y 10 del control y se perfundieron por vía intracardiaca con una solución de formol buffer en fosfatos (formalina 37%-40%, 100 ml, agua destilada, 900 ml, fosfato de sodio monobásico, 4.0g, fosfato de sodio dibásico, 6.5g) para lograr una mejor fijación del tejido, y se les extrajeron los cerebros los cuales se procesaron utilizando dos métodos, el de *Golgi rápido* y el del *Luxol fast blue*.

Vb2b1.- M É T O D O D E G O L G I R Á P I D O .

El método de Golgi es una técnica neurohistológica (argéntica) de impregnación en nitrato de plata, descrita por *Camillo Golgi*. Se utiliza para estudiar la morfología de las células nerviosas. Es una técnica que permite un estudio tridimensional de las neuronas utilizando el microscopio de luz. Los pasos a seguir en este método fueron:

- Fijación.-** Se cortaron fragmentos coronales en la parte media de cada cerebro en las áreas caudal y rostral, y se fijaron en formol buffer por 24 hrs.
- Induración.-** Este proceso se realiza para que las muestras alcancen el grado de consistencia necesario para que el nitrato de plata actúe lo mejor posible. Las muestras ya fijadas se lavaron con buffer fosfatos y se sumergieron en una mezcla ósmica dicrómica solución de Golgi: formada por: (dicromato de potasio: 8 g, ácido ósmico: 1 g, agua destilada: 300 ml) durante 7 días a temperatura ambiente, en la oscuridad.

- Lavado.-** Las muestras se lavaron rápidamente con agua destilada, enseguida con nitrato de plata al 0.75% hasta que esta ya no precipitara y se dejaron en esta solución por 24 hrs.
- Encastración.-** Los fragmentos se limpiaron con papel filtro para quitarles el nitrato de plata, se encastraron en parafina y se dejaron enfriar.
- Corte.-** Los cortes se hicieron de un espesor de 120 μ en un microtomo lubricando la navaja con alcohol al 96 % para evitar que el tejido se secase. Se deshidrataron utilizando dos baños de alcohol absoluto, procurando que no pasara de 30 minutos ya que el alcohol desimpregnaria las fibras más finas. Los cortes se pusieron en eugenol durante 30 minutos. Se les enjugó el eugenol con un papel filtro y se aclararon lavando dos veces con xilol. Se montaron en los portaobjetos previamente cubiertos de albúmina o gelatina, se les puso resina como medio de montaje y se cubrieron con los cubreobjetos.

Las observaciones de los cortes se hicieron en un fotomicroscopio Zeiss haciendo el estudio a 40x, y se realizó un análisis cuantitativo del número de espinas dendríticas en segmentos de 51 μ de dendritas apicales y basales primarias, secundarias y terciarias de neuronas piramidales de la región del Cuerno de Amón del hipocampo. Se anexan fotos representativas.

Vb2b2.- MÉTODO DE LUXOL FAST-BLUE.

El método de Luxol fast-blue o de Klüver-Barrera, es una técnica neurohistológica de tinción para mielina y células nerviosas (Klüver, H y cols. 1953).

En este caso se utilizó para hacer un análisis cuantitativo de los cuerpos neuronales, en las áreas CA1, CA2, CA3, y CA4 del Hipocampo.

Lo fragmentos coronales (áreas caudal y rostral) se procesaron por la técnica histológica ordinaria, se hicieron cortes de 8 μ que se montaron en los portaobjetos y se desparafinaron con xilol

Procedimiento de teñido.

Los cortes se deshidrataron con alcohol al 95 % y se pusieron en la solución de Luxol fast-blue al 0.1 % (Luxol fast-blue MBS Dupont: 0.1g, alcohol al 95%: 100 ml. Disolver y agregar 0.5 ml de ácido acético glacial al 10%) a 56°-60° C durante toda una noche. Se lavaron con alcohol al 95% para remover el exceso de tinte. Se lavaron con agua destilada. Se empezó la diferenciación por inmersión rápida en una solución de carbonato de litio al 0.05%. Se continuó la diferenciación en una solución de alcohol al 70%, hasta distinguir la materia gris y la blanca. Se lavaron con agua destilada. Se terminó la diferenciación lavando con una solución de carbonato de litio y pasando en varios cambios de una solución de alcohol al 70%, hasta que el azul verde de la materia contraste con la de color gris. Se lavaron con agua destilada y poner en la solución de violeta de cresilo ECHT al 0,1% (violeta de cresilo ECHT: 0.1 g, agua destilada: 100 ml. Antes de usarla agregar 15 gotas de ácido acético glacial y filtrar) 6 minutos a 57° C. Se diferenciaron en varios cambios de alcohol al 95%. Se deshidrataron dos veces en alcohol absoluto. Se aclararon en dos cambios de xilol y se montaron para su observación en un fotomicroscopio Zeiss, haciendo las observaciones a 40x.

Se cuantificó el número de cuerpos neuronales en un área de 11,560 μ ² en las cuatro zonas del hipocampo (CA1, CA2, CA3, CA4). Se anexan fotos representativas.

Los datos obtenidos en forma experimental se analizaron estadísticamente, utilizando un diseño factorial con un valor de F = 0.05.

V2c.- RESULTADOS.

El análisis factorial con un valor de F = 0.05, mostró los siguientes datos:

	Media	Desviación estándar
Grupo alcohol 36 días basales	32.1111111	1.74520819
Grupo control 36 días basales	41.2222222	1.30859402
Grupo alcohol 36 días apicales	29.8333333	2.64018716
Grupo control 36 días apicales	44.2777778	0.82644209
Grupo alcohol 65 días basales	28.7777778	5.98582213
Grupo control 65 días basales	44.2222222	2.83995765

Grupo alcohol 65 días apicales	36.4444444	1.38148353
Grupo control 65 días apicales	46.4444444	3.95893958

Los resultados anteriores mostraron:

Diferencia significativa entre los grupos alcohol y control.

No hubo diferencia significativa entre los 21 y los 36 días de edad.

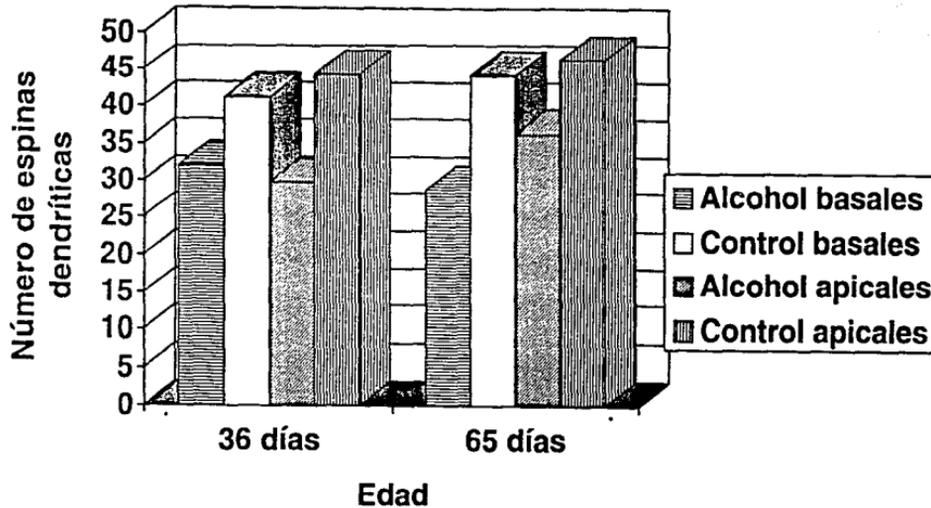
La diferencia entre los 36 y los 65 días de edad fue significativa.

Se anexan gráficas y fotografías (40X), que muestran la población de espinas dendríticas en dendritas basales y apicales, así como una fotografía que muestra dos neuronas piramidales del hipocampo. Ver gráfica 9 y figuras 1, 2, 3 y 3a.

El análisis estadístico, utilizando un diseño factorial con un valor de $F = 0.05$, mostró, para el método de Luxol fast-blue, los siguientes resultados:

	Media	Desviación estándar
Grupo alcohol 36 días CA1	27,9285714	1.42097285
Grupo alcohol 36 días CA2	23,5714286	1.03929754
Grupo alcohol 36 días CA3	17,4761905	0,50548674
Grupo alcohol 36 días CA4	12,2619048	0,62701475
Grupo control 36 días CA1	31,6428571	2,72138262
Grupo control 36 días CA2	26,3095238	2,15822980
Grupo control 36 días CA3	18,3414634	2,39384373
Grupo control 36 días CA4	14,8604651	1,92206976
Grupo alcohol 65 días CA1	17,0238095	1,82780817
Grupo alcohol 65 días CA2	15,4761905	0,74040514
Grupo alcohol 65 días CA3	12,5000000	0,50606083
Grupo alcohol 65 días CA4	9,0000000	0,00000000
Grupo control 65 días CA1	31,2380952	0,84995047
Grupo control 65 días CA2	27,5952381	1,21091628
Grupo control 65 días CA3	18,3095238	1,17883976
Grupo control 65 días CA4	14,5714286	0,66782710

Método de Golgi



Gráfica 9

Figura 1

A



B



Método de Golgi

En la fotografía A, se observa gran profusión de espinas dendríticas en dendritas basales secundarias de una neurona piramidal del hipocampo, de una rata control de 21 días de edad. La fotografía B muestra una dendrita basal secundaria de una neurona piramidal del hipocampo con difusas espinas dendríticas, de una rata de 21 días de edad alcoholizada *in útero*.

FALLA DE ORIGEN

Figura 2

C



D



Método de Golgi

En la fotografía C se observan dendritas apicales primarias y secundarias que presentan una gran densidad de espinas dendríticas en una neurona piramidal del hipocampo, de una rata control de 36 días de edad. La fotografía D muestra dendritas apicales primarias y secundarias con escasas espinas dendríticas de una neurona piramidal del hipocampo de una rata de la misma edad, alcoholizada *in útero*.

FALLA DE ORIGEN

Figura 3

E



F



Método de Golgi

En la fotografía E se observan dendritas apicales secundarias, que muestran gran número de espinas dendríticas en una neurona piramidal del hipocampo, de una rata control de 65 días de edad. En la fotografía F se observan dendritas apicales secundarias con escasas espinas dendríticas en una neurona piramidal del hipocampo, de una rata de 65 días de edad, alcoholizada *in útero*.

FALLA DE ORIGEN

Figura 3a



Neuronas piramidales del hipocampo observadas experimentalmente.
Método de Golgi

FALLA DE ORIENTE

Los resultados anteriores mostraron:

Diferencia significativa entre los grupos control y alcohol.

Diferencia significativa entre las edades de 36 y 65 días de edad.

Diferencia significativa entre el número de cuerpos neuronales entre las áreas CA1, CA2, CA3 y CA4 del hipocampo.

Se anexan gráficas y fotografías (40X), que muestran la densidad de espinas dendríticas en dendritas basales y apicales y una fotografía (3.2X) que muestra el hipocampo. Ver gráfica 10 y figuras 4, 5, 6, 7 y 8.

Se anexan fotografías (8, 9 y 10) que muestran diferencias morfológicas observadas experimentalmente entre las crías de madres alcoholizadas y de madres control.

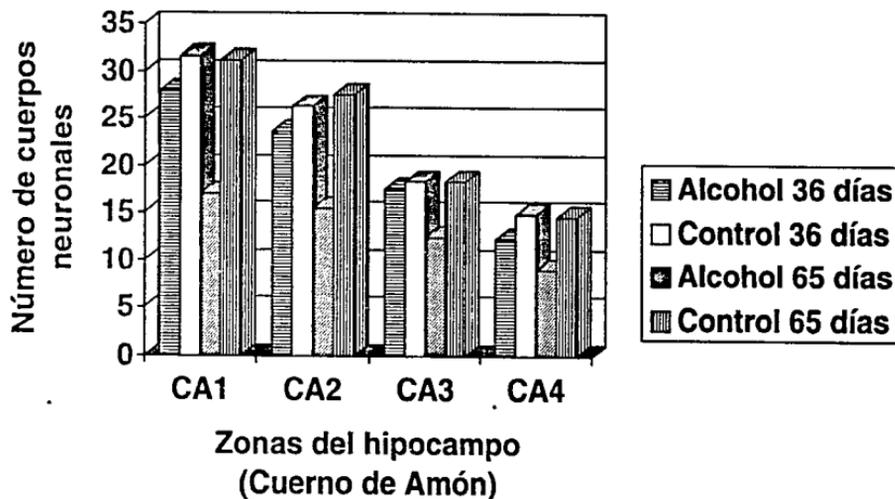
Vb2d.- D I S C U S I Ó N .

Los resultados del análisis neuromorfológico mostraron una disminución en el número de cuerpos neuronales, en los cuatro sectores del hipocampo (CA1, CA2, CA3 y CA4), así como en el número de espinas dendríticas en dendritas basales y apicales (secundarias y terciarias) de neuronas piramidales del hipocampo.

Los resultados de esta investigación son consistentes con las investigaciones experimentales realizadas sobre los efectos prenatales del alcohol, y las alteraciones neuromorfológicas observadas en la progenie de ratas y ratones por (Barnes, E.D. 1981; Davies, D.L. 1981; Abel, E.L. 1982; K, Sulik, K.K. 1984; Kotkoskie, A.L. 1988 y Savage, D.D. 1991).

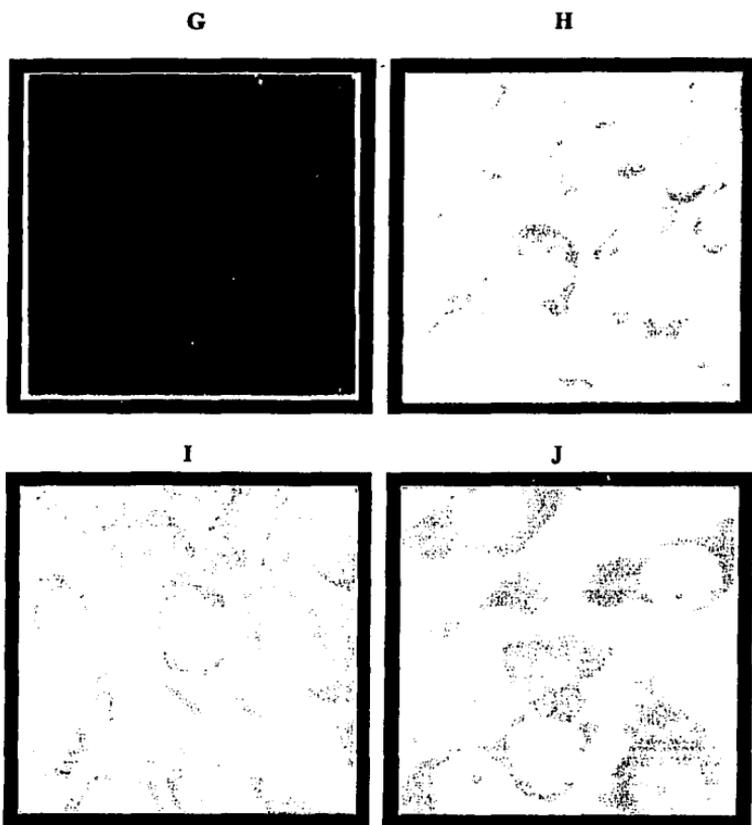
En el presente trabajo, la pérdida neuronal de las cuatro zonas del hipocampo, así como la disminución de espinas dendríticas en dendritas basales y apicales de neuronas piramidales del mismo, se pueden atribuir a que la dosis de alcohol administrada, además de ser aguda y por vía intraperitoneal, se aplicó durante el periodo más sensible de la neuromorfogénesis.

Método de Luxol fast-blue



Gráfica 10

Figura 4



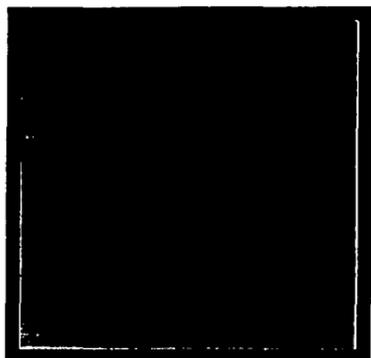
Método de Luxol fast-blue.

Las fotografías G, H, I y J, muestran en orden sucesivo los cuerpos neuronales en las zonas CA1, CA2, CA3 y CA4 del hipocampo de una rata control de 36 días de edad.

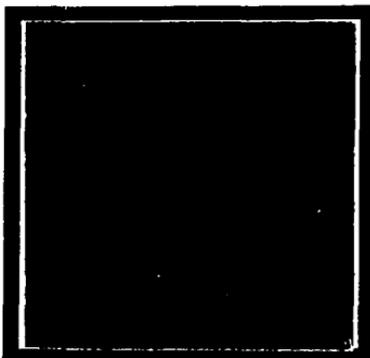
FALLA DE ORIGEN

Figura 5

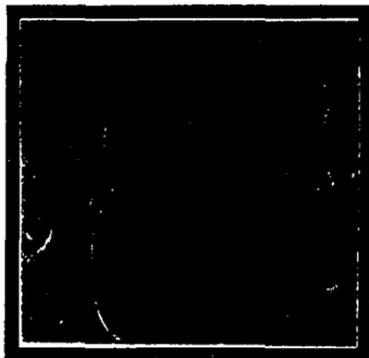
K



L



M



N

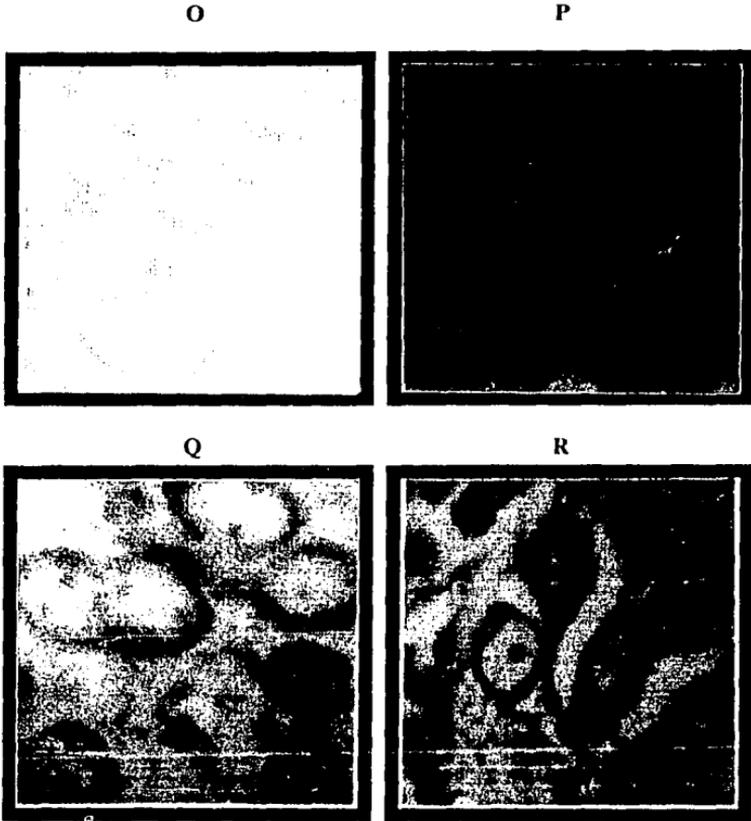


Método de Luxol fast-blue.

Las fotografías K, L, M y N, muestran en orden sucesivo los cuerpos neuronales en las zonas CA1, CA2, CA3 y CA4 del hipocampo de una rata de 36 días de edad, alcoholizada *in útero*.

FALLA DE ORIGEN

Figura 6

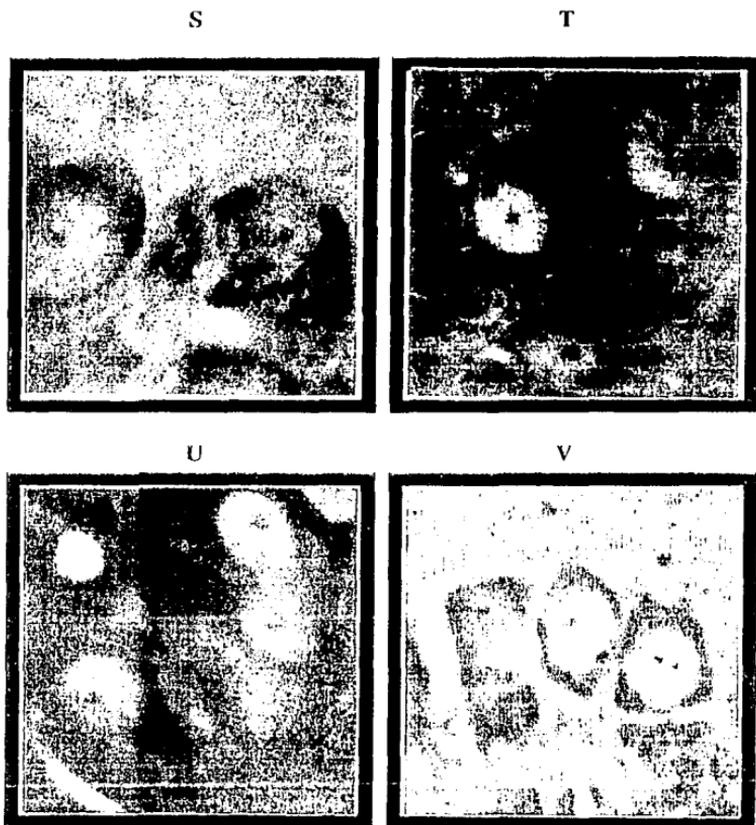


Método de Luxol fast-blue

Las fotografías O, P, Q y R muestran en orden sucesivo los cuerpos neuronales en las zonas CA1, CA2, CA3 y CA4 del hipocampo de una rata control de 65 días de edad.

FALLA DE ORIGEN

Figura 7



Método de Luxol fast-blue

Las fotografías S, T, U y V muestran en orden sucesivo los cuerpos neuronales en las zonas CA1, CA2, CA3 y CA4 del hipocampo de una rata de 65 días de edad, alcoholizada *in útero*.

FALLA DE ORIGEN

Figura 8



FALLA DE ORIGEN

Hipocampo observado experimentalmente mostrando los cuerpos neuronales en las zonas CA1, CA2, CA3 y CA4.
Método de Luxol fast-blue

**OBSERVACIONES REALIZADAS EN LAS CRIAS ALCOHOLIZADAS
IN UTERO:**

LOBULOS AUDITIVOS PEGADOS.

CABEZAS MAS PEQUEÑAS QUE LAS CRIAS CONTROL.

GLOBULOS OCULARES MUY INFLAMADOS.

**UNO O DOS DE LOS DEDOS DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES Y
SUPERIORES PEGADOS.**

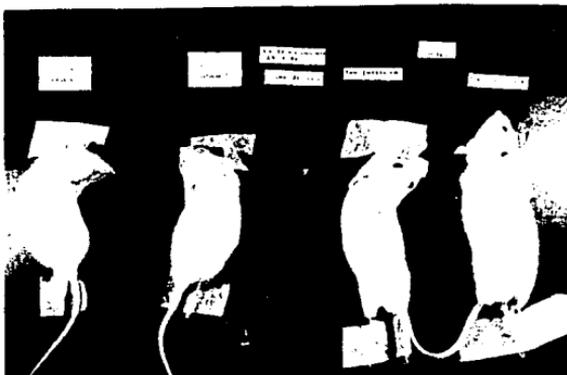
**BAJOS REFLEJOS DE FLEXION AL DEJARLAS CAER DE UNA
ALTURA DE 10 cm.**

MENOR PESO Y ESTATURA QUE LAS CRIAS CONTROL.



FOTOGRAFIA 8 DIFERENCIAS MORFOLÓGICAS OBSERVADAS
EXPERIMENTALMENTE ENTRE LAS CRIAS DE MADRES ALCOHOLIZADAS
Y DE MADRES CONTROL.

FALLA DE ORIGEN



FOTOGRAFIA 9 DIFERENCIAS MORFOLÓGICAS OBSERVADAS
EXPERIMENTALMENTE ENTRE LAS CRIAS DE MADRES ALCOHOLIZADAS
Y DE MADRES CONTROL.

FALLA DE ORIGEN



**FOTOGRAFIA 10 DIFERENCIAS MORFOLÓGICAS OBSERVADAS
EXPERIMENTALMENTE ENTRE LAS CRIAS DE MADRES ALCOHOLIZADAS
Y DE MADRES CONTROL.**

Por lo anterior se puede suponer que el etanol produce alteraciones neuromorfológicas en la progenie de ratas alcoholizadas *in útero*, cuyo grado dependerá del periodo de embriogénesis en el que se administre, de la dosis administrada y de la vulnerabilidad de cada organismo.

Al hacer la investigación bibliográfica se encontraron algunos estudios (Bonthius, D. J. and West, J. R., 1991; Pierce, R. D. y cols., 1989; y West, J. R. y cols., 1990), de administración posnatal de alcohol, en los que se menciona que se observaron daños en el hipocampo. Estos resultados no se pueden comparar con los del presente estudio, debido a que las condiciones fueron diferentes, pero sí podrían tomarse como una corroboración del deterioro producido por el alcohol en el desarrollo y maduración del sistema nervioso.

Vb2e.- CONCLUSIONES.

- 1.- La exposición al etanol de ratas *in útero* en la primera fase de gestación, produjo una disminución significativa del número de espinas dendríticas en dendritas apicales y basales (secundarias y terciarias) en neuronas piramidales del hipocampo, entre los 36 y 65 días de edad.
- 2.- La exposición al etanol de ratas *in útero* en la primera fase de gestación, produjo una disminución significativa del número de cuerpos neuronales en los cuatro sectores del hipocampo (CA1, CA2, CA3 y CA4), entre los 36 y los 65 días de edad, siendo más marcada en CA4.

VI.- CONCLUSIÓN GENERAL.

A partir de los resultados de los dos estudios realizados, se puede inferir que existe relación entre las alteraciones neuromorfológicas y los déficits en la adquisición y el mantenimiento de la conducta en dos tareas de evitación, producidos por la alcoholización de ratas *in útero* en la primera fase de gestación.

VII.- REFERENCIAS

Abel, E. L. *Behavioral Teratology of Alcohol*. Psychological Bulletin. Vol. 90. No. 3. p.p. 564-581, 1981.

Abel, E. L. *In Utero Alcohol Exposure and Developmental Delay of Response Inhibition* Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 6. No. 3. p.p. 369-375, 1982.

Abel, E. L. *Effects of Ethanol on Pregnant Rats and their Offspring*. Psychopharmacology. Vol. 57. p.p. 5-11, 1978.

Abel, E. L. *Procedural Considerations in Evaluating Effects of Alcohol in Animals*. Neurobehavioral Toxicology. Vol. 2. p.p. 167-174, 1980.

Abel, E. L. *Prenatal Effects of Alcohol on Adult Learning in Rats*. Pharmacology Biochemistry & Behavior. Vol. 10. p.p. 239-43, 1979.

Abel, E. L. and Dintcheff, A. B. *Factors Affecting the Outcome of Maternal Alcohol Exposure: II. Maternal Age*. Neurobehavioral Toxicology and Teratology Vol. 7. p.p. 263-266, 1985.

Abel, E. L. and Sokol, R. J. *A Revised Conservative Estimate of the Incidence of FAS and its Economic Impact*. Alcoholism. Clinical and Experimental Research. Vol 15. No. 3. p.p. 514-524, 1991.

Abel, E. L. and Sokol, R. J. *A Revised Estimate of the Economic Impact of Fetal Alcohol Syndrome*. Recent Dev. Alcohol. Vol. 9. p.p. 117-125, 1991.

Adams, L. S. *Cetoacidosis Alcohólica*. Clínicas de Medicina de Urgencia de Norteamérica. Aspectos de Urgencia del Alcoholismo. Vol. 4. p.p. 863-73, 1990.

Adickes, D. E., Mollner, T. J., and Lockwood, S. K. *Ethanol Induced Morphologic Alterations during Growth and Maturation of Cardiac Myocytes*. Alcohol: Clinical and Experimental Research. Vol. 14. No. 6. p.p. 827-831, 1990.

Adickes, D. E. *Biomolecular Mechanisms of Ethanol Teratogenicity*. Clinical and Experimental Research. Vol. 14. No. 6. p.p. 805-810, 1990.

Aguilar, M. A. *Alcoholismo: ¿Vicio o Enfermedad?* Información Científica y Tecnológica. Vol. 9. No. 124. p.p. 28-31, 1987.

Ahmed, I. I., Shryne, J. E., Gorski, R. A., Bronch, B. J. and Taylor, A. N. *Prenatal Ethanol and Prepubertal Sexually Dimorphic Nucleus of the Preoptic Area*. Physiol. Behav. Vol. 49. No. 3. p.p. 427-432, 1991.

Alpert, J. J., Day, N., Dooling, E., Hingson, R., Oppenheimer, E., Rosete, L.H., Weiner, L. and Zuckerman, B. *Maternal Alcohol Consumption and Newborn Assesment Methodology of the Boston City Hospital Prospective Study*. Neurobehavioral Toxicology. Vol. 3. p.p. 195-201, 1981.

Alpert, J. J. and Zuckerman, B. *Alcohol Use during Pregnancy: What is the Risk ?* Pediatric Rev. No. 12. p.p. 375-379, 1991.

Altshuler, H. L. *A Subhuman Primate Model for Fetal Alcohol Syndrome Research*. Neurobehavioral Toxicology and Teratology. Vol. 3. p.p. 121-26. 1981.

Amir, S. *Brain and Liver Aldehyde Dehydrogenase Activity and Voluntary Ethanol Consumption by Rats: Relations to Strain, Sex and Age*. Psychopharmacology. Vol. 57. p.p. 97-102, 1978.

Anandam, N. and Stern, J. M. *Alcohol in Utero: Effects on Preweanling Appetitive Learning*. Neurobehavioral Toxicology. Vol. 2. p.p. 199-205, 1980.

Anderson, R. A. *Teratological Evaluation of Mouse Fetuses After Paternal Alcohol Ingestion*. Neurobehavioral Toxicology and Teratology. Vol. 3. p.p. 117- 120, 1981.

Arishima, K. Lee, M., Yamamoto, M. and Eguchi, Y. *Compensatory Adrenal Hypertrophy following Unilateral Adrenalectomy of Fetuses of Rats given Alcohol throughout Gestation*. Fetal Theratology. Vol. 4. No. 4. p.p. 171-177. 1989.

Arria, A.A. y Van Thiel, D.II. *The Epidemiology of Alcohol-Related Chronic Disease*. Alcohol World Health Research. Vol. 16 No. 3 1992.

Astley, S. J., Clarren, S. K., Little, R. E., Sampson, P. D. and Daling, J. P. *Analysis of Facial Shape in Children Gestationally Exposed to Marijuana, Alcohol and Cocaine*. Pediatrics. Vol. 89. No. 1. p.p. 67-77, 1992.

Assadi, F. K. *Renal Tubular Dysfunction in Fetal Alcohol Syndrome*. Pediatr. Nephrol. Vol 4. No.1. p.p. 48-51, 1990.

Aufreere, G. and Bourhis, L. B. *Effect of Alcohol Intoxication During Pregnancy on Foetal and Placental Weight: Experimental Studies*. Alcohol & Alcoholism. Vol. 22. No. 4. p p. 401-404, 1987.

Autti-Ramo, I. and Granstrom, M. L. *The Psychomotor Development during the First Year of Life of Infants Exposed to Intrauterine Alcohol of various Duration. Fetal Alcohol Exposure and Development*. Neuropediatrics. Vol. 22. No. 2. p.p. 59-64, 1991.

Barba, Ch. J. *Perspectivas de Investigación del Alcoholismo en México. El Alcoholismo en México*. Fundación de Investigaciones Sociales. Vol. III. p.p. 217-220, 1983.

Barbosa, M. M., Brandao, F., Andrade, P. J., Madeira, D. M., Zimmer, J. and Cadete, L. F. *Intracerebral Grafting Impedes Hippocampal Cell Loss during Withdrawal after Long-Term Alcohol Consumption in Rats*. Alcohol & Alcoholism. Vol. 26. No. 2. p.p. 177-190, 1991.

Barnes, D. E. and Walker, D. W. *Prenatal Ethanol Exposure Permanently Reduces the Number of Pyramidal Neurons in the Rat Hippocampus*. Dev. Brain Research. Vol I. p.p. 333-340. 1981.

Barvah, K. J. and Kinder, D. *Pathological Changes in Peripheral Nerves in Experimental Fetal Alcohol Syndrome*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 13. No. 4. p.p. 547-548, 1989.

Bauer, C. and Altman, J. *Ethanol Induced Reductions in Cerebellar Growth of Infant Rats*. *Experimental Neurology*. Vol. 48. p.p. 380-381. 1977.

Becker, T. J. PhD. and Jaffe, H. J. PhD. *Impaired Memory for Treatment Relevant Information in Inpatient Men Alcoholics*. *Journal of Studies on Alcohol*. Vol. 45. No. 4. 1984.

Berkowitz, G. S. *An epidemiologic study of preterm delivery*. *American Journal of Epidemiology* Vol. 113. p.p. 81-92., 1981.

Berman, M.O. *Alcoholism and Asymmetries of Brain Function*. *Neuroscience*. Vol. 16. No. 4. 1992.

Berman, O. et al. *Human Neuropsychology*. *Psychological Research*. Vol. 41. p.p. 822. 1980.

Berruecos, L.V. *Aspectos Antropológicos del Alcoholismo*. *Aspectos Sociales Culturales y Económicos*. Vol. 2. p.p. 10-11. 1983.

Bevan, J. A. *Fundamentos de Farmacología*. p.p. 103-104, 1982.

Blansjaar, B.A. y Dijk, G.V. *Korsakoff minus Wernicke Syndrome*. *Alcohol & Alcoholism*. Vol. 27. No. 4. pp. 435-437. 1992.

Bond, W. N. and Di Giusto, E. L. *Avoidance Conditioning and Hebb Maze Performance in Rats Treated Prenatally With Alcohol*. *Psychopharmacology*. Vol. 58. p.p. 69-71. 1978.

Bond, W. N. and Di Giusto, E.L. *Effects of Prenatal Alcohol Consumption on Open Field Behavior and Alcohol Preference in Rats*. *Psychopharmacology*. Vol. 46. No. 2. p.p. 47-63. 1991.

Bonthius, D. J. and West, J. R. *Permanent Neuronal Deficits in Rats Exposed to Alcohol during the Brain Growth Spurt*. *Teratology*. Vol. 44. No. 2. p.p. 47-63. 1991.

Borges, G. Nátera, G. Garrido, F. Cárdenas, V. Ibarra, J y Pelcastre, B. *Consumo de bebidas alcohólicas y conductas violentas en Naucalpan de Juárez. Edo. de México.* Instituto Mexicano de Psiquiatría. Instituto Nacional de Salud. pp. 128-136, 1992.

Boss, B. D., Turlejki, K., Stanfield, B. B. and Cowan, W. H. *On the Numbers of Neurons in Fields CA1 and CA3 of the Hippocampus of Sprague Dawley and Wistar Rats.* Brain Research. 406. p.p. 280-287, 1987.

Burns, E. M. *The Effects of Stress during the Brain Growth Spurt.* Annu. Rev. Nurs. Res. Vol 8. p.p. 57-82. 1990.

Burmistrov, S. Q., Kotin, A. N. and Borodskin, I. S. *Changes in the Activity of Antioxidant Enzymes and Level of Lipid Peroxidation in the Embryo Brain Tissue during Prenatal Action of Ethanol.* Bivil Eksp Biol. Med. Mg. Vol. 112. No. 12. p.p. 606-607, 1991.

Cadete, L. A., Tavares, A. M., Uylings, B. M. and Barbosa, M. P. *Granule Cells Loss and Dendritic Regrowth in the Hippocampal Dentate Gyrus of the Rat After Chronic Alcohol Consumption.* Brain Research. Vol. 473. p.p. 1-12, 1988.

Cadete, L. A., Tavares, A. M. and Barbosa, M. M. *Alcohol Withdrawal not Impede Hippocampal Granule Cell Progressive Loss in Chronic Alcohol Fed Rats.* Neuroscience Letters. p.p. 45-50. 1988.

Cadete, L. A., Tavares, A. M., Pacheco, M. M., Volk, B. and Barbosa, M. M. *Hippocampal Mossy Fiber CA3, Synapses After Chronic Alcohol Consumption and Withdrawal Alcohol.* Clinical and Experimental Research. Vol. 6. p.p. 303-310, 1989.

Cadete, L. A., Tavares, M. A., Alves, C. M., Vylings, M. B. and Barbosa, P. M. *Metric Analysis of Hippocampal Granule Cell Dendritic Trees after Alcohol Withdrawal in Rats.* Alcoholism. Clinical and Experimental Research. Vol. 13 No. 6. p.p. 837-840, 1989.

Calderón, G. N. *Patrones de Bebida en el Mexicano. Resultados de una Investigación de la OMS. Acta Psiquiátrica. Psicol. Amer. Lat.* Vol. 29. p.p. 193, 1983.

Campillo, C. S. *Los Problemas Relacionados con el Alcohol en México y Estrategias para Prevenirlos. El Alcoholismo en México. Fundación de Investigaciones Sociales. A. C. p.p.* 165-177, 1982.

Caraveo, A. J. *La Epidemiología aplicada al Estudio del Alcoholismo. El Alcoholismo en México. Fundación de Investigaciones Sociales. Vol. III. p.p.* 215-216, 1983.

Carlson, A., Adolffson, R., Aquilonius, S. M., Gottfries, C. G., Oreland, L. and Winblad, B. *Biogenic Amines in Human Brain in Normal Aging, Senile dementia and Chronic Alcoholism. Adv. Biochem. Psych. Pharmacol.* Vol. 3. p.p. 295-304, 1980.

Carney, L. J. and Chermak, G. D. *Performance of American Indian Children with Fetal Alcohol Syndrome on the Test of Language Development. A Commun Disord.* Vol. 24. No. 2. p.p. 123-134, 1991.

Castro, M. E. y Maya, A. M. A. *El Consumo de Alcohol en la Población Estudiantil. Salud Mental.* Vol. 10. No. 4. p.p. 52-58, 1987.

Celis, C. R. *El vino Alegría de los Dioses y Perdición de los Hombres. Aspectos Históricas. El Alcoholismo en México. Patología. Fundación de Investigaciones Sociales. A. C. p.p.* 3-23, 1982.

Clarren, S. K. *Summary and Recommendations for Clinical and Dysmorphology Studies of the Fetal Alcohol Syndrome. Neurobehavioral Toxicology and Teratology.* Vol. 3. p.p. 239-240, 1981.

Clarren, S. K., Astley, J. S., Bowden, M. D., Lai, H., Milam, H. A., Rudeen, K. D. and Shoemaker, J. W. *Neuroanatomical and Neurochemical Abnormalities in Non-human Primate Infants Exposed to Weekly doses of Ethanol during Gestation. Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* Vol. 4. No. 5. p.p. 674-683, 1990.

Cohen, L. E., Cogan, C. D., Jones, R. J. and Cogan, C. C. *Development and Learning in the Offspring of Rats Fed on Alcohol Diet on a Short or Long-Term Basis*. Neurobehavioral Toxicology and Teratology. Vol. 7. p.p. 129-137, 1985.

Coles, C.D., Brown, R. T., Smith, I. E., Platzman, K. A., Erickson, S. and Falck, A. *Effects of Prenatal Alcohol Exposure at School Age. Physical and Cognitive Development*. Neurotoxicol Teratol Vol. 13. p.p. 357-367, 1991.

Conry, J. *Neuropsychological Deficits in Fetal Alcohol Syndrome and Fetal Alcohol Effects*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 14. No. 5. p.p. 650-651, 1990.

Consejo Nacional de Población y Asociación Nacional de Fabricantes de Cerveza, 1990.

Creighton-Taylor, J. A. and Rudeen, P. K. *Prenatal Ethanol Exposure and Opiatergic Influence on Puberty in the Female Rat*. Alcohol: Clinical and Experimental Research. Vol. 8 No. 3. p.p. 187-191, 1991.

Chan, T., Bowell, R., O'Keefe, M. and Lamigan, B. *Ocular Manifestations in Fetal Alcohol Syndrome*. Vol. 75. No. 9. p.p. 524-526, 1991.

Charnes, M. E., Simon, R. P. and Greenberg, D. A. *Ethanol and Nervous System*. Journal of Medicine. Vol. 7. p.p. 442-454. 1990.

Chernoff, G. F. *The Fetal Alcohol Syndrome in Mice: An Animal Model*. Teratology. Vol 15. p.p. 223-230, 1977.

Chick, D. J., Smith, A. M., Engleman, M. H., Kean, M. D., Mander, J. A., Douglas, H. B. and Best, K. J. *Magnetic Resonance Imaging of the Brain in Alcoholics Cerebral Atrophy, Lifetime Alcohol Consumption, and Cognitive Deficits*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol.13. No. 4. p.p. 512-518, 1989.

Chu, T. N., Tsou-Yan, K. I. and Wang, T. R. *Fetal Alcohol Syndrome. Report of one Case*. Acta Pediatr. Sin. Vol. 31. No. 5. p.p. 313-320, 1990.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Christen, A.J., and Christen, A.G. *Combina Tobacco and Alcohol Addictions. A Prototype form of Poly-drug Abuse*. Professional Teaching Monograph. p.p. 14-78. 1992.

Darby, B. L., Pytkowicz, S. A. and Smith, W. D. *A Preliminary Follow Up of Children Diagnosed Fetal Alcohol Syndrome in Infancy*. Neurobehavioral Toxicology and Teratology. Vol. 3. p.p. 157-159, 1981.

Davies, D. L. and Smith, D. E. *A Golgi Study of Mouse Hippocampal CA1 Pyramidal Neurons following Prenatal Ethanol Exposure*. Neuroscience Letters. Vol. 26. p.p. 49-54. 1981.

Day, N.L. PhD. *The Effects of Prenatal Exposure to Alcohol*. Alcohol Health & Research World. Vol. 16. No. 3, p.p. 238-243. 1992.

Day, N. L., Robles, N., Richardson, G., Geva, D., Taylor, M., Scher, D., Stoffer, D., Cornelius, M. and Goldschmidt, L. *The Effects of Prenatal Alcohol Use on the Growth of Children at three years of Age*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol 15. No. 1. p.p. 67-71, 1991.

Day, N. L., Goldschmidt, L., Robles, N., Geva, D. and Stoffer, D. *Prenatal Alcohol Exposure and Offspring Growth at 18 Months of Age: The Predictive Validity of Two Measures of Drinking*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 15. No. 6. p.p. 914-918, 1991.

Day, N. L. and Richardson, G. A. *Prenatal Alcohol Exposure: A Continuum of Effects*. Semin. Perinatol. Vol 15. No. 4. p.p. 271-279, 1991.

De Comulier, M., De Lacour, F., Avet-Loiseau, H., Passut, N., Toranger, Lemoine, P and Picherot, G. *Vertebral Involvement and Fetal Alcohol Syndrome*. Pediatric. Vol. 46. No. 10. p.p. 685-689, 1991.

Delin, C.R. and Lee, T.H. *Drinking and the Brain Current Evidence*. Alcohol & Alcoholism. Vol. 27 No. 2, pp 117-126, 1992.

Devoré, G. y Muñoz, M. *Química Orgánica*. p.p. 611-613. 1969.

Diamond, I., Nagy, L., Mochly, D. R. and Gordon, A. *The Role of Adenosine and Adenosine Transport in Ethanol Induced Cellular Tolerance and Dependence: Possible Biologic and Genetic Markers of Alcoholism. Molecular and Cellular Mechanisms of Alcohol and Anesthetics.* Annals of The New York Academy of Sciences. Vol. 625. p.p. 473-487, 1991.

Diario Oficial T:T XIV. 1998.

Donovan, C. L. *Factors Predisposing, Enabling and Reinforcing Routine Screening of Patients for Preventing Fetal Alcohol Syndrome.* A Sourvey of the New Jersey Physicians. Vol. 21. No. 1. p.p. 35-42, 1991

Driscoll, C. D., Chen, J. S. and Riley, P. *Operant DRL Performance in Rats Following Prenatal Alcohol Exposure.* Neurobehavioral Toxicology. Vol 2 p.p. 207-211, 1980.

Duester, G. *A Hypothetical Mechanisms for Fetal Alcohol Syndrome Involving Ethanol Inhibition of Retionic Acid Synthesis at the Alcohol Dehydrogenase Step.* Alcoholism: Clinical and Experimental Resaerch. Vol. 15. No. 3. p.p. 568-572, 1992.

Edwards, G. *El Alcoholismo como un Problema Médico Importante.* Salud Mental. Vol. 10. p.p. 26-31, 1987.

Edwards, H. G. and Dow-Edwards, D. L. *Craniofacial Alterations in Adult Rats Prenatally Exposed to Ethanol.* Teratology. Vol. 44. No. 4. p.p. 373-378, 1991.

Ehrig, T., Bosron, F. W. and Kai, L. T. *Alcohol and Aldehyde Deshydrogenase.* Alcohol & Alcoholism. Vol. 25. No. 2/3. p.p. 105-116, 1990.

Emmerson, Y. R., Dustman, E. R., D. A., H. J. and Shearer, E. D. *Neuropsychological of Young Nondrinkers, Social Drinkers and Long and Short-term Sober Alcoholics.* Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 12. No. 5. p.p. 625-629. 1988.

Encuesta Nacional de Adicciones. Dirección General de Epidemiología. Instituto Mexicano de Psiquiatría.

Engel, J. and Liljequist. *Effects of Ethanol Neurohumoral Transmission*. *Lakartidningen*. Vol. 78. p.p. 562-565, 1981.

Erb, L. and Adresen, D. B. PhD. *The Fetal Alcohol Syndrome (FAS)*. *Clinical Pediatrics*. Vol. 17. No. 8. p.p. 26-31, 1978.

Emhart, C. B. *Clinical Correlations between Ethanol Intake and Fetal Alcohol Syndrome*. *Recent Dev. Alcohol*. Vol. 9. p.p. 127-150, 1991

Esquivel, F. R. *El Enfermo Alcohólico*. *El Alcoholismo en México*. Fundación de Investigaciones Sociales. Vol. I. p.p. 77-82, 1982

Ewald, J. S., Huang, Ch. and Broy, L. *Effect of Prenatal Alcohol Exposure on Lymphocyte Populations in Mice*. *Drugs of Abuse. Immunity and Immune Deficiency*. Vol. p.p. 237-244, 1991.

Ewald, J. S. *Lymphocyte Populations in Fetal Alcohol Syndrome*. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. Vol. 13. No. 4. p.p. 485-489, 1989.

Falconer, J. T. *The Effect of Maternal Ethanol Infusion on Placental Blood Flow and Fetal Glucose Metabolism in Sheep*. *Alcohol & Alcoholism*. Vol. 25. No. 4. p.p. 413-416, 1990.

Farrar, C. H. and Blumer, L. J. *Fetal Effects of Maternal Drug Exposure*. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. Vol. 31. p.p. 525-547, 1991.

Felinska, W., Brus, R. and Szkilnik, R. *Ethanol: Current Theories on its Toxic Effect with Special Reference to the Effect on the Central Nervous System of Adult Mammals and during Individual Development*. *Postepy Hig. Med. Dosw.* Vol. 44. No. 1/3. 113-137, 1990.

Fisher, S. E. *Ethanol and Fetal Postnatal Growth*. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. Vol. 15. No. 6. p.p. 903-904, 1991.

Folger, W. R. and Klemm, W. R. *Ethanol Depression of Responsivity of Hippocampal Neurons*. Department of Biology. p.p. 67-83, 1976.

French, W.S. *Nutrition in the Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease*. p.p 97-100. 1993.

Fuente, R. de la. *El Alcoholismo y el Abuso del Alcohol: Visión del Conjunto*. Salud Mental. Vol. 10. No. 4. p.p. 45-47, 1987.

Fuente, R. de la. *Las Estrategias para la Prevención y el Tratamiento del Alcoholismo y del Abuso del Alcohol*. Programa Oficial para Combatir el Problema. Salud Mental. Vol. 10. No. 4. p.p. 98-101, 1987.

Fuente, R. de la. *Las Adicciones en México. El Abuso del Alcohol y los Problemas Relacionados*. Salud Mental. Vol. 10. No. 2. p.p. 3-11, 1987.

Fuente, R. de la. y Kershenovich, H. D. *Detección Oportuna del Paciente Alcohólico y de sus Alteraciones Hepáticas*. Salud Mental. Vol. 10. No 4. p.p. 76-80, 1987.

Fuente, R. de la y Kershenovich, H.D. *El Alcoholismo como Problema Médico*. Revista de la Facultad de Medicina. UNAM. Vol. 35 N° 2. 1992.

Gage, J. C. and Sulik, K. K. *Pathogenesis of Ethanol-Induced Hydrouphrosis and Hydroureterias Demonstrated Following in Vivo Exposure of Mouse Embryos*. Teratology. Vol. 44. No. 3. p.p. 299-312, 1991.

García, F. R. *Alcoholismo y Violencia*. El Alcoholismo en México. Fundación de Investigaciones Sociales. Vol. I. p.p. 205-216, 1982.

Garza, F.M. y Galván, J.L. *El Alcoholismo en México*. Fundación de Investigaciones Sociales., A.C. Vol N°. 2 1983.

Garro, A. J., McBeth, D. L., Lima, V. and Lieber, C. S. *Ethanol Consumption Inhibits Fetal DNA Methylation in Mice: Implications for the Fetal Alcohol*

Syndrome. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 15. No. 3. p.p. 395-398, 1991.

Gatalica, Z. and Damjanou, I. *Effects of Alcohol on Mouse Embryonal Carcinoma Substrate Adhesion. Histochemistry. Vol. 95. No. 2. p.p. 189-931, 1990.*

Gilliam, M. D. and Irtenkauf, K. T. *Maternal Genetic Effects on Ethanol Teratogenesis and Dominance of Relative Embryonic Resistance to Malformations. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 14. No. 4. p.p. 539-545, 1990.*

Gilliam, M. D., Kotch, E. L., Dudek, C. B. and Riley, E. *Ethanol Teratogenesis in Selectively Bred Long-Sleep and Short-Sleep Mice: A Comparison to Inbred C5 / BL / 6J Mice. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 13. No. 5. p.p. 667-672, 1989.*

Ginsburg, K. A., Blacker, C. M., Abel, E. L. and Sokol, R. J. *Fetal Alcohol Exposure and Adverse Pregnancy Outcomes. Contrib. Gynecol. Obstet. Vol. 18., p.p. 115-129, 1991.*

Girón, E. H. *La Realidad del Mundo Irreal. Alcoholismo y Farmacodependencia. Información Científica y Tecnológica. Vol. 9. No. 124. p.p. 32-34, 1987.*

Goertz, B. *Effect of Ethanol on Rat Brain Protein Synthesis. Exp. Brain Research. Vol. 48. p.p. 438-442, 1982.*

Goldstein, D. B. *Physical Dependence on Alcohol in Mice. Fedu. Proc. 34. p.p. 1953-1961, 1975.*

Goodman, A., Goodman, L. S. and Gilman, A. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Médica Panamericana. p.p. 379 y 1572-1590, 1982.*

Gottesfeld, Z. and Abel, E. L. *Maternal and Paternal Alcohol Use Effects on the Inmo System of the Offspring. Life Science. Vol. 48. No. 1. p.p. 1-8, 1991.*

Graff, N. R. *Brain Atrophy and Neuropsychological Impairment in Young Alcoholics*. Journal of Studies on Alcohol. Vol. 43. No. 9. p.p. 859-868, 1982.

Greene, T., Ernhart, C. B., Martier, S., Sokol, R. and Ager, J. *Prenatal Alcohol Exposure and Language Development*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 14. No. 6. p.p. 937-945, 1990.

Greene, T., Ernhart, C. B., Sokol, R. J., Martier, S., Marler, M. R., Boyd, T. A. and Ager, J. *Prenatal Alcohol Exposure and Preschool Physical Growth. A Longitudinal Analysis*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 15. No. 6. p.p. 905-913, 1991.

Griffith, E. *El Alcoholismo como un Problema Médico Importante*. Salud Mental. Vol. 10. No. 2. p.p. 29, 1987.

Guevara, L. *Efectos del Alcohol sobre el Aparato Digestivo*. El Alcoholismo en México. Fundación de Investigaciones Sociales. Vol. 1. p.p. 107-116, 1982

Guimaraes, G. L. B. *Epidemiología del Uso y Consumo de Bebidas Alcohólicas. Delimitación y Objetivos*. Salud Mental. Vol. 12. No. 2. p.p. 13-18, 1989.

Harford, C.T. *Overview of Epidemiology, Alcohol Health Research World*. p p 241-242. 1992.

Harper, G. C. and Krill, J. J. *Neuropathology of Alcoholism*. Alcohol & Alcoholism. Vol. 25. p.p. 207-216, 1990.

Heinze, M. G. *Los Efectos del Alcohol y sus Interacciones con los Fármacos*. Salud Mental. Vol. 10. No. 4. p.p. 67-74, 1987.

Hekmatpanah, J. Haghighat, N. and adams, C.R. *Alcohol Consumption by Nursing Rats and its Effect on the Cerebellum of the Spring*. Alcohol & Alcoholism. Vol. 29 No. 5. p p 535-547. 1994.

Henningsson, R. and Barry, J. D. *Adaptive Changes in Cerebral Blood Flow and Oxygen Consumption During Ethanol Intoxication in Rat*. Acta Physiologica. Vol. 106. p.p. 249, 1979.

Henderson, G. I., Hoyumpa, M. A. Jr. MD., Rotschild, A. M. and Schenker, S.M.D. *Effect of Ethanol and Ethanol Induced Hypothermia on Protein Synthesis in Pregnant and Fetal Rats*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 4. No. 2. p.p. 165-176, 1980.

Henderson, G. I. *Fetal Alcohol Syndrome: Overview of Pathogenesis*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 4. No. 2. p.p. 73-77, 1980.

Herman, S. H. PhD. and Djaz, J. PhD. *Altered Development of Brain by Neonatal Ethanol Exposure: Zinc Levels During and After Exposure*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 5. No. 4. p.p. 563-568, 1981.

Hernández, M. R., Caballeria, J., Baraona, E., Uppal, R., Greenstein, R. and Lieber, S. Ch. *Human Gastric Alcohol Dehydrogenase: Its Inhibition by H_2 - Receptor Antagonists, and Its Effect on the Bioavailability of Ethanol*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 14. No. 6. p.p. 946-950, 1990.

Herrera, N. *Bebedor o Alcohólico. Hacia una Determinación Oportuna*. Información Científica y Tecnológica. Vol. 9. No. 124. p.p. 23-26, 1987.

Hess, K. W. *Fetal Alcohol Syndrome Misplaced Emphasis (Letter Comment)* Am. J. Dis. Child. Vol. 145. No. 7. p.p. 721. 1991.

Hilakivi, L., Tuomisto, L., Kiiänmaa, K., Hellevo, K. and Hyytia, P. *Effect of Prenatal Alcohol Exposure on Neonatal Sleep--Wake Behavior and Adult Alcohol Consumption in the AA and au Rat Lines*. Alcohol & Alcoholism Vol. 22. No. 3. p.p. 231-240, 1987.

Hill, S.Y. *Assessment of Prepubertal and Postpubertal Boys and Girls at Risk for Developing Alcoholism with P-300 from a Visual Discrimination Task*. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism., 1992.

Hinckers, H. J. *The Influences of Alcohol on the Fetus*. J. Perinatal. Med. Vol.6. p.p. 3-14, 1978.

Hindmarch, I., Kerr, S. J. and Sherwood, N. *The Effect of Alcohol and other Drugs on Psychomotor Performance and Cognitive Function*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 26. No. p.p. 71-79, 1991.

Huba, G. J., Segal, B. and Singer, J. L. *Organization of Needs in Male and Female Drug and Alcohol Users*. Journal of Consulting and Clinical Psychology. Vol. 45. No. 1 p.p. 34-44, 1977.

Hunt, W. A. *The Effect of Ethanol on GABAergic Transmission*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. Vol. 7. p.p. 91-92.

Hyvarinen, J., Laakso, M. R., Leinonen, L. and Sippel. *Effect of Ethanol on Neural Activity in the Parietal Association Cortex of Alert Monkeys Brain*. p.p. 701-715, 1978.

Ihlen, B. M., Amundsen, A., Sande, H. A. and Daal, L. *Changes in the Use of Intoxicants after onset of Pregnancy*. Br. J. Addict. Vol. 85. No. 12. p.p. 1627-1631, 1990.

INEGI. Instituto Mexicano de Psiquiatría. p p 24-41. 1992.

Imai, T. and Omoto, M. *Effects of Ethanol Exposure Beginning at an Early Age on Maternal Rat and their Offspring*. Ankoru Kenkyoto Yakubut su Ison. Vol 26. No. 6. p.p. 544-568. 1991.

Ishak, G. K., Zimmerman, J. H. and Ray, B. M. *Alcoholic Liver Disease: Pathologic, Pathogenetic and Clinical Aspects*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 15. No. 1. p.p. 45-66, 1991.

Issacson, L. *The Limbic System*. Plenum Press. p.p. 27-40 and 161-178, 1974.

Jacobson, L.J., Jacobson, W.S., Sokol, J.R., Martier, S.S., Ager, W.J. and Kaplan-Estrin, G.M. *Teratogenic Effects of Alcohol on Infant Development*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 17 N°. 1. 1993.

Jaffe, J. Petersen, R. and Hodgson, R. *Vicios y Drogas. Problemas y Soluciones*. Ed. Harla. 1980.

Janiri, L., Gobbi, G., Persico, M.A., Santarelli, M., Minciocchi, D., and Tempesta, E. *Alteration of neocortical Neuronal Responses to Acetylcholina and Gaba in Rats Born to Alcohol-Dependent Mothers*. Alcohol & Alcoholism. Vol. 29 N°. 5 p-p. 611-619. 1994.

Jones, K. L., Smith, W. D. and Hanson, W. J. *The Fetal Alcohol Syndrome Clinical Delineation*. Annals of The New York Academy of Sciences p.p. 130-137. 1980.

Jones, M. K. and Jones, B. M. *The Relation Ship of Age and Drinking Habits to the Effects of Alcohol on Memory in Women*. Journal of Studies on Alcoholism. Vol. 41. p.p. 179-186. 1989.

Jones, D. J. *Medical Status and Cognitive Functioning in Alcoholic Women*. Experimental Research. Vol. 5. No. 3. p.p. 372-377. 1981.

Jorgensen, A. H. and Hole, K. *Learned Tolerance to Ethanol in the Spinal Cord*. Pharmacology, Biochemistry & Behavior. Vol. 20. p.p. 789-792. 1984.

Kalervo, K. *Neuronal Mechanisms of Ethanol Sensitivity*. Alcohol & Alcoholism. Vol. 25. Nos. 2 / 3. p.p. 257-262. 1990.

Kaminski, M., Rouquette, C. and Schwartz, D. *Alcohol Consumption in Pregnant Women and the Outcome of Pregnancy*. Alcohol: Clinical Experimental Research. Vol. 2. p.p. 155-163. 1978.

Kelce, R. W., Rudeen, K. P. and Ganjam, K. J. *Prenatal Ethanol Exposure Alters Steroidogenic Enzyme Activity in New Born Rats Testes*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 13. No. 4. p.p. 617-625. 1989.

Kenneth, W. *Alcohol and Cell*. Annals of The New York Academy of Sciences. p.p. 10-19, 1986.

Keppen, L. D., Moore, D. J. and Cannon, D. J. *Zinc Nutrition in Fetal Alcohol Syndrome*. Neurotoxicology. Vol. 11. No. 2. p.p. 375-380, 1990.

Kerr, T. J., Maxwell, S. D. and Crabb, W. D. *Immunocytochemistry of Alcohol Deshydrogenase in the Rat Central Nervous System*. Alcoholism Clinical and Experimental Research. Vol. 13. No. 6. p.p. 730-736, 1989.

Kolomeets, N. S. and Uzbekov, N. G. *Disorders of Cerebral Monoamide Oxidase Activity in Rats after Prenatal Alcoholization and their Correction with Reduced Glutathione*. Zh. Neuropatol. Psikiatr. Vol. 145. No. 12. p.p. 67-70, 1991.

Koren, G. *Drinking and Pregnancy*. Am. Med. Assoc. J. Vol. 145. No. 12. p.p. 1552-1554, 1991.

Kotkoskie, A. L. and Norton, S. *Prenatal Brain Malformations following Acute Ethanol Exposure in the Rat*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 12. No. 6. p.p. 831-836, 1988.

Kotkoskie, A. L. and Norton, S. *Cerebral Cortical Morphology and Behavior in Rats following Acute Prenatal Ethanol Exposure*. Alcoholism. Clinical and Experimental Research. Vol. 13. No. 6. p.p. 780-781, 1989.

Kovetskii, N. S., Konovalov, G. V., Orlovskaya, D. D., Semke, V. I. and Solonski, A. V. *Dysontogenesis of the Brain of the Progeny Born to Mothers Drinking Alcohol during Pregnancy*. Zh. Neuropatol. Psikiatr. Vol. 91. No. 10. p.p. 57-63, 1991.

Kovetskii, N. S. *Neural Tube Dysraphia at the Level of the Midbrain in Alcoholic Embriopatii*. Zh. Neuropatol. Psikiatr. Vol. 91. No. 3. p.p. 79-83. 1991.

Kuriyama and Ohkuma, S. *Alteration in the Function Cerebral Neurotransmitter Receptor during the Establishment of Alcohol Dependence: Neurochemical Aspects*. Alcohol & Alcoholism. Vol. 25. Nos. 2 / 3. p.p. 239-249, 1989.

Lalitha, T., Aarti, T., Rohini, P., Narayanasamy, K., Ramakrishnan, C. V. and Telang, S. A. *Alcohol Exposure and Undernutrition. Effects on Lipid Metabolism and Alcohol Partitioning in Rat Brain Regions in Vitro.* Alcohol & Alcoholism. Vol. 25. No. 5. p.p. 477-482, 1990.

Lascaudron, L. and Verna, A. *Effects of Chronic Ethanol Consumption on Pyramidal Neurons of the Dorsal and Ventral Hippocampus: A Quantitative Histological Analysis.* Experimental Brain Research. Vol. 58. p.p. 362-367, 1985.

Ledig, M., Tholey, G., Kopp, P. and Mandel, P. *An Experimental Study of Fetal Alcohol Syndrome in the Rat. Biochemical Modifications in Brain and Liver.* Alcohol & Alcoholism. Vol. 24. No. 3. p.p. 231-240, 1989.

Ledig, M., Megias, M. L. and Tholey, G. *Maternal Alcohol Exposure before and during Pregnancy: Effects on Development of Neurons and Glial Cells in Culture.* Alcohol & Alcoholism. Vol. 26. No. 2. p.p. 169-176, 1991.

Lehman, L. B. *Neurologic Complications of Alcoholism.* Postgrad. Med. Vol. 90. No. 5. p.p. 165-169, 1991.

Lenhinger, L. A. *Bioquímica. Las Bases Moleculares de la Estructura y la Función Celulares.* p.p. 429-430 y 448-449, 1982.

Lewis, D. P. *Neuropathological Effects of Alcohol on the Developing Nervous System.* Alcohol & Alcoholism. Vol. 20. No. 2. p.p. 195-200, 1985.

Light, E. K., Serbus, C. D. and Santiago, M. *Exposure of Rats to Ethanol from Postnatal Days 4 to 8: Alterations of Cholinergic Neurochemistry in the Hippocampus Cerebellum of Day 20.* Vol. 113. No. 5. p.p. 686-692, 1989.

Lin, Y. S., Chang, F. M. and Liv, C. H. *Fetal Alcohol Syndrome: Report of Case.* Taiwan I Hsueh Hui Tsa Chih. Vol. 90. No. 4. p.p. 411-414, 1991.

Littleton, J. M., Brennan, C. and Beuchenafo, O. *The Role of Calcium Flux in the Central Nervous System Actions of Ethanol.* Annals of the New York Academy of Sciences. Vol. 625. p.p. 388-393, 1991.

Litter, *Farmacología Especial*. Cap. 7. p.p. 57-62, 1983.

Lizt, G. A. *Comentarios a la Ponencia del Lic. Carlos Román Célis. El Alcoholismo en México*. Fundación de Investigaciones Sociales. Vol. 3. p.p. 27, 1983.

Lockry, E. A. and Riley, E. P. *Escape in Rats Exposed to Alcohol Prenatally*. Neurobehavioral Toxicology. Vol. 2. p.p. 107-115, 1980.

Lucchi, L., Covelli, V., Franco, B. P. and Trabucchi. *Acute Ethanol Administration During Pregnancy*. Vol 6 p.p. 19-21, 1984.

Luke, B. *The Metabolic Basis of the Fetal Alcohol Syndrome*. Int. J. Fertil. Vol. 35. No. 6. p.p. 333-337, 1990.

Lund, A. Ch. and Landesman, J. S. *Pre-Delinquent and Disturbed Adolescents. The Role of Parental Alcoholism*. Alcoholism and Drug Abuse Institute. p.p. 339-347, 1985.

Mc.Cancekatz, E. F. *The Consequences of Maternal Substance Abuse for the Child Exposed in Utero*. Psychosomatics. Vol. 3. No. 3. p.p. 268-274.

Mc.Mullen, P. A., Saint Cyr, J. A. and Carlen, P. L. *Morphological Alterations in Rat CA1 Hippocampal Pyramidal Cell Dendrites Resulting from Chronic Ethanol Consumption and Withdrawal*. Journal of Comparative Neurology. Vol. 225. p.p. 111-118, 1984.

Machado, S. J. *Aspectos Neurotóxicos del Etanol*. p.p. 1-50 (Proyecto Inv.). 1985.

Majchrowicz, E. *Effects of Peripheric Metabolism of the Ethanol on Central Nervous System*. Federation Proceedings. Vol. 34. p.p. 1948-1950, 1975.

Majewsky, F. *Alcohol Embriopathy: Some Facts and Speculations about Pathogenesis*. Neurobehavioral Toxicology and Teratology. Vol. 3. p.p. 129-144, 1981.

Majewsky, F. *Effects of Alcohol, Tobacco Smoke and Sedatives on Pregnancy*. Gynecologie. Vol. 24. No. 6. p.p. 349-357, 1991.

Mann, L. I. M. D., Bhakthavathsalan, A. M. D., Liv, M. and Mc.Kowiski, PhD . *Effect of Alcohol on Fetal Cerebral Function and Metabolism*. Am. J. of Obstet. Gynecol. p.p. 845, 1975.

Martin, E.S. *Alcohol Health Research World*. Vol. 16. N° 13. p p 230-237. 1992.

Martin, D. and Swartzvelder, S. H. *Ethanol Inhibits Release of Excitatory Aminoacids from Slices of Hypocampal Area CA1*. European Journal of Pharmacology. Vol. 219. p.p. 469-472. 1992.

Martínez, R. *Alcoholismo y Sociedad. Clínicas de Urgencia de Norteamérica*. Aspectos de Urgencia del Alcoholismo. Vol. 4. p.p. 1041-1051. 1990.

Masis, K. B. and May, P. A. *A Comprehensive Local Program for the Prevention of Fetal Alcohol Syndrome*. Public Health Rep. Vol. 106. No. 5. p.p. 484-491. 1991.

Medina, M. E. M. *El Consumo de Alcohol en México y sus Problemas Asociados*. Salud Mental. Vol. 10. No. 4. p.p. 81-91. 1987.

Medina, M. E. M. *Encuesta Nacional de Adicciones*. Resultados Nacionales Publicados por el Instituto Mexicano de Psiquiatría. p.p. 1-24. 1989.

Mello, K. N. and Mendelson, H. J. *Alcohol and Human Behavior Psychopharmacology of Alcohol*. Ann. Review Pharmacol. Toxicol. p.p. 235-303. 1978.

Mello, K. N. *Behavioral Studies of Alcoholism*. Alcoholism Biology, Physiology and Behavior. Vol. 2. Cap. 9. p.p. 220-223 and 262-273. 1972.

Mena, M., Schurmann, R., Massardo, A. and Moya, L. *Descendencia en Mujeres con Síndrome Fetal Alcohólico*. Rev. Med. Chil. Vol. 118. No. 4. p.p. 400-404. 1990.

Messiha, F. S. *Neurotoxicological Analysis of Voluntary Alcohol Drinking by the Rat*. Neurobehavioral Toxicology and Teratology. Vol. 7. p.p. 155-159, 1985.

Michaelis, E. K. *Fetal Alcohol Exposure: Cellular Toxicity Molecular Events*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 14. No. 6. p.p. 819-826, 1990.

Middaugh, L. D. and Boggan, W. O. *Postnatal Growth Deficits in Prenatal Ethanol-Exposed Mice: Characteristics and Critical Periods*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 15. No. 6. p.p. 919-926, 1991.

Midanik, L.T. *Alcohol Health Research*. p.p 183. 1992.

Miller, W. M. and Nowakowski, S. R. *Effect of Prenatal Exposure to Ethanol on the Cell Cycle Kinetics and Growth Fraction in the Proliferative Zones of Fetal Rat Cerebral Cortex*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 15. No. 2. p.p. 229-232, 1991.

Moffet, B. C. and Altman, J. *Ethanol Induced Reductions in Cerebellar Growth in Infant Rats*. Experimental Neurology. Vol. 48. p.p. 380-381, 1989.

Moore, K.L; Mufti, S.J; Cleamond, D.E; Olalekan, E.O. and Vasanthi, N. *Alcohol & Alcoholism*. Vol. 28. N° 6. p.p. 621-638. 1993.

Muñoz, H. R., Caballeria, J., Baraona, E., Uppal, R., Greenstein, R. and Lieber, S. Ch. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. Vol. 14 No. 6. p.p. 946-950, 1990.

Murray, I. M. *Alcohol and Foetal Damage*. Alcohol & Alcoholism. Vol. 20. No. 2. p.p. 185-188, 1985.

Murphy, G.E. *Suicide and Alcoholism*. Arch. Gen. Psychiatry. Vol. 36. 1979.

Myers, R. D. *Psychopharmacology of Alcohol*. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. Vol. 18. p.p. 125-144, 1978.

Nanson, J.L. and Hiscock, M. *Attention deficits in children exposed to alcohol prenatally*. Alcoholism Clinical and Experimental Research. Vol. 14 Nº. 5. 1990.

Nanson, J. L. and Hiscock, M. *Attention Deficits in Children Exposed to Alcohol Prenatally*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 14. p.p. 656-661. 1990.

Nanson, J. L. *Autism in Fetal Alcohol Syndrome A Report of Six Cases*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 16. No. 3. p.p. 558-565. 1992.

Narro, J. *Algunos Aspectos Epidemiológicos del Alcoholismo en México*. Rev. Fac. Med. UNAM. Vol 35. No. 2. p.p. 52-57. 1992

Natera, G. *El Consumo de Alcohol en Zonas Rurales de México*. Salud Mental. Vol. 10. No. 4. p.p. 59-66. 1987.

Natera, G. *La Investigación de Problemas relacionados con el Alcohol y la Familia*. Revista Mexicana de Psicología. Vol. 6. No. 1. p.p. 5-13.

Narabachi, T., Arakawa, Q, Nakahiro, M and Towmbly, D. *Effects of Alcohol on Ion Channels of Cultured Neurons*. Annals of the New York Academy of Sciences. Vol. 625. p.p. 26-36. 1991.

National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. *Identifying the Alcohol Abusing Obstetric-Gynecologic Patient: A Practical Approach*, by Sokol, R. J., et al. *Preventing Fetal Alcohol Effects: A Practical Guide for Ob:Gyn Physicians and Nurses*. NIAAA pamphlet. Rockville, MD: the Institute. 1982.

National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. *Alcohol and Birth Defects: The Fetal Alcohol Syndrome and Related Disorders*, by Petrakis, P. L. Rockville, MD: the Institute. 1987.

National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. *Fetal Alcohol Syndrome and Other Effects of Alcohol on Pregnancy Outcome. Sixth Special Report to the U. S. Congress on Alcohol and Health*. Rockville, MD: the Institute. 1987.

National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. *Program Strategies for Preventing Fetal Alcohol Syndrome and Alcohol-Related Birth Defects*. Rockville, MD: the Institute, 1987.

Nelson, J. A., Miller, D. J., Cardo, V. A. and Zambito, R. S. *Fetal Alcohol Syndrome: Review of the Literature and Case Report*. N. Y. State Dent. J. Vol. 56. No. 10. p.p. 24-27, 1990.

Niemela, O., Halmesmaki, E. and Ylikorkala, O. *Hemoglobin Acetaldehyde Addicts are Elevated in Women Crying Alcohol Damage Fetuses*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 15. No. 6. p.p. 1007-1010, 1991.

Nieto, D. *Alteraciones Producidas por el Alcoholismo Agudo y Crónico en el Sistema Nervioso*. El Alcoholismo en México. Fundación de Investigaciones Sociales. Vol. I. p.p. 121-132, 1982.

Nio, E., Kogure, K., Yae, T. and Onodera, H. *The Effects of Maternal Ethanol Exposure in Neurotransmission and Second Messenger System: A Quantitative Autoradio Graphic Study in the Rat Brain*. Brain Res. Dev. Brain Res. Vol. 62. No. 1. p.p. 51-60, 1991.

Norman, D. C., Chang, M. P., Wong, C. M., Branch, B. J., Castle, S. and Taylor, A. N. *Changes with Age in the Proliferative Response of Splenic T Cells from Rats Exposed to Ethanol in Utero*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 15. No. 3. p.p. 428-432, 1991.

Norton, S. and Kotkoskie, L. A. *Basic Animal Research*. Recent Dev. Alcohol. Vol. 9. p.p. 95-115, 1991.

Obe, G. and Jurgen, H. R. *Mutagenic, Cancerogenic and Teratogenic Effects of Alcohol*. Mutation Research. p.p. 229-259, 1975.

Ondarza, R. N. *Alteraciones Bioquímicas Producidas por el Alcoholismo*. El Alcoholismo en México. Fundación de Investigaciones Sociales. Vol. I. p.p. 83-106, 1983.

Ostrovskaja, R. V., Trofimov, S. S., Gudashcheva, T. A., Smol'nikova, N. M., Nemova, E. P., Krapivin, S. V., Schenko, N. M., Tsirenina, M. L., Ushakov, A. N., Nelnik, E. I. et al. *L--Pyroglutamyl--D--Alanine Amide Normalizes the Function of the Developing Brain Damaged by Antenatal Alcoholization in Rats*. *Bull Eksp. Biol. Med.* Vol. 110. No. 12. p.p. 613-616, 1990.

Overton, D. A. *State Dependent Darning Produced by Alcohol and its Relevance, to Alcoholism. Psychopharmacology of Alcohol*. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* Cap. 8. p.p. 193-215, 1978.

Peindl, K. *Correlates and Predictors of Drinking Patterns*. Doctoral Dissertation. Department of Epidemiology. University of Pittsburgh, 1992

Pennington, N. S. *Molecular Changes Associated with Ethanol-Induced Growth Suppression in the Chick Embryo*. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. Vol. 14. p.p. No. 6. p.p. 832-837, 1990.

Pentney, R. J., Calter, R. J. and Abel, E. L. *Quantitative Measures of Mature Neuronal Morphology after In Utero Ethanol Exposure*. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology*. Vol. 6. p.p. 59-64, 1984.

Pentney, R. J. and Quackenbush, J. L. *Dendritic Hypertrophy in Purkinje Neurons of Old Fisher 344 Rats after Long-Term Ethanol Treatment*. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. Vol. 14. No. 6. p.p. 878-886, 1990.

Pérez, R. T. *Patología del Alcoholismo*. *El Alcoholismo en México*. Fundación de Investigaciones Sociales. Vol. 1. p.p. 49-82, 1982

Petkov, V. D., Konstantintova, E. R., Petkov, V. V. and Vaglenova, J. V. *Learning and Memory in Rats Exposed Pre and Postnatally to Alcohol. An Attempt at Pharmacological Control Methods*. *Fund. Exp. Clin. Pharmacological*. Vol. 13. No. 1. p.p. 43-50, 1991.

Pierce, R. D., Goodlet, R. Ch. and West, R. J. *Differential Neuronal Loss Following Early Prenatal Alcohol Exposure*. *Teratology*. Vol. 40. p.p. 113-126, 1989.

Picherot, G. *Vertebral Involvement and Fetal Alcohol Syndrome*. *Pediatric*. Vol. 46. No. 10. p.p. 685-689, 1991.

Plant, M. L. *Maternal Use of Alcohol and Others Drugs During Pregnancy and Birth Abnormalities: Further Results from a Prospective Study*. *Alcohol & Alcoholism*. Vol. 23. No.3. p.p. 229-233, 1988.

Popova, E. N. *Changes in Inetrneural Connections in the Sensory--Motor Cortex of the Offspring of Moderately Alcoholized Female Rats*. *Bivll. Eksp. Biol. Med*. Vol. 111. No. 5. p.p. 548-551, 1991.

Pratt, E. D., Rooprai, K. H., Shaw, K. G. and Thomson, D. A. *The Genesis of Alcoholic Brain Tissue Injury*. *Alcohol & Alcoholism*. Vol. 25. No. 2. p.p. 217-230, 1990.

Programas contra el Alcoholismo. Instituto Mexicano de Psiquiatria. Secretaria de Salud. 1989-1992.

Pullarkat, K. R. *Hypothesis: Prenatal Ethanol--Induced Birth Defects and Retinoic Acid*. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. Vol. 15. No. 3. p.p. 565-567, 1991.

Pytkowicz, A. S. *Summary and Recomendations: Epidemiologic and Human Studies on Alcohol and Pregnancy*. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology*. Vol. 3. p.p. 241-242, 1981.

Pytkowicz, A. S. *Prenatal Alcohol Induced Brain Damage and Long-Term Postnatal Consequences: Introduction to the Symposium*. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. Vol. 14. No. 5. p.p. 648-649, 1990.

Pytkowicz, A. S., Landesman, S., Martin, J. C. and Smith, D. W. *Teratogenic Effects of Alcohol in Humans and Laboratory Animals*. *Science*. Vol.209. No. 18. p.p. 353-361, 1980

Ragland, G. *Alteraciones Electrolíticas en el Paciente Alcohólico*. Clínicas de Medicina de Urgencia de Norteamérica. Aspectos de Urgencia del Alcoholismo. Vol.4. p.p. 877-890, 1990.

Randall, C. L. *Summary and Recommendations: Animal Research on Alcohol and Pregnancy*. Neurobehavioral Toxicology and Teratology. Vol 3. p.p. 237-238, 1981.

Randall, C. L., Eckblad, V. and Anton, R. F. *Perspectives on the Pathophysiology of Fetal Alcohol Syndrome*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 14. No. 6. p.p. 807-812, 1990.

Rementeria, J. L. and Marrero, G. *Drug Addicted Family (Mother, Father and Infant) Some Sociomedical Factors*. Drug Abuse in Pregnancy and Neonatal Effects. p.p. 245-259, 1977.

Renau-Piqueras, J., Gueri, C., Burgal, M. De Paz, P., Saez, R. and Mayordomo, F. *Prenatal Exposure to Ethanol Alters Plasma Membrane Glycoproteins of Astrocytes during Development in Primary Culture as Revealed by Concanavalin A Binding and 5' nucleotidase Activity*. GLIA. Vol. 5. No.1. p.p. 65-74, 1992.

Riley, N. J. and Walker, W. D. *Morphological Alterations in Hippocampus after Long-Term Alcohol Consumption in Mice*. Reprint Series. Medical Research. Vol. 201. p.p. 646-648, 1978.

Riley, E. P. *The Long-Term Behavioral Effects of Prenatal Exposure in Rats*. Alcoholism. Clinical and Experimental Research. Vol. 14. No. 5. p.p. 670-673, 1990.

Riley, E. P., Jochry, E. A. and Shapiro, N. R. *Lack of Response to Alcohol*. Psychofarmacology. Vol. 62. p.p. 47-52, 1979.

Riege, W. H., Halloway, A. J. and Kaplan, W. D. *Specific Memory Deficits Associated with Prolonged Alcohol Abuse*. Alcoholism, Clinical and Experimental Research. Vol. 5. No. 3. p.p. 378-384, 1981.

Rios, E. E. *Aspectos Metodológicos en la Investigación Epidemiológica del Alcoholismo*. El Alcoholismo en México. Fundación de Investigaciones Sociales. Vol. II. p.p. 105-121, 1983.

Robins, L. N. and Smith, E. M. *Longitudinal Studies of Alcohol and Drug Problems Sex Differences*. Research Advances in Alcohol and Drug Problems. p.p. 203-232, 1980

Rostand, A., Kaminski, M., Lelong, N., Dehaene, P., Defestret, I. and Klein-Bertrand, C. *Alcohol Use in Pregnancy, Craniofacial Features, and Fetal Growth*. *Epidemiol. Community Health*. Vol. 44. No. 4. p.p. 302-306, 1990

Russell, M. PhD. and Skinner, B. J. *Early Measures of Maternal Alcohol Misuse as Predictors of Adverse Pregnancy Outcomes*. *Alcoholism :Clinical and Experimental Research*. Vol. 12. No. 6. p.p. 824-830, 1988.

Russell, M. PhD., Czarnecki, D. M., Cowan, R., McPherson, E. and Mudar, P. J. *Measures of Maternal Alcohol Use as Predictors of Development in Early Childhood*. *Alcoholism :Clinical and Experimental Research*. Vol. 15. No. 6. p.p. 991-1000, 1991.

Samson, H. H. PhD., and Díaz, J. PhD. *Altered Development of Brain by Neonatal Ethanol Exposure: Zinc Levels During and After Exposure*. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. Vol. 5. No. 4. p.p. 563-568, 1981.

Savage, D. D., Montano, Y. C., Paxton, L. L. and Kasarkis, J. E. *Prenatal Ethanol Exposure Decreases Hypocampal Mossy Fiber Zinc in 45 Day Old Rats*. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. Vol. 13. No. 4. p.p 588-593, 1989.

Savage, D. D., Montano, Y. C., Otero, M. A. and Paxton, L. L. *Prenatal Ethanol Exposure Decreases Hypocampal NMDA-Sensitive [3H] Glutamate Binding Site Density in 45 Day Old Rats*. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. Vol. 8. No. 3. p.p. 193-201, 1991.

Schambra, U. B., Louder, J. M., Petrusz, P. and Sullk, K. K. *Development of Neurotransmitter Systems in the Mouse Embryo Following Acute Ethanol Exposure A Histological and Immunocytochemical Study*. Int. J. Dev Neuroscience. Vol. 8. No. 5. p.p. 507-522. 1990.

Schechter, D. M. *Stimulus Properties of Ethanol and Depressant Drugs*. Dep. of Pharmacology and Psychopharmacology. p.p. 103-117, 1975.

Schenker, S., Becker, C. H., Randall, C. L., Phillips, K. D., Baskin, S. G. and Henderson, I. G. *Fetal Alcohol Syndrome. Current Status Pathogenesis*. Alcoholism: Clinical Experimental Research. Vol. 14. No. 5. p.p. 635-643. 1990.

Schwetz, A. B., Smith, A. F. and Staples, E. R. *Teratogenic Potencial of Ethanol in Mice, Rats and Rabbits*. Reprinted from Teratology. Vol. 18. No. 3. p.p. 385-392. 1978.

Serena, J. A. C. *Daño Fetal en el Embarazo de la Mujer Alcoholicas*. El Alcoholismo en México. Fundación de Investigaciones Sociales. Vol. I. p.p. 161-162. 1982.

Secretaría de Comercio y Fomento Industrial. *Norma oficial mexicana. NOM-1'-12-1986. NOM-1'-2-1983*.

Secretary of Health and Human Services. *Alcohol Effects on the Human Brain*. Neuroscience. p.p. 85-105, 1990

Seilhamer, P., Jacob, T. and Dum, N.J. *The Impact of Alcohol Consumpt on Parent Child*. Study Alcohol. 1993.

Seyoum, G. G. and Persaud, T. V. *Can Methionine and Zinc Prevent the Embryopatic Effects of Alcohol*. Med. Hypothesis Vol. 34. No. 2. p.p.53-156. 1991.

Shanon, P. C., Peterson, R. C. and Tuell, D. M. *Alcohol Tobacco and other Drugs May Harm the Unborn*. U. S. Department of the Health and Human Services. Public Health Service. p.p. 1-19. 1990.

Sherlock, S. *Alcoholic Hepatitis*. Alcohol & Alcoholism Vol. 25, Nos. 2-3, p.p. 189-196, 1990.

Shoemaker, J. W. *The Neurotoxicity of Alcohols*. Neurobehavioral Toxicology and Teratology. Vol. 3, p.p. 431-436, 1981.

Siebert, J. R., Astley, S. J. and Clarren, S. K. *Holoprosencephaly in a Fetal Macaque following Weekly Exposure to Ethanol*. Teratology. Vol. 144, No. 1, p.p. 29-36, 1991.

Smart, R.G. and Mann, R.E. *Alcohol and the Epidemiology of Liver Disease*. Alcohol Health Research. Vol. 16, Nº. 3, p.p. 217-221, 1992.

Smith, D. W. *Fetal Alcohol Syndrome and Fetal Alcohol Effects*. Neurobehavioral Toxicology and Teratology. Vol. 3, p.p. 127, 1981.

Smith, I. E. and Coles, C. D. *Multilevel Intervention for Prevention of Fetal Alcohol Syndrome and Effects of Prenatal Alcohol Exposure*. Recent Dev. Alcohol. Vol. 9, p.p. 165-180, 1991.

Smith, K. J. and Eckart, M. J. *The Effect of Prenatal Alcohol on the Central Nervous System*. Recent Dev. Alcohol. Vol. 9, p.p. 151-164, 1991.

Sokol, R. J., Miller, S. J. and Reed, G. *Alcohol Abuse During Pregnancy. An Epidemiological Study*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 4, p.p. 135-145, 1980.

Sokol, R. J. and Clarren, K. S. *Guidelines for Use of Terminology Describing the Impact of Prenatal Alcohol on the Offspring*. Alcoholism Clinical and Experimental Research. Vol. 13, No. 4, p.p. 597-598, 1989.

Sprot, M. V. *Alcoholism and Learning*.

Streissguth, A. P. *Moderate Prenatal Alcohol Exposure: Effects on Child IQ and Learning Problems at Age 7 ½ Years*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 14 No. 5, p.p. 662-669, 1990.

Streissguth, A. P., Aase, J. M., Clarren, S. K., Randels, S. P., La Rue, R. A. and Smith, D. F. *Fetal Alcohol Syndrome in Adolescents and Adults*. JAMA. Vol. 265. No. 15. p.p. 1961-1967, 1991.

Streissguth, A. P., Randels, S. P. and Smith, D. F. *A Test--Retest Study of Intelligence in Patients with Fetal Alcohol Syndrome Implications for Care*. J. Am. Acad. Child and Adolesc Psychiatry Vol. 30. No. 4. p.p. 584-587, 1991.

Streissguth, A. P., Barr, H. M. and Sampson, P. D. *Moderate Prenatal Alcohol Exposure Effects on Child IQ and Learning Problems at Age 7 ½ Years Alcoholics*. Clinical and Experimental Research. Vol. 14. No. 5. p.p. 662-669, 1990.

Sulik, K. K., Lauder, M. J. and Dehart, B. D. *Brain Malformations in Prenatal Mice Following Acute Maternal Ethanol Administration*. Int. J. Devl. Neuroscience. Vol. 12. No.3. p.p. 203-214, 1984.

Tarter, R. E. *Brain Damage in Chronical Alcoholics. A Review of the Psychological Evidence*. Dis. Nerv. Syst. Vol. 36. p.p. 185-187, 1975.

Terroba, G. G., Saltijero, M. M. and del Corral, R. *El Consumo de Alcohol y su Relación con la Conducta Suicida*. Salud Mental. Vol. 10. No. 4. p.p. 92-97. 1987.

Tewari, S., Diano, M., Bera, R., Nguten, Q. and Parek, H. *Alterations in Brain Polyribosomal RNA Translation and Lymphocyte Proliferation Prenatal Ethanol--Exposed Rats*. Alcoholism Clinical and Experimental Research. Vol. 16. No. 3. p.p. 436-442, 1992.

Thomson, A.D.: Ryle, P.R. and Shaw, G.K. *Ethanol, Thiamine and Brain Damage*. Alcohol & Alcoholism. Vol. 18. Nº. 1. p.p. 27-43. 1983.

Tobakoff, B., Hoffman, L. P. and Ritzman, F. R. *Integrated Neuronal Models for Development of Alcohol Tolerance and Dependence*. p.p. 97, 1977.

Tobakoff, B., Anderson, R. A. and Ritzman, F. R. *Ethanol and Acetaldehyde Metabolism During Ethanol Consumption In: Icohol and Aldehyde Metabolizing System*. Vol. 3. p.p. 555-565. 1977.

Tombaugh, T. N. *Chronic Alcohol Maintenance. Consumatory Behavior and Learning in the Rat*. A. P. A. p.p. 15-25. 1980.

Tuma, D.J., Smith, L.S. and Sorrell, M.K. *Aldehyde Microtubules*. Annals of the New York Academy of Sciences. Vol. 625. p.p. 786-792. 1991.

Uzbekov, M. G. and Karpachevskaja, I. K. *Activity of Zn ,Cu Containing Superoxide Dismutase in the Brain Tissue of Rats with Fetal Alcohol Syndrome*. .Bivll Eksp Biol. Med. Mg. Vol. 111 No. 4. p.p. 354-354, 1991.

Vavrousek--Jakuba, E. M., Baker, R. A. and Shoemaker, W. J. *Effect of Ethanol on Maternal and Offspring Characteristics: Comparison of Three Liquid Diet Formulations Fed during Gestation*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 15. No. 1. p.p. 129-135, 1991.

Velasco, F.R. *Salud mental. Enfermedades mentales y Alcoholismo*. ANUIES. p.p 43-94. 1980.

Vogel, S. M. *Alcoholism and Learning. Psychopharmacology of Alcohol*. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. p.p. 485-504. 1987.

Vogel, S.M. *Alcohol y Familia. Avances y Perspectivas*. Instituto Mexicano de Psiquiatria

Volk, B. *Neurohistological and Neurobiological Aspects of Fetal Alcohol Syndrome in the Rat*. Neurobehavioral Teratology. p.p. 163.188. 1984.

Volk, B. *Impaired Maturation of Purkinje Cells in the Fetal Alcohol Syndrome of the Rat*. Acta Neuropathologic. p.p. 19-29. 1981.

Wallace, P. *Prevalence of Fetal Alcohol Syndrome Largely Unknown*. Iowa Med. Vol. 81. No. 9. p.p. 381, 1991.

Walker, W. D. PhD., Hunter, E. B. PhD. and Wickliffe, A. C. *Neuroanatomical and Functional Deficits Subsequent to Chronic Ethanol Administration in Animals*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 5. No. 2. p.p. 267-278, 1981.

Ward, G. R. and Wainwright, P. E. *Effects of Prenatal Stress and Ethanol on Cerebellar Fiber Tract Maturation in B6D2F2 Mice: An Image Analysis Study*. Neurotoxicology. Vol. 12. No. 4. p.p. 665-676, 1991.

Webster, S. W., Walsh, D. A., Lipson, H. A. and Mc. Ewen, E. S. *Teratogenesis After Acute Alcohol Exposure in Inbred and Outbred Mice*. Neurobehavioral Toxicology. Vol. 2. p.p. 227-234, 1980.

Wechsler, H. and Faddo, M. *Sex Differences in Adolescent Alcohol and Drug Use: A Disappearing Phenomenon*. Journal of Studies on Alcohol. Vol 37. No. 9. p.p. 1291-1301, 1976.

Weiberg, J. and Petersen, D. T. *Effects of Prenatal Exposure on Glucocorticoid Receptors in Rat Hippocampus*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 15. No. 4. p.p. 711-716, 1991.

Weiberg, J. and Jerrells, T. R. *Suppression of Immune Responsiveness Sex Differences in Prenatal Ethanol Effects*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 15. No. 3. p.p. 525-531, 1991.

Weight, F. F., Jovinger, M. D., White, G. and Peoples, W. R. *Alcohol and Anesthetic Actions on Excitatory Amino Acid Activated Ion Channels*. Annals of the New York Academy of Sciences. Vol. 625. p.p. 97-107 1991.

Weinberg, J. PhD. *Hyperresponsiveness to Stress Differential Effects of Prenatal Ethanol on Male and Females*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 12. No. 5. p.p. 647-650, 1988.

Wenger, R. J., Berlin, B. and Woods, C. S. *Learned Tolerance to the Behaviorally Disruptive Effects of Ethanol*. Behavioral and Neural Biology. Vol. 28. p.p. 418-430, 1980.

West, J. R., Hodges, C. A. and Black, A. C. *Prenatal Exposure to Ethanol Alters the Organization of Hippocampal Mossy Fibers in Rats*. Science. Vol. 211. p.p. 957-959, 1982.

West, J. R. *New Approaches to Research on the Long-Term Consequences of Prenatal Exposure to Alcohol*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 14. No. 5. p.p. 684-689, 1990.

West, J. R., Maxwell, S. D., Noble, P. E. and Solomon, H. D. *Alcoholism*. Annals of Internal Medicine. Vol. 100. No. 3. p.p. 405-412, 1984.

West, J. R. and Goodlett, C. R. *Teratogenic Effects of Alcohol on Brain Development*. Ann. Med. Vol. 22. No. 5. p.p 319-325, 1990.

West, B. L., Goodlett, C. R., Bonthius, D. J., Hamre, K. M. and Marcusen, B. L. *Cell Population Depletion Associated with Fetal Alcohol Brain Damage Mechanisms of BAC--Dependent Cell Loss*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 14. No. 6. p.p 813-818, 1990.

West, J. R., Goodlett, C. R. and Brandt, J. T. *New Approaches to Research on the Long-Term Consequences of Prenatal Exposure to Alcohol*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 14. No. 5. p.p. 684-689, 1990.

Wigal, S. B., Amsel, A. and Wilcox, R. E. *Fetal Ethanol Exposure Diminishes Hippocampal Beta-adrenergic Receptor Density while Spiking Muscarinic Receptors during Development*. Brain Res. Dev. Vol. 55. No. 2. p.p. 161-169, 1990.

Witt, D. E. *Neuroanatomical Consequences of Thiamine Deficiency: A Comparative Analysis*. Alcohol & Alcoholism. Vol. 20. No. 2. p.p. 201-221, 1985.

Wren, K. D. y Slovics, C. *Complicaciones Neurológicas del Alcoholismo*. Clínica de Medicina de Urgencia de Norteamérica. Aspectos de Urgencia del Alcoholismo. Vol. 4. p.p. 961. 1990.

Worobec, G. T., Turner, M. W., Farrell, J. O. T., Cutter, S. H., Bayog, D. R and Tsuang, T. M. *Alcohol Use by Alcoholics with and without a History of Parental*

Alcoholism. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 14. No. 6. p.p. 887-892, 1990.

Yanai, J. *Neurobehavioral Teratology*: p.p. 163-187, 1984.

Zagorul Ko, A. K., Fisik, E. E. and Tikus, E. N. *Pulmonary Surfactant System of Newborn Rats in Alcoholic Intoxication of Pregnant Rats*. Bivll Eksp. Biol. Med. Vol. 110 No. 8. p.p. 142-144, 1990.