

JOSE VAQUERA ORTE
CATEDRATICO DE BIOLOGIA CELULAR
(FACULTAD DE BIOLOGIA)

EL ALCOHOLISMO COMO PROBLEMA DE SALUD

LECCION INAUGURAL
DEL CURSO ACADEMICO
1994-95



UNIVERSIDAD DE LEON
1994

UNIVERSIDAD DE LEON



7907339156

i 18531349
619494128

BIBLIOTECA ULE
VACIADO DIALNET
NO EXPURGABLE

JOSÉ VAQUERA ORTE
CATEDRÁTICO DE BIOLOGÍA CELULAR
(FACULTAD DE BIOLOGÍA)

EL ALCOHOLISMO COMO PROBLEMA DE SALUD

LECCIÓN INAUGURAL
DEL CURSO ACADÉMICO
1994-1995



UNIVERSIDAD DE LEÓN
1994



UNIVERSIDAD DE LEON
Secretariado de Publicaciones
© José Vaquera Orte
I.S.B.N.: 84-7719-440-8
Dp. L.: LE-884-1994
Imprime: Servicio de Imprenta
Universidad de León
León - España

*Magnífico y Excmo. Sr. Rector de la Universidad de León
Excmas. e Ilmas. Autoridades
Miembros de la comunidad universitaria
Señoras y señores:*

INDICE

1.- INTRODUCCION.	9
1.1.- Historia del alcohol.	9
1.2.- El término alcoholismo.	16
1.3.- Problemas del consumo de etanol.	17
2.- LESIONES ORGANICAS PRODUCIDAS POR EL ETANOL	20
2.1.- Etanol y sistema nervioso central.	21
2.1.1.- Intoxicación alcohólica aguda.	24
2.1.1.1.- La embriaguez.	25
2.1.1.2.- La intoxicación patológica.	25
2.1.1.3.- Las lagunas o amnesias alcohólicas	26
2.1.2.- Síndrome de abstinencia alcohólico.	26
2.1.2.1.- Temblor alcohólico.	26
2.1.2.2.- Alucinaciones.	27
2.1.2.3.- Convulsiones.	28
2.1.2.4.- Delirium tremens.	28
2.1.3.- Enfermedades nutricionales asociadas al alcoholismo.	29
2.1.3.1.- Síndrome de Wernicke-Korsakoff.	29
2.1.3.2.- Neuropatía óptica.	31
2.1.3.3.- Degeneración cerebelosa alcohólica.	31
2.1.3.4.- Polineuropatía alcohólica.	32
2.1.4.- Enfermedades de patogénia desconocida posiblemente relacionadas con el etanol.	32
2.1.4.1.- Enfermedad de Marchiafava-Bignami.	32
2.1.4.2.- Demencia alcohólica.	33
2.1.5.- Síndrome alcohólico fetal.	34
2.1.5.1.- Frecuencia del Síndrome alcohólico fetal. .	37
2.1.5.2.- Teratogenicidad del etanol, acetaldehido y otros factores.	38
3.- CONCLUSIONES.	40
4.- REFERENCIAS.	43

-1.- INTRODUCCION

Pocos temas tan de actualidad, al margen de los numerosos focos de conflictos bélicos, reuniones al más alto nivel de los políticos de la Unión Europea etc., como la incidencia del alcohol en nuestra vida diaria. Hace pocas fechas que un periódico recordaba que más del ochenta por ciento de la población española consume algún tipo de bebida alcohólica de manera regular, y que el ochenta por ciento de los estudiantes de BUP gasta en alcohol más del noventa por ciento de su paga semanal. Esta perenne actualidad del alcohol y su incidencia en la salud fue lo que me movió en su momento a abordar un problema grave, que por cotidiano no parece, la verdad, preocuparnos demasiado. No se presta por parte de los ciudadanos ni por las autoridades sanitarias la debida atención a esta enfermedad, dadas las implicaciones que, como veremos, tiene sobre la salud de la población.

Permitaseme, antes de entrar en temas de incidencia sanitaria, bosquejar un breve panorama de lo que el alcohol ha venido significando en nuestra cultura occidental.

1.1- HISTORIA DEL ALCOHOL.

La palabra alcohol (spiritus, alkohol, Brannt-wein) viene del árabe al-kuhul (-el colirio), y significa etimológicamente, lo bueno, la esencia de una cosa.

El consumo de sustancias estimulantes por el hombre se remonta a la prehistoria y se ha demostrado que el hombre de Cromagnon disponía de bebidas alcohólicas. El consumo de etanol en forma de bebidas alcohólicas ha sido, por tanto, una constante a lo largo de la historia de la humanidad.

Desde los orígenes de la humanidad, los primeros hombres habían observado que los jugos de frutas azucaradas expuestos al aire durante algún tiempo se convertían en una bebida con propiedades especiales. Estos jugos especiales que seguramente se utilizaron con fines místicos y sagrados, estaban vedados a las mujeres y tenían tres funciones fundamentales: alimenticia, sedante y religiosa.

Durante miles de años la única fuente de obtención de bebidas alcohólicas fue la fermentación de los azúcares procedentes de jugos vegetales, que no alcanzaban más de 12° a 13° de alcohol. Según los documentos encontrados, el primer zumo de frutas fermentado fue el vino de dátiles que era muy popular. Jenofonte lo describió como "una bebida agradable que provoca dolor de cabeza".

En estas comunidades primitivas el proceso de transformación de los jugos en bebidas especiales se creía era debido a intervenciones sobrenaturales. Las personas que eran capaces de ingerir una elevada cantidad de bebida eran admirados por todos.

Horton (1950) dice que los hombres primitivos recurrían al alcohol para luchar contra la angustia que le producía su precaria situación en el seno de una naturaleza desconocida y peligrosa. Sin embargo, parece ser que según otros autores, las sociedades primitivas se entregaban a orgías dionisiacas de raíz religiosa, o al menos ritual, con la finalidad fundamental de conseguir placer. Se trataba de celebrar algo y no de neutralizar algo. Se excluía de estas fiestas a las mujeres y a los niños, pero cuando se incluía a un joven implicaba el reconocimiento de su iniciación viril. La bebida alcohólica aparece en estos ritos como una fuente de potencia y virilidad más que como un antídoto del miedo y la angustia.

En la etapa neolítica los hombres aprendieron a fabricar cerveza, ingiriendo bebidas embriagantes relacionadas con ciertos ritos de fecundidad.

El origen del vino es muy dudoso. La Biblia concede tal honor a Noé: "Después Dios bendijo a Noé ... Y Noé que era labrador, comenzó a labrar la tierra, y plantó una viña. Y bebiendo de su vino, quedó embriagado...(Génesis 9:1, 20-21).

Charles Torvey sustenta una fábula: a Jam-Sheed, el fundador de Persépolis, le gustaban las uvas con exceso y las conservaba en enormes tinajas para poder comerlas fuera de temporada. Algunas se aplastaban y al fermentarse el zumo tenía un sabor tan distinto al de la uva que escribió en la tinaja la palabra "veneno" y la apartó para tirarla. Una de sus doncellas, cansada de vivir, bebió el veneno con el propósito de suicidarse. El resultado no fue exactamente el esperado y, cuando volvió en sí, bebió un poco más, y continuó bebiendo hasta que no quedó nada. Más tarde confesó su delito. Así fue como se descubrió el vino, conocido en Persia con el sobrenombre de "el veneno delicioso"(2).

La Biblia, sobre todo el Antiguo Testamento alude 500 veces al vino, ya sea para elogiarlo o para ponernos en guardia contra su efecto.

En el Nuevo Testamento se narra el primer milagro de Jesucristo, en Caná donde se produjo la conversión de unas ánforas de agua en vino. Durante la Última Cena, Jesucristo consagró el vino en la primera Eucaristía.

En el cuarto milenio antes de Cristo, los sumerios ya concían las bebidas alcohólicas y, quizás en la misma época ya se usaba el vino en China.

La importancia de estas bebidas, concretamente la cerveza, era tal en Mesopotamia que el 40% de la producción de cereal se destinaba a la fabricación de la misma. Las amas de casa eran las que se encargaban de la fabricación de panes malteados de cebada que luego dejaban fermentar tres o cuatro días en agua para obtener la cerveza.

El código de Hammurabi (Babilonia, siglo XVIII antes de Cristo) que se considera como el primer código legislativo de la humanidad, incluye disposiciones sobre las prohibiciones de consumir bebidas alcohólicas, concretamente la cerveza. Una de las más significativas es el artículo 108, destinado a evitar los fraudes en las fabricación de la cerveza, que dice textualmente: "En caso de que una tabernera haya reducido la cantidad de cerveza en relación a la cantidad de cebada, se procederá a condenarla y se la arrojará al agua". Igual de severas eran las penas para la sacerdotisas que tomaran cerveza fuera del templo: "Cuando una sacerdotisa entre en una taberna a beber, será quemada".

En el imperio egipcio las bebidas alcohólicas cobran nueva vida. La cerveza se convierte en bebida oficial y se la considera un don divino. El dios Osiris es el patrono de los cerveceros, y los faraones sus protectores en la Tierra. Se funda la primera industria cervecera en la ciudad de Peluso (hoy Port Said), en el Delta del Nilo, 2500 años antes de Cristo. Pero los vinos del norte de Africa tenían poco éxito: Marcial prefería el vinagre y Estrabón afirmaba que el vino de Libia tenía buen sabor si se mezclaba con agua de mar.

Si creemos a Homero en la *Iliada* y la *Odisea* podemos tener certeza de que los griegos conocían el arte de cultivar la viña: practicaban la viticultura como arte y los primeros ensayos detallados sobre dicha materia los escribió Teofrasto de Ereso, discípulo de Aristóteles (hacia el 372-286 a.C.). Por desgracia se ha perdido un tratado anterior escrito por Demócrito de Abdera.

La incorporación del dios Diónisos, procedente de Asia Occidental, al antiguo mundo griego, fue acompañado de la exigencia de practicar su veneración mediante la entrega periódica al éxtasis de la embriaguez. Los ciudadanos que trataban de no cumplir con este precepto, al igual que los que lo profanaban, recibían severos castigos en nombre del dios ofendido.

Se cree que durante el primer milenio antes de Cristo la civilización de la vid fue introducida por los fenicios junto con la del olivo en el oriente mediterráneo, y que desde allí progresó hacia Italia y la Península Ibérica.

El vino, se adueña del Mediterráneo a partir de los primeros siglos de nuestra era. La expansión del cristianismo se produjo a la vez que la extensión hacia el norte del cultivo de la viña.

Los bárbaros creían que el vino ablandaba la mente y el carácter de los guerreros, y por ello bebían una gran cantidad de cerveza. Los emperadores romanos, entre ellos Julio César, consideraban la cerveza una poción mágica que daba valor a los guerreros del norte.

Arminio, héroe germano, derrotó con la ayuda de esta bebida a Quintilio Varo, pero era tal la cantidad de cerveza que ingería que acabó matándolo a los 37 años.

Las primeras referencias sobre el vino en España se encuentran en el Alfoz de Lara (Burgos), donde hay unas bellas

representaciones visigóticas de racimos de uvas esculpidos en el friso de Quintanilla de las Viñas. Cerca de este lugar, en el monasterio de Arlanza, existen unos frisos de los siglos IX y X que reflejan escenas de vendimia y que permiten conocer las técnicas empleadas en aquella época (3).

En el siglo VII, Mahoma había prohibido a sus discípulos el consumo de sustancias que pudieran dañar la pureza del alma y, particularmente el vino, cuyos estragos había comprobado él mismo en Medina. Las leyes de Corán prohíben a los musulmanes el consumo de cualquier bebida alcohólica. Por eso, las gigantescas conquistas árabes que desde la muerte del profeta se extendieron tanto al este como al oeste, erradicaron totalmente el uso de estas bebidas durante siglos. Sin embargo, en tiempos del emir Mohamed I se difundió entre los musulines españoles la teoría de que ellos, por estar en la frontera del Imperio Islámico, en permanente lucha con los infieles (cristianos), estaban autorizados a beber vino que los fortaleciera y robusteciera para la lucha, pese a la prohibición del Corán (4). Los médicos hispanos Avicena, Averroes y Maimonides incluían en sus recetas médicas el uso moderado de la bebida, como fármaco y coadyuvante versátil en algunos episodios patológicos y remedio preventivo de enfermedades.

A mediados del siglo XI ya se habla de la fabricación de alcohol por destilación. El Códice del Maestro de Salerno (siglo XII) contiene la descripción más antigua de la fabricación de alcohol (aqua ardens) a base de vino. De todas formas, gracias a la Escuela de Salerno y más tarde a Ramón Llull y Arnau de Vilanova, el "aqua ardens" empezó a conocerse en Europa a partir del siglo XIII.

Los indios de América habían descubierto ya antes de la llegada de Colón el medio de fabricar bebidas alcohólicas y conocían y utilizaban el poder terrorífico de la embriaguez sagrada. El método artesanal más primitivo de fabricación de cerveza pertenece al imperio Inca. La cerveza se utiliza con fines meramente religiosos, culto al dios del maíz, y no comerciales. Sobre el año 700 antes de Cristo, cinco mil muchachas vírgenes trabajaban en la ciudad de Cuzco a las ordenes del emperador Sapa-Inca, masticando con su saliva la pasta de maíz que luego fermentaba y daba lugar a la cerveza. Curiosamente, de este

tiempo son también las primeras medidas de control de calidad de la fabricación, ya que, como medida higiénica sólo podían masticar el cereal muchachas que fueran vírgenes.

La necesidad de embriagarse en un lugar y fechas determinadas, como veneración a la divinidad, era una prescripción de los ritos religiosos aztecas. La misma población azteca castigaba con la pena de muerte a los sujetos, que se embriagaban en público, por entender que incurrían en un sacrilegio.

Los vinos se estimaban tanto en esta época que cuando Magallanes inició su vuelta al mundo en 1519 gastó más dinero en vino de Jerez que en armamento (1).

Por esta época Vesalio observó ya la alta incidencia de cirrosis hepática en las personas que ingerían grandes cantidades de alcohol.

Carlos I se trajo de Alemania decenas de nobles flamencos y uno de ellos, Enrique Vander Duysen, fue quien fabricó en un monasterio las primeras cervezas para el rey. Al principio sólo la consumían nobles y cortesanos, pero después su uso se fue generalizando.

Durante la guerra de los Treinta Años (1618-1648), se decía que el alcohol era una fuente de cólera y día tras día se produjeron verdaderas matanzas bajo la influencia de un "aqua ardens" de destilación barata.

Desde el punto de vista económico de esta época, el comercio de vinos experimentó un florecimiento considerable. Al parecer, desde los tiempos de Richelieu, el Estado francés también encontró rentabilidad a esta actividad, estableciendo sobre ella todo tipo de tasas e impuestos. En 1625, el rey de Francia crea un cuerpo de "visitadores y controladores de la cerveza", un organismo que era poco científico, ya que para comprobar si la cerveza era buena y podía consumirse vertían cerveza sobre su taburete antes de sentarse. Si al cabo de una hora, al intentar levantarse, el calzón quedaba pegado al asiento, era buena y podía consumirse.

Realmente, hasta finales del siglo XVIII y principio de la Revolución Industrial del XIX no se produce la variación radical de las estructuras de consumo. El vino, cuya producción aumenta, ya no es patrimonio exclusivo de los ricos y un incipiente proletariado tendrá acceso al mismo de forma masiva. A su vez en los países latinos se da una gran contradicción: se declara al vino bebida higiénica, cuyo secreto de conservación acaba de descubrir Louis Pasteur con la esterilización, mientras

que se denuncian las bebidas alcohólicas como las únicas capaces de perjudicar al individuo por generar adicción y engendrar el alcoholismo.

En el XVIII, el suizo Saussure determina la composición exacta del etanol (5).

Addison en 1836, da la primera prueba de la existencia de una correlación entre la degeneración grasa del hígado y el consumo abusivo de alcohol.

En 1857, Pasteur demuestra que es un microorganismo y no la intervención divina, la que pone en marcha el proceso de fermentación. A partir de este descubrimiento comienzan los procesos de destilación industrial con los que se pueden conseguir hasta más de 45° de alcohol.

A finales del siglo XIX, el químico alemán E. Buchner descubre los mecanismos de la fermentación alcohólica de la glucosa que se puede hacer con extractos de levadura y a partir de entonces se distingue entre bebidas fermentadas (vino, cerveza, sidra) y bebidas destiladas (aguardientes de vino, sidra, fruta, grano, el ron y los licores).

En 1939 el patólogo vienés Rokitanski describió la degeneración grasa del hígado, como un estado precursor de la cirrosis alcohólica.

Como colofón a lo anteriormente citado hemos de hacer notar que en las letras universales, ha habido innumerables alusiones al consumo de alcohol y como muestra citaremos algunas en las que curiosamente incluso se hace mención a los vinos de Castilla y León:

--En los Proverbios se dice: Dad licor fermentado a quien perece, y vino a los de amargado espíritu. Beba y olvide su miseria, y de sus trabajos no se acuerde más.

--Seneca: El vino lava nuestras inquietudes, enjuga el alma hasta el fondo y, entre otras virtudes, asegura la curación de la tristeza.

--Juan Ruiz, Arcipreste de Hita en el Libro del Buen Amor: Pone en boca de la Trotaconventos su preferencia por el vino de Toro ("...donde hay vino de Toro, no beben de baladí...").

--Fernando de Rojas en la Celestina: Cita los vinos de Toro y Madrigal.

--Miguel de Cervantes en el Licenciado Vidriera: Da una lista extensa de los buenos vinos, entre los que figuran los de

Madrigal, Coca y Alaejos y en el Celoso Extremeño dice: "El vino que se bebe con medida, jamás hace daño".

--Mateo Alemán, en Guzmán de Alfarache: Se refiere a los vinos de Coca.

--Quevedo y los vinos de Alaejos (Valladolid): Calienta más una bota santa de Alaejos que todos los tapices del rey de Francia y en el Baile de los Nadadores cita los vinos de Toro por estar entre los mejores.

--Kant, en Los Principios Metafísicos de la Moral: ¿Puede permitirse, en atención al vino, un uso vecino de la embriaguez?.

--Antonio Machado en Soledades: Yo sigo los áureos consejos del vino, que el vino es a veces escala de sueños.

--Pío Baroja en Canciones de Suburbio: ¡ viva el buen vino, que es el gran camarada para el camino!.

El vino según Bravo Abad y Bravo Plasencia (1993) es una solución hidroalcohólica ácida, y una dispersión coloidal acuosa, de más de 300 sustancias en estado líquido, sólido y gaseoso, de las cuales un centenar son volátiles y olorosas.

El componente más importante del vino es el etanol.

En esta exposición se usan indistintamente y como sinónimos las palabras alcohol y etanol.

1.2.-EL TERMINO ALCOHOLISMO

El termino alcoholismo fue creado por el médico sueco Magnus Huss en 1849 al observar que numerosas afecciones gastroenterológicas, neurológicas, psiquiátricas y cardiológicas aparecían como resultado de la ingestión abusiva de aguardiente de un alto grado alcohólico.

El alcoholismo se ha definido como una enfermedad crónica y un trastorno de la conducta que se caracteriza por el consumo abusivo de etanol por encima de las costumbres sociales y que repercute negativamente en la salud del individuo y en sus relaciones sociofamiliares y laborales (7).

El alcoholismo es probablemente la primera toxicomanía del mundo Occidental.

El alcohol produce un trastorno policausal y polidimensional que hace que aparezca un modelo de comportamiento cuyo rasgo fundamental es, en etapas sucesivas, dar una absoluta prioridad al uso de bebidas alcohólicas.

El alcoholismo y sus complicaciones son la tercera causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares y neoplásicas.

El alcoholismo crónico constituye uno de los problemas médicos más graves y de mayores repercusiones económicas y sociales en las civilizaciones occidentales (8).

En realidad el alcoholismo conlleva también disminución de la capacidad sexual y ya el propio Shakespeare decía: "...beber excita el deseo, pero anula la acción..."

1.3.-PROBLEMAS DEL CONSUMO DE ETANOL

La producción mundial de bebidas alcohólicas entre 1960 y 1980 duplicó la producción de vino, multiplicó por cinco la de cerveza y por cuatro la de licores (9).

El abuso de bebidas alcohólicas crea una gran cantidad de problemas en la sociedad moderna. Estos problemas se dividen en tres grandes grupos: Psicológicos, médicos y sociológicos.

La Psicología trata de resolver la pregunta: ¿por qué un individuo bebe en exceso, conociendo en la mayoría de los casos que esa actitud le perjudica físicamente, además de causar un daño irreparable a su familia?.

La medicina abarca el estudio de todos los aspectos de la enfermedad por abuso del alcohol.

La sociología pone de manifiesto y estudia los daños que el abuso del alcohol representa para la familias, el trabajo y la sociedad (10).

Los estragos producidos por el alcohol son importantísimos: disminución de la producción, aumento de los accidentes y crímenes, aumento de las enfermedades físicas y mentales, así como problemas familiares que llevan en muchos casos a la disolución de las familias (11).

El consumo crónico de etanol se asocia a una gran variedad de procesos inflamatorios y/o degenerativos que afectan a la práctica totalidad de los órganos, aparatos y sistemas del cuerpo humano, entre los que merecen destacarse el hígado, sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP) (8).

Históricamente el vino y las bebidas alcohólicas se han considerado en España como un alimento y, por tanto, se le ha dado poca importancia a su consumo tanto desde el punto de vista sanitario como de la población.

En nuestro país hay más de tres millones de alcohólicos, con un incremento anual de doscientos mil, de los que fallecen más de nueve mil cada año por causas relacionadas con el alcohol.

El 10% de los alcohólicos padece cirrosis hepática que es la quinta causa de muerte en el mundo con más de 300.000 personas por año (12).

Una reciente estimación de Harwood y col.(1984), sugiere que más de 200.000 americanos mueren cada año por causas directamente relacionadas con el etanol, más de 30.000 se deben a la cirrosis. El coste financiero de la morbilidad y mortalidad relacionadas con el etanol es enorme. McDonnell y Maynard (1985) estiman que los efectos del etanol cuestan 1.6 billones de libras/año en el Reino Unido, el equivalente al coste de 30.000 nuevas casas o 160 nuevos hospitales.

Según Casanova-Todoli (1993), España ocupa el sexto lugar de la Unión Europea en el consumo de vino por habitante y año, superando los 37 litros según se indica en la siguiente tabla:

PAIS	litros/año/habitante (1990)
Francia	73
Italia	71
Luxemburgo	58
Portugal	50
Suiza	48
España	37
Austria	35

En la antigua Alemania Occidental, el consumo de alcohol puro por persona y año superó en 1980 los 12 litros. Esto supone un gasto de 490 marcos (25.000 Pts.de 1980) por habitante y año o 30.000 millones de marcos (1 billón 500.000 millones de Pts. de 1980) para el conjunto del país, más del doble del presupuesto del Ministerio de Sanidad (13).

Más del 80% de la población española consume algún tipo de alcohol de manera regular: Así, el 80% de los estudiantes de BUP gastan más del 90% de su paga semanal en alcohol. Por sexos, el índice de varones alcohólicos en la población urbana es del 29%, mientras que el de mujeres es del 5.4%, y el de la población rural es del 32% en varones y del 7.1% en las mujeres (12).

En 1983 España produjo 2.5 millones de HI de aguardientes compuestos, más de 38.5 millones de HI de vino y 21 millones de HI de cerveza. Estas cifras la sitúan entre uno de los principales productores de bebidas alcohólicas del mundo.

Una anécdota para poner de manifiesto cómo nos tomamos a la ligera las enormes repercusiones que el consumo de etanol puede producir en el organismo: Se cuenta que el gran fisiólogo Claude Bernard, iniciador de la medicina experimental, que era totalmente abstemio, estaba muy preocupado y molesto por la afición que tenía a la bebida uno de sus mejores colaboradores. A pesar de la insistencia de Bernard en que dejara de beber, su ayudante no le hacía caso. Dispuesto a convencerlo, administró a un perro una cantidad de coñac durante cierto tiempo y acabó mostrando a su discípulo el aspecto hiperémico e irritado de la mucosa estomacal del animal. ¿ Ve usted como beber alcohol no es bueno?, le dijo. A lo que el ayudante contestó: "Lo que ese experimento demuestra es que el coñac no fue hecho para perros" (14).

Sin embargo, hay quien no se toma tan a la ligera el consumo de alcohol, peligroso o no: En 1955, el Jefe del Gobierno francés, Pierre Medès-France, alarmado por los datos del alcoholismo y para dar ejemplo de salud pública, se tomó en un acto oficial y público un vaso de leche. Pierre Pujade le manifestó: "Nuestros padres, que frecuentaban las tabernas, ganaron en Verdún. Si usted tuviera una gota de sangre gala en sus venas, no habría osado jamás, representando a nuestra Francia, productor mundial de vino y champaña, tomar un vaso de leche en una recepción oficial e internacional. Es una herida que todo francés, aunque no sea borracho, ha recibido en este día aciago. Poco después el gobierno francés cayó y se demostró la importancia del lobby alcohólico francés (9) .

2.-LESIONES ORGANICAS PRODUCIDAS POR EL ALCOHOL.

La ingestión crónica de dosis elevadas de alcohol afecta de forma adversa a casi todos los órganos y sistemas del cuerpo humano.

En la siguiente tabla se presentan los principales efectos nocivos sistémicos del alcohol. (Modificada de J.Rubiés Prat 1988)

HIGADO.

Esteatosis hepática (Hígado graso alcohólico)
Hepatitis alcohólica.
Cirrosis hepática alcohólica.

TRACTO GASTROINTESTINAL.

Esofagitis.
Gastritis aguda hemorrágica.
Gastritis crónica superficial.
Úlcera péptica.
Síndrome de Mallory-Weiss.
Diarrea alcohólica.
Malabsorción.

PANCREAS.

Pancreatitis aguda alcohólica.
Pancreatitis crónica alcohólica.

CORAZON.

Miocardiopatía alcohólica.

SISTEMA NERVIOSO.

Intoxicación alcohólica aguda.
Síndrome de abstinencia alcohólico.
Síndrome de Wernicke-Korsakoff.
Neuropatía óptica (ambliopía alcohol-tabaco).
Degeneración cerebelosa alcohólica.
Polineuropatía alcohólica.

Enfermedad de Marchiafava-Bignami.
Demencia alcohólica.
Síndrome alcohólico fetal.

Nosotros sólo nos vamos a referir a los efectos que el abuso de alcohol produce en el SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC).

2.1.-ETANOL Y SISTEMA NERVIOSO.

El problema de los efectos del alcoholismo sobre el cerebro, ha preocupado a los investigadores desde hace mucho tiempo. Ya en 1852, Magnus Hus citó 56 variedades de daños cerebrales que se podían atribuir al consumo crónico de etanol. Hoy en día se acepta generalmente que el consumo abusivo de etanol tiene una gran influencia sobre el comportamiento humano.

El dramático incremento que en los últimos tiempos se ha producido en las primeras admisiones en los hospitales psiquiátricos por abuso crónico de etanol está demostrando, cada vez con mayor rotundidad, que dicho consumo produce cambios en la morfología del cerebro.

El alcoholismo produce una serie de trastornos neurológicos de gran importancia que tienen serias repercusiones económicas y sociales en todos los países occidentales. El mecanismo por el que se producen esos trastornos es diferente para cada uno de ellos, aunque la causa común sea el etanol.

Las distintas teorías patogenéticas preconizan un efecto tóxico directo del etanol o sus metabolitos, producido en determinadas circunstancias por la consumición crónica de etanol asociada a carencias nutricionales (malnutrición, déficit vitamínicos) o a trastornos iónicos.

Dado que todos los alcohólicos crónicos no presentan trastornos neurológicos, se cree que también es posible la existencia de factores genéticos que hacen que exista una mayor susceptibilidad a padecer las enfermedades neurológicas (8).

El etanol actúa como teratógeno tanto en el desarrollo temprano como tardío del cerebro (16).

El alcohol ejerce un efecto depresor sobre el sistema nervioso central (SNC) y los efectos aparentes de estimulación, euforia,

agresividad e irritabilidad, son la respuesta de la inhibición de las estructuras corticales superiores.

La actividad neuronal es fisiológicamente activada por concentraciones bajas de etanol y deprimida por concentraciones altas, ya que en el sistema nervioso íntegro quedan afectadas las estructuras postsinápticas del sistema reticular activador del cerebro medio, lo que a su vez se traduce en una disminución de la autocrítica y aumento de la agresividad (15).

El alcohol interfiere las funciones mentales, disminuyendo la capacidad de aprendizaje, atención y juicio. Esto se ha demostrado al comparar pacientes alcohólicos con una larga historia de problemas de bebida con otros con un corto historial de enfermedad, en donde el escaso rendimiento intelectual de los alcohólicos crónicos fue significativo y se atribuye a las deficiencias producidas por el mal funcionamiento del lóbulo frontal como consecuencia del daño cerebral.

El etanol tiene un efecto físico, similar al de los anestésicos, sobre las membranas celulares y subcelulares del cerebro, efecto que se relaciona con la liposolubilidad y capacidad de expandirse las membranas (8).

El consumo medio diario de etanol en animales jóvenes para obtener daños neuronales es de 14.5 ± 2.3 g etanol/Kg de peso corporal y en los viejos de 12.4 ± 1.7 g etanol/Kg de peso, lo que produce un nivel medio de alcohol en el plasma de 145mg/día (17).

(Ha de tenerse en cuenta en la extrapolación de los resultados de las investigaciones en animales a los humanos que el desarrollo del cerebro se realiza a distintas velocidades en las distintas especies. Al nacer, el grado de desarrollo del cerebro de la rata es aproximadamente equivalente al del final del segundo trimestre en el humano. La exposición al etanol durante todo el período de gestación en la rata sería equivalente a la exposición durante los dos primeros trimestres en el humano. El desarrollo del cerebro durante el tercer trimestre en el humano ocurre aproximadamente durante los diez primeros días postparto en la rata (18)).

Las tres lesiones más frecuentes en el cerebro de los alcohólicos son: encogimiento cerebral, atrofia cerebelar y encefalopatía de Wernicke.

Etanol administrado en la dieta durante los primeros periodos de la vida postnatal de las ratas, conduce a una reducción en el peso

total del cerebro aún en ausencia de retardo en la adquisición de peso corporal.

Se ha detectado una reducción de 31g de media en el peso del cerebro de alcohólicos entre 40 y 69 años. En los mayores de 69 años esta disminución no es significativa (19). Samson y Diaz (1982) demuestran que hay una reducción de hasta el 19% en el peso total del cerebro después de una aplicación intragástrica de etanol durante el periodo postnatal de 4 a 18 días.

Usando etanol marcado con carbono, Ho y col. (1972) han puesto de manifiesto que el etanol se acumula especialmente en: Hipocampo, Putamen, Núcleo Dentado, Cuerpo Geniculado Lateral y Cerebelo.

Cuando la exposición al etanol en la rata adulta coincide con el periodo de neurogénesis, el número de neuronas del hipocampo, cerebelo y neocórtex se ve significativamente afectado.

La exposición al etanol altera los patrones de crecimiento de las células progenitoras de los astrocitos que son las células que juegan un papel importante en el desarrollo, organización, función y tamaño del cerebro adulto (22).

De acuerdo con Victor y Adams (1986) y Urbano-Márquez y Estruch (1987), las diferentes enfermedades neurológicas relacionadas con la ingestión crónica de etanol se pueden clasificar en:

- 1.- Intoxicación alcohólica aguda:
 - a) Embriaguez.
 - b) Intoxicación patológica.
 - c) Lagunas o amnesias alcohólicas (black-outs).
- 2.- Síndrome de abstinencia alcohólico.
 - a) Temblor alcohólico.
 - b) Alucinaciones.
 - c) Convulsiones.
 - d) Delirium tremens.
- 3.- Enfermedades nutricionales asociadas al alcoholismo:
 - a) Síndrome de Wernicke-Korsakoff.
 - b) Neuropatía óptica (Ambliopatía alcohol-tabaco).
 - c) Degeneración cerebelosa alcohólica.
 - d) Polineuropatía alcohólica.

4.- Enfermedades de patogénia desconocida posiblemente relacionadas con la acción tóxica del etanol:

- a) Enfermedad de Maerchiafava-Bignami.
- b) Demencia alcohólica.
- c) Atrofia cerebral alcohólica.

5.- Síndrome alcohólico fetal (SAF).

Veamos ahora de manera esquemática cuales son las características de cada una de estas enfermedades.

2.1.1.- INTOXICACION ALCOHOLICA AGUDA

Los síntomas y manifestaciones de esta intoxicación están en relación con las concentraciones de etanol en sangre, que implican niveles de etanol en el cerebro.

Para Urbano-Márquez y Estruch (1987), en individuos no alcohólicos, según la concentración de alcohol en sangre, se producen distintos efectos:

-- concentraciones entre 30 mg/d y 100 mg/d producen una inhibición de las vías neuronales polisinápticas de la formación reticular, cortex y cerebelo causando una hiperexcitabilidad del cortex cerebral, con manifestaciones de euforia, locuacidad, aumento de la sociabilidad, moderada descoordinación y dificultad de concentración y raciocinio.

--con concentraciones entre 100 mg/d y 400 mg/d aparecen signos de disfunción vestibular y cerebelar que dan lugar a ataxia, nistagmo, diplopía, anartria, obnubilación, confusión, estupor y lesiones en el sistema nervioso periférico que conlleva hipotensión e hipotermia.

--con concentraciones de 400 mg/d se produce anestesia y coma profundo.

--con concentraciones de 500 mg/d sobreviene la muerte por parada respiratoria.

En los alcohólicos crónicos, se ha podido demostrar que existe una adaptación del metabolismo neuronal al alcohol, que hace que los efectos sobre la función nerviosa sean menores a igual concentración de etanol en sangre.

Estudios in vitro han demostrado que el etanol aumenta la fluidez de las membranas biológicas. Pero, a la vez, se ha

comprobado que las membranas celulares de los animales sometidos a dosis crónicas de etanol son menos fluidas (más rígidas) que las de los animales no alcoholizados y que estas membranas adquieren otra vez la fluidez normal si se les administra alcohol: para evitar el aumento de fluidez que produce la ingestión de etanol en las membranas, éstas cambian su composición lipídica (fundamentalmente fosfolípidos) para mantener una fluidez disminuida y recuperar la normalidad cuando se produce una nueva ingestión de etanol. Por ello:

1.-La tolerancia de los alcohólicos crónicos al etanol será consecuencia de un cambio adaptativo de las membranas neuronales que implica una mayor resistencia a la acción fluidificante del etanol.

2.-La dependencia física del etanol que presentan los alcohólicos crónicos se debería a que sus membranas celulares son más rígidas y requieren el consumo de un factor fluidificante, el etanol, para alcanzar su nivel óptimo de fluidez (8).

Como efectos relacionados con la Intoxicación alcohólica aguda vamos a comentar someramente:

2.1.1.1.- La embriaguez.

Los signos de esta intoxicación aguda por etanol tan común consisten en: grados variables de alegría, excitación, pérdida del control personal, deterioro del juicio, irregularidades de la conducta, locuacidad, lenguaje incoherente, descoordinación de movimientos, irritabilidad y somnolencia (11).

2.1.1.2.- La intoxicación patológica.

Aparece en individuos no alcohólicos, después de ingerir pequeñas cantidades de etanol. Se produce un rápido estallido de furia ciega con conducta destructiva y violenta. Son episodios que duran minutos u horas y que terminan con un sueño profundo, que se produce espontáneamente o en respuesta a sedación, del cual el individuo se despierta sin recordar nada. En estos casos, el etanol provoca una excitación en lugar de un efecto sedante de forma similar a las reacciones patológicas de los pacientes tratados con barbitúricos (8).

2.1.1.3.- Las lagunas o amnesias alcohólicas.

Son periodos transitorios de amnesia que acompañan a la intoxicación aguda por etanol. Parece ser que se trata de un trastorno agudo de la memoria de fijación, pero que no existe alteración de otras funciones cerebrales. Se ha relacionado este trastorno con una alteración del sistema serotoninérgico central, ya que estos pacientes suelen presentar niveles bajos en sangre de triptófano, el precursor de la serotonina. El significado de estas lagunas no está claro, pero no indican necesariamente dependencia del alcohol, como generalmente se cree.

De los cuadros anteriormente citados las intoxicaciones leves a moderadas no precisan de ningún tratamiento especial. Remedios tales como café muy cargado, ejercicio o una ducha fría pueden ser útiles, si bien no existen pruebas de que ninguno de ellos haga que se acelere la desaparición del alcohol en sangre.

2.1.2.-SINDROME DE ABSTINENCIA ALCOHOLICO.

Después de consumir crónicamente etanol o excepcionalmente después de una ingestión abusiva de etanol durante un tiempo no demasiado prolongado, el alcohólico muestra un estado de dependencia física del etanol que induce una serie de manifestaciones neurológicas cuando el enfermo deja de beber. e incluso si reduce la ingesta. Esta enfermedad neurológica comprende las manifestaciones precoces de temblor, alucinaciones y convulsiones, y las tardías de Delirium tremens. Al conjunto total de manifestaciones se denomina Síndrome de abstinencia.

2.1.2.1.- Temblor alcohólico.

Es el síntoma más común del Síndrome de abstinencia. Aparece un temblor, fundamentalmente matutino (tras la abstinencia nocturna), conocido vulgarmente como "agitación o nerviosismo", que suele acompañarse de irritabilidad general y síntomas gastrointestinales, fundamentalmente náuseas y vómitos. El paciente siente necesidad de calmar su ansiedad bebiendo y, cuando lo hace, sus molestias mejoran con el etanol, pero reaparecen al día siguiente con mayor intensidad. El temblor es de una alta frecuencia (6-8 oscilaciones por segundo), levemente irregular, muy evidente en las manos y con tendencia

a disminuir si el ambiente es tranquilo o a incrementarse con la actividad motora o el estrés emocional.

El cuadro clínico del paciente que no ingiere etanol es: enrojecimiento facial, conjuntivas inyectadas, taquicardia, anorexia, sudoración, náuseas, arcadas e insomnio. Aunque este estado no se acompaña de deterioro intelectual, el paciente se halla inatento, desorientado, responde a las preguntas de forma brusca, precipitada o indolente y suele perder la noción del tiempo y exhibir mala memoria para los sucesos ocurridos en los días inmediatamente anteriores. Estos síntomas suelen aparecer a las pocas horas de dejar de beber y duran de 3 a 5 días generalmente, aunque pueden llegar a durar hasta un par de semanas. El enfermo tarda en reponerse mucho tiempo.

El tratamiento se puede hacer con fármacos simpaticolíticos, ya que se atribuyen los efectos de una hiperactividad de neuronas adrenérgicas, lo que explicaría el aumento de norepinefrina en el liquido cefalorraquídeo de estos pacientes.

2.1.2.2.- Alucinaciones.

Se presentan en un 25% de los pacientes con temblores que han dejado de consumir etanol. Los enfermos se quejan de pesadillas, ilusiones o alucinaciones y las describen como sucesos no naturales asociados a un sueño inquieto. Los ruidos y las sombras se interpretan equivocadamente y a los objetos más comunes se les da una forma irreal. No son alucinaciones en sentido estricto, pero en los alcohólicos representan una forma común de trastorno de la percepción.

Las alucinaciones pueden ser visuales, auditivas o mezcladas, pero rara vez son táctiles u olfativas. Suelen ser animadas y representan formas vivas de hombres, insectos (microzoopsias) o animales con aspecto natural o grotesco.

Dentro de las alucinaciones, las auditivas son especialmente importantes. Las alucinaciones pueden ser musicales, como sonsonetes o cantinelas en murmullo, o tomar formas de sonidos no estructurados como zumbidos, timbrazos, golpes o disparos. Frecuentemente son sonidos pertenecientes a voces de familiares, amigos o vecinos que discuten con el paciente en tercera persona y le calumnian, reprochan, amenazan o intranquilizan. Las alucinaciones son más importantes de noche y pueden durar desde pocos minutos a varios días.

2.1.2.3.- Convulsiones.

Cuando a una embriaguez crónica sigue un período de abstinencia, tanto relativa como absoluta, existe una marcada tendencia a desarrollar ataques convulsivos. El 90% de las crisis ocurren en las primeras 48 horas de abstinencia, con un máximo entre 13 y 24 horas. El cuadro convulsivo puede ser único o acumulado y en el 2% de los casos llega al status epiléptico. Las convulsiones generalizadas pueden acompañarse de alucinaciones y temblor.

Casi un 30% de los pacientes con este tipo de ataques desarrollan Delírium tremens.

Durante el período de convulsión el electroencefalograma puede ser anormal, pero retorna a la normalidad a los pocos días, aunque el paciente pueda desarrollar Delírium tremens. Sólo un 10% de los pacientes sigue presentando cambios en el electroencefalograma en los periodos intercrisis, a diferencia de lo que sucede en los epilépticos, entre los que el 50% los presentan.

La aparición de convulsiones durante el período de abstinencia se ha relacionado con una alteración en los canales de calcio dependientes de voltaje en las membranas de las neuronas. La persistencia en el aumento del flujo de calcio y el número de canales de este ión, después de haber cesado el efecto sedante del etanol, provoca la aparición de una hiperactividad neuronal por aumento de la liberación de neurotransmisores, que puede desencadenar una crisis convulsiva.

2.1.2.4.- Delírium tremens.

Este trastorno es una de las más graves y espectaculares complicaciones del Síndrome de abstinencia alcohólica que aparece entre las 48 y 72 horas después de la última ingestión de etanol. Se caracteriza por un estado de confusión profunda, ilusiones, alucinaciones vividas, agitación, insomnio, temblor, y un aumento de la actividad del sistema nervioso autónomo (fiebre, taquicardia, pupilas dilatadas, sudoración profusa).

En el 80% de los casos el Delírium tremens es benigno y de corta duración, acabando tan súbitamente como comenzó. Tras el período de irrefrenable actividad e insomnio durante varios días, el paciente cae en un sueño profundo y despierta lúcido, tranquilo y exhausto, sin recordar nada de lo acontecido durante el delirio. En un 5-15% de los casos la evolución del Delírium tremens es mortal.

El examen anatomopatológico del cerebro no demuestra nada particular en estos casos: sólo en algunas ocasiones suele mostrar un edema cerebral porque hubo choque, hipoxia terminal o desequilibrio de electrolitos. A veces se han detectado alteraciones analíticas como hipoglucemia, hipernatremia, hipopotasemia, hipocloremia, hipofosforemia e hipomagnese-mia, al igual que una alcalosis respiratoria.

En el tratamiento debe vigilarse la aparición de hipertermia, hipotensión, shock, infecciones o traumatismos, ya que constituyen la causa más frecuente de muerte. También deben cuidarse y corregirse de forma adecuada las frecuentes alteraciones en el equilibrio de agua y electrólito, dado que en los casos graves de agitación y sudoración el paciente puede deshidratarse.

2.1.3. ENFERMEDADES NUTRICIONALES ASOCIADAS AL ALCOHOLISMO.

2.1.3.1. Síndrome de Wernicke-Korsakoff.

Es el mejor conocido de entre los que presentan los alcohólicos crónicos y produce alteraciones neurológicas.

Se produce por un déficit de tiamina relativamente frecuente en los alcohólicos crónicos, aunque también se puede dar en otro tipo de enfermos. De hecho, de los tres casos descritos por Wernicke en 1881, dos eran alcohólicos y tercero era un joven de 20 años con vómitos persistentes debidos a una intoxicación por ácido sulfúrico. Como norma general puede decirse que la mayoría de los casos se da en pacientes alcohólicos crónicos, constituyendo el 3% de todas las manifestaciones clínicas relacionadas con el etanol.

La encefalopatía de Wernicke se encuentra por término medio en el 12.5% de todos los alcohólicos y en un 0.8% de todas las autopsias. Un tercio de los casos de Wernicke tienen lesiones agudas y subagudas, mientras que en los dos tercios son crónicas.

El déficit de tiamina determina una disminución del metabolismo de la glucosa por las células del cerebro.

Las lesiones estructurales de la encefalopatía de Wernicke son enormemente específicas y ello demuestra la vulnerabilidad metabólica de ciertas áreas cerebrales: las más frecuentemente afectadas son la región paraventricular del tálamo e hipotálamo,

cuerpos mamilares, área periacueductal del tronco cerebral, suelo del cuarto ventrículo y vermis cerebeloso.

Una atrofia de los cuerpos mamilares es característica de la mayoría de los casos de alcoholismo crónico. Además, las zonas afectadas presentan áreas de desmielinización y proliferación glial y, en los casos más graves, necrosis celular.

Clásicamente, la encefalopatía de Wernicke se definió como un cuadro agudo en pacientes entre 40 y 70 años, caracterizado por alteraciones oculomotoras, ataxia y estado confusional, y cuya aparición está íntimamente relacionada con la malnutrición e ingestión prolongada de etanol.

En el 95% de los casos se presentan alteraciones oculares, como nistagmo y parálisis de la mirada conjugada. El nistagmo se debe a la afección de los núcleos vestibulares y la parálisis a las lesiones en las regiones pretectal y periacueductal.

En el 87% de los casos se observa ataxia por la existencia de lesiones cerebelosas, concretamente pérdida de células de Purkinje.

La afección de la formación reticular del tronco cerebral justifica los trastornos de conciencia que se observa en la mayoría de los casos. El 85% de los pacientes suelen presentar un cuadro que comprende confusión total, apatía, inatención, inapetencia, silencio ante preguntas sencillas, somnolencia y desorientación. Un 15% de los pacientes presentan Delirium tremens con convulsiones, temblor y alucinaciones.

La tomografía axial computerizada (TAC) y la resonancia magnética (RM) son dos técnicas de gran utilidad para poner de manifiesto las lesiones en el cerebro que se originan por esta deficiencia de tiamina.

La encefalopatía de Wernicke puede ocasionar un 17 a 20% de mortalidad entre los pacientes en fase aguda. El 84% de los casos desarrollan un cuadro de amnesia llamada psicosis de Korsakoff.

La psicosis de Korsakoff puede interpretarse como la fase crónica de este síndrome, que se manifiesta por una amnesia de la memoria retentiva sin afectación de otras funciones intelectuales. El déficit de memoria impide a estos pacientes el aprendizaje de situaciones nuevas, por lo que son incapaces de realizar una vida social normal.

Anatómicamente las estructuras cerebrales dañadas en la psicosis de Korsakoff se localizan en los núcleos dorsomediales del

tálamo, pulvinar medial y cuerpos mamilares, aunque las lesiones que mejor caracterizan esta amnesia son las del tálamo. El tratamiento consiste en la administración de tiamina por vía parenteral durante al menos cinco días.

2.1.3.2. Neuropatía óptica o ambliopía alcohol-tabaco.

También llamada ambliopía nutricional, es un trastorno visual frecuente en los alcohólicos crónicos que evoluciona en días o en semanas y que se manifiesta como visión borrosa.

Los estudios anatomopatológicos de esos pacientes muestran una lesión desmielinizante y anoxal de las fibras papilomaculares.

Durante mucho tiempo se ha creído que era una enfermedad debida al efecto tóxico del etanol, del tabaco o de ambos sobre las fibras ópticas (de ahí su nombre). Actualmente se atribuye a un déficit nutricional de vitamina B (vitamina B12, riboflavina y tiamina), ya que un aporte de esta vitamina disminuye los síntomas de la enfermedad en casos no demasiado avanzados.

2.1.3.3. Degeneración cerebelosa alcohólica.

Algunos autores como Urbano-Márquez y Estruch (1987), creen que es una enfermedad debida a carencias nutricionales por la semejanza entre las lesiones que se producen en ella y las lesiones cerebelosas de la encefalopatía de Wernicke. Otros sugieren que se debe a un efecto neurotóxico del etanol sobre las células nerviosas, ya que la atrofia cerebelosa inducida por el consumo crónico de etanol en animales sin deficiencias nutricionales muestra una mayor afección en las células granulares que en las células de Purkinje.

Es una enfermedad típica de alcohólicos crónicos con más de 10 años de consumo de etanol y afecta más frecuentemente a hombres que a mujeres.

El 50% o más de los alcohólicos crónicos presentan degeneración del cortex cerebeloso, especialmente de la parte anterosuperior del vermis, que presenta pérdida neuronal y gliosis de las capas molecular, glandular y de las células de Purkinje.

Clínicamente se caracteriza por ataxia del tronco y extremidades inferiores (que hacen que la marcha sea inestable), nistagmo y temblor.

Mediante la utilización de la tomografía axial computerizada (TAC) o la resonancia magnética (RM), se ponen de manifiesto

las alteraciones del cerebelo que confirman el diagnóstico clínico.

El único tratamiento de esta enfermedad es la abstinencia absoluta en el consumo de etanol y una nutrición adecuada suplementada con aportes vitamínicos en forma de tiamina.

2.1.3.4. Polineuropatía alcohólica.

Enfermedad neurológica que se observa frecuentemente en alcohólicos crónicos, pero cuya etiopatogénesis se discute. Según Adams y Victor (1989), se debe a un déficit nutricional de tiamina. Para la mayor parte de los investigadores, entre los que se encuentran Urbano-Marquez y Estruch (1987), la neuropatía que se observa en pacientes alcohólicos debe estar relacionada con un efecto neurotóxico directo del etanol y no con déficit nutricionales. Así, se ha comprobado que el 80% de los pacientes con neuropatía alcohólica no presentan déficit de vitamina B y que no todos los pacientes con este déficit presentan neuropatía alcohólica. Sin embargo, se ha podido correlacionar la gravedad de la neuropatía con la administración abusiva y continuada de etanol en ratas.

En los pacientes se observa una pérdida de fuerza muscular distal, parestesia y dolor en las extremidades inferiores, pérdida de sensibilidad y quemazón en las plantas de los pies. Después de biopsiar los nervios periféricos se encuentra una degeneración axonal de las fibras mielínicas y amielínicas, y mediante estudios electrofisiológicos neuromusculares se pone de manifiesto que la velocidad de conducción motora y/o sensitiva está disminuida.

El tratamiento es la abstinencia absoluta de consumir etanol y el aporte de complejos vitamínicos B en la dieta.

2.1.4. ENFERMEDADES DE PATOGENIA DESCONOCIDA, POSIBLEMENTE RELACIONADAS CON LA ACCIÓN TÓXICA DEL ETANOL.

2.1.4.1. Enfermedad de Marchiafava-Bignami.

También llamada degeneración primaria del cuerpo caloso, es una complicación rara que resulta de la ingestión crónica de etanol. Fue descrita en 1903 por Marchiafava y Bignami en tres varones italianos adictos al vino tinto. Se ha sugerido que se

debe a un efecto tóxico directo del etanol o secundario a un posible contaminante que coexiste con el etanol en el vino.

Los síntomas son diversos e inespecíficos, pero generalmente incluye trastornos psíquicos y emocionales, deterioro intelectual, alteraciones del lenguaje, trastornos de la marcha, trastornos de la conciencia, aumento del tono muscular, convulsiones, temblor, rigidez, incontinencia urinaria, parálisis, apraxia, afasia y reflejos de succión y prensión.

Anatomopatológicamente se observan áreas simétricas de desmielinización del cuerpo caloso, sobre todo de la lámina media, a lo que acompaña una degeneración de las comisuras anterior y posterior del hipotálamo, sustancia blanca subcortical y pedúnculos cerebelosos. En algunos pacientes se ha observado una lesión cortical que consiste en la sustitución de la tercera capa de los lóbulos frontales y temporales por una gliosis fibrosa. Los cilindroejes se conservan mejor que las fibras meduladas de estas áreas y se observan reacciones de macrófagos y astrocitos.

Hasta hace pocos años esta enfermedad se diagnosticaba sólo en las salas de autopsia, pero actualmente, con el empleo de técnicas de tomografía axial computerizada (TAC) y resonancia magnética (RM), se puede observar la desmielinización de la sustancia blanca de los lóbulos frontales y la atrofia del cuerpo caloso y con ello diagnosticar la enfermedad cuando el enfermo está todavía vivo.

Aunque no hay ningún tratamiento eficaz, se puede lograr alguna recuperación del paciente si se suprime totalmente la ingestión de etanol y se le administra una dieta adecuada.

2.1.4.2. Demencia alcohólica.

Un 10% de los alcohólicos crónicos presentan un cuadro de deterioro mental grave (demencia alcohólica), que les impide llevar una vida social normal, pero sólo entre el 50 y el 70% muestran alteraciones demostrables en su función mental. Presentan un grupo heterogéneo de síntomas entre los que se incluyen suspicacia, celos, pérdida de la conciencia moral, trastornos de la personalidad y conducta, desorientación, dilatación de los capilares faciales, cara hinchada, flacidez muscular, gastritis crónica, temblores y convulsiones. Suele tratarse de pacientes con un deterioro intelectual global con déficit en la capacidad de abstracción y resolución de problemas.

La tomografía axial computerizada (TAC) demuestra en estos pacientes una marcada atrofia cerebral con predominio frontal. Los cerebros presentan un menor peso y un aumento de los surcos cerebrales concomitante con una reducción en el tamaño y número de las neuronas del cortex frontal.

Los datos clínicos, anatomopatológicos y experimentales sugieren que las alteraciones neurológicas son debidas a un efecto neurotóxico directo del etanol.

Hace años se consideraba que la demencia alcohólica y la enfermedad de Wernicke-Korsakoff no eran dos cosas diferentes, pero últimamente, gracias a estudios neurobioquímicos, se ha demostrado que en el síndrome de Korsakoff un déficit serotoninérgico y en la demencia alcohólica hay un déficit de las neuronas colinérgicas de los núcleos basales del cortex cerebral.

2.1.5. SÍNDROME ALCOHOLICO FETAL (SAF).

Es muy antiguo el conocimiento de que mujeres alcohólicas dan a luz niños deficientes, y aunque desde el primer cuarto del siglo XX se ha sospechado la existencia de una relación directa entre el consumo crónico de etanol durante la gestación y la aparición de anomalías en los fetos, ha sido en las últimos dos decenios cuando han surgido estudios que han certificado esta relación (24).

Las enormes malformaciones, junto con deficiencias neurológicas, psicológicas y psicomotoras que se encuentran en niños de madres alcohólicas, han promovido gran cantidad de estudios sobre los efectos del etanol en el desarrollo prenatal (25).

Jones y Smith en 1973 describen una serie de anormalidades en 11 niños descendientes de madres alcohólicas y lo denominan Síndrome Alcohólico Fetal (SAF), pero ya en 1968 Lemoine y col. habían descrito una serie de anormalidades en hijos de alcohólicas. Las anormalidades eran craneofaciales y límbicas, así como de crecimiento y funcionamiento. Las malformaciones del cerebro asociadas al SAF incluyen hidrocefalia y errores en la migración de las neuronas y elementos gliales que producen múltiples heteropatías en las leptomeninges, capas cerebrales y regiones subependimarias. Hay una desorganización en las capas del cerebro, y desarrollo incompleto del cortex cerebral.

Según Rosett (1980), las tres anormalidades más llamativas que definen esta afección, luego llamada Síndrome alcohólico fetal (SAF) por el Grupo de Estudio del SAF de la Sociedad de Investigación sobre el alcoholismo en Estados Unidos, son:

i) Retraso en el crecimiento pre y postnatal.

Hay numerosos cambios relacionados con el etanol en la relación placenta materna-feto: desnutrición, disfunción placentaria, cambios en el metabolismo intermedio de la madre y balance endocrino, todos los cuales afectan al crecimiento prenatal.

Jones y Smith (1975), Mulvihill y Yaeger (1976) y Clarren y Smith (1978), demuestran que en el 95% de los casos la disminución de la talla que se aprecia en el nacimiento de los niños con SAF, incluye disminución de la longitud, peso y perímetro craneal al nacer. Paralela a la disminución del peso del cerebro en animales con SAF se observa un menor nivel de algunas enzimas, como la Na-K ATPasa acetilcolinesterasa, relacionadas con las membranas neuronal y sináptica cuyo desarrollo ocurre postnatalmente. Por tanto, un descenso en los niveles de estas enzimas puede producir una alteración en la proliferación y migración de membranas neuronales y sinápticas. Se ha demostrado que la ingestión de etanol durante la lactancia implica un peso postnatal de las crías menor que en los animales control.

ii) Anomalías craneofaciales.

Incluyen, entre otras: microcefalia (disminución del perímetro craneal), fisuras palpebrales cortas, nariz chata y respingona en la infancia, ptosis, estrabismo, hipoplasia del maxilar superior, labio superior delgado y bermejo, micrognatia (mentón pequeño) y paladar hundido, orejas de implantación baja, parte media de la cara aplanada (26,31).

iii) Anomalías en el sistema nervioso central (SNC).

Son unas de las afecciones más importantes, pues incluye una gran cantidad de defectos estructurales y funcionales como desarrollo anormal del cerebro, disminución de la inteligencia y habilidad para aprender, comportamiento anormal, hiperexcitabilidad y disfunciones motoras (32,33,34).

Bonthius y col. en 1988 han indicado que la microcefalia como indicativo de la disminución del desarrollo del cerebro depende de los niveles de alcohol en sangre.

Ha de tenerse en cuenta que el máximo de la concentración de alcohol en sangre está en función no solo de la dosis de etanol consumido, sino de la velocidad con que esta se consume. Un volumen dado de etanol consumido rápidamente produce un máximo de la concentración de etanol en sangre más alto que una dosis igual o mayor consumida más despacio. Por tanto: una pequeña dosis de etanol puede causar mayor daño en el SNC que una dosis mayor si aquella es consumida más rápidamente (22). Teóricamente la microcefalia puede ocurrir como consecuencia de pérdida o empequeñecimiento de neuronas y glía o sus procesos, o por una disminución del espacio extracelular.

Hay alteraciones del comportamiento que incluyen temblores, dificultad de asir, succionar y coordinación mano-ojo, patrones de sueño anormales, déficit de atención, retraso en el desarrollo del lenguaje.

En el 50% de los niños con SAF se observa un retraso mental con un coeficiente de inteligencia por debajo de 70.

La severidad de las deficiencias intelectuales están correlacionados positivamente con la severidad de los déficits anatómicos en estos niños.

El 46% de los niños con SAF presentan hipoplasia del nervio óptico. Estos niños tienen astigmatismo debido a una forma alterada de la cornea.

Otros defectos anatómicos asociados a la exposición prenatal al etanol incluyen: pérdida de oído, anomalías cardíacas relacionadas con el cierre septal, anomalías urogenitales, anomalías musculares con hipotonía y desarrollo enorme de las fibras, alteraciones en el metabolismo de la vitamina D, anomalía en los genitales externos y hemangiomas capilares. También en la descendencia de alcohólicos se han descrito anomalías hepáticas como hepatomegalia, incremento de lípidos hepáticos, tejido fibrótico, proliferación de ductos biliares y niveles altos o bajos de bilirrubina.

Es siempre muy difícil determinar cuáles de los cambios observados en el SAF en los animales de experimentación son debidos a la exposición al etanol o a una insuficiente nutrición.

Bauer-Moffet y Altman en 1977 al estudiar el efecto del etanol sobre ratas gestantes encuentran diferencias significativas en el peso del cuerpo, cerebro y cerebelo en relación con las ratas

normales. Las consecuencias en el desarrollo del cerebelo tienen un valor doble que en el resto del cerebro.

2.1.5.1 FRECUENCIA DEL SINDROME ALCOHOLICO FETAL.

La frecuencia del Síndrome alcohólico fetal (SAF) depende fundamentalmente del mayor o menor consumo de etanol, pero para calcularla hace falta que desde el punto de vista clínico se reconozcan claramente las anomalías que comporta para relacionar el mismo y la ingestión crónica de etanol por las madres gestantes.

En el momento actual no se ha podido establecer el límite máximo de consumo que permita predecir el grado de daño fetal, ni tampoco el límite mínimo que excluya la afección fetal. Algunos autores proponen que por encima de 100 gramos/día (1.5 litros de vino o 3 litros de cerveza) el riesgo es muy elevado, y por debajo de 30 gramos/día el riesgo es pequeño. Lo que sí parece demostrado es que existe una relación directamente proporcional entre la ingestión de alcohol y el daño fetal. En la siguiente tabla (tomada de C. Guerri. 1988.) se ponen de manifiesto las frecuencias de aparición en distintos países:

Francia	1/700
Suecia	1/600
EE.UU. (Cleveland)	1/2500
EE.UU. (Seattle)	1/750
EE.UU. (Boston)	1/322
Nuevo Méjico (Indios)	1/170
Canadá (Indios)	1/100
España	1/500

En la tabla se puede observar que en EE.UU. hay una gran variación en la frecuencia con que se presenta el síndrome, que depende de la región estudiada por las diferentes características de la población objeto de estudio.

Actualmente se sabe que hay grupos de alto riesgo, como los indios de Nuevo México y canadienses, pero hay factores (como alteraciones genéticas de las enzimas del metabolismo del etanol, cantidad de alcohol consumido, hábitos de bebida, tipo de bebida etc.) que podrían influir en la tasa de aparición del SAF.

Para explicar los efectos del etanol sobre los fetos de madres alcohólicas crónicas es importante tener en cuenta que la placenta no representa ninguna barrera para el etanol ya que es una molécula de pequeño peso molecular y escasa capacidad de disociación y polarización.

Waltman y Iñiguez en 1972 haciendo un experimento con mujeres en avanzado estado de gestación a las que administró etanol intravenoso, demuestra que en un minuto se puede encontrar etanol en el torrente circulatorio fetal.

El efecto nocivo del etanol es más prolongado en los tejidos fetales que en los de las madres ya que el etanol permanece allí más tiempo al ser su eliminación más lenta por los bajos niveles de deshidrogenasas.

En los últimos años se ha demostrado que el SAF se debe al efecto tóxico del etanol, sus metabolitos o contaminantes más que a factores nutricionales o genéticos.

El SAF se presenta entre el 35 y 45% de los hijos nacidos de madres alcohólicas crónicas que consumen más de 80 ml de etanol puro por día.

El consumo de etanol durante el embarazo se asocia además con una gran posibilidad de abortar y un aumento de la mortalidad perinatal, que llega a ser hasta del 20%.

2.1.5.2. TERATOGENICIDAD DEL ETANOL, ACETALDEHIDO Y OTROS FACTORES.

Aunque la mayoría de los estudios parecen poner de manifiesto que el etanol es el principal factor teratogénico en el Síndrome alcohólico fetal, se ha descrito una relación dosis-respuesta entre la consumición de etanol y anormalidades fetales ya que:

a) el etanol se puede encontrar en los tejidos fetales un minuto después de una inyección de etanol marcado radioactivamente (39,40).

b) el etanol produce una disminución del DNA y síntesis de proteínas que ocasionan un retraso en el desarrollo y una disminución del perímetro craneal (41,42).

c) el consumo de etanol produce anormalidades faciales y en el sistema nervioso central (43,44).

El acetaldehído es un potencial mutágeno, citotóxico, potente vasoconstrictor y teratógeno.

Una de las hipótesis sobre el mecanismo teratogénico del etanol es que actúa induciendo espasmos vasculares que conllevan a una hipoxia en el SNC.

La placenta humana metaboliza etanol a acetaldehído y transfiere este desde la circulación materna a la fetal.

El acetaldehído administrado oralmente o mediante una inyección incrementa la reabsorción, disminución del peso al nacer y del perímetro craneal y produce alteraciones en el desarrollo neurológico.

Entre otros factores que influyen en el riesgo de padecer el Síndrome alcohólico fetal nos encontramos:

a) el periodo de gestación en el que se produce el consumo abusivo de etanol.

b) duración e intensidad de la consumición de etanol.

c) capacidad de la madre para metabolizar etanol a acetaldehído.

d) alteraciones genéticas de los enzimas que metabolizan etanol, alcohol deshidrogenasa y aldehído deshidrogenasa.

e) estado de nutrición materno.

f) uso de otras drogas.

g) historial de fumadora de la madre.

Los efectos precisos de la exposición al etanol durante periodos críticos del desarrollo no se conocen bien, en parte por la dificultad de extrapolación entre especies y por la naturaleza incompleta de los datos que se obtienen.

La exposición durante el primer trimestre en humanos y otros primates (equivalente al primer y segundo trimestre en roedores) da como resultado importantes anormalidades orgánicas (43).

En el tercer trimestre de gestación en humanos se determina el peso, longitud del cuerpo y perímetro craneal al nacer, y es el momento de mayor crecimiento del cerebro. La exposición al etanol durante este período está asociado a una disminución del peso del cerebro (45).

Se ha podido contrastar que el tabaco contribuye a que los defectos que se aprecian en el Síndrome alcohólico fetal sean más severos. Por tanto, son múltiples los mecanismos a través de los cuales el consumo abusivo de etanol da como resultado una serie de anomalías que constituyen el Síndrome alcohólico fetal (46).

¿ Como se puede prevenir el Síndrome alcohólico fetal?. Sin lugar a dudas se puede decir que el medio más efectivo para prevenir este síndrome es observar una abstinencia completa en el consumo de etanol antes y durante el embarazo.

3.- CONCLUSIONES.

- 1.- Se puede considerar el etanol como una droga verdaderamente dura.
- 2.- El alcoholismo es probablemente la primera toxicomanía del mundo occidental.
- 3.- El alcoholismo crónico constituye uno de los problemas médicos más graves y con mayores repercusiones económicas y sociales en las civilizaciones occidentales.
- 4.- El alcoholismo y sus complicaciones son la tercera causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares y neoplásicas.
- 5.- El consumo crónico de etanol se asocia a distintos procesos patológicos que afectan a la totalidad de órganos, aparatos y sistemas del cuerpo humano.
- 6.- Los estragos que produce el etanol son entre otros: disminución de la producción, incremento de accidentes y crímenes, incremento de enfermedades físicas y mentales y problemas familiares.
- 7.- El etanol produce un trastorno policausal y polidimensional que hace que aparezca un modelo de comportamiento que da absoluta prioridad al uso de bebidas alcohólicas.
- 8.- El abuso de bebidas alcohólicas genera problemas psicológicos, médicos y sociológicos.
- 9.- En nuestro país, según las estadísticas, hay de 2.5 a 3 millones de alcohólicos, con un incremento anual de cerca de 300.000 por año, de los que más de 9000 mueren cada año por causas relacionadas con el etanol.
- 10.- Más del 80% de la población española consume algún de alcohol de forma regular.
- 11.- El 80% de los estudiantes de BUP consume alcohol habitualmente y gasta más del 90% de su paga semanal en alcohol.
- 12.- España ocupa el sexto lugar en la Unión Europea en el consumo de vino por habitante y año.

13.- El abuso del alcohol más tabaquismo es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad después del cáncer y arteriosclerosis.

14.- El alcohol debe ser considerado por la medicina como una enfermedad.

Como se puede comprobar por todo lo expuesto, el debate sobre la repercusión del alcohol en la salud continua siendo hoy en día muy ardoroso. Un editorial de 1988 en Lancet comenzaba: "Durante los pasados años ha crecido el mito de que el alcohol, si se toma con moderación, es bueno para la salud" y termina con una petición para desechar ese mito.

Otro editorial de 1990 en la revista de vinos británica Decanter declaraba: Es casi oficial que el vino es bueno para la salud". ¿A quien tenemos que creer?. Vamos a buscar, por detrás de los titulares, la evaluación epidemiológica de la relación entre el alcohol y la salud, para que tomando conciencia de los perjudicial que puede ser el alcohol, no se abuse jamás en su ingestión.

De todos modos frente a opiniones dogmáticas sobre el consumo de bebidas alcohólicas encontramos, por un lado, el sentido común de la cultura mediterranea en cuanto a la moderación en la ingestión de bebidas alcohólicas, y por otro, las investigaciones científicas que nos permiten la obtención de normas para hacer uso, sin riesgo de alcoholismo, de las mismas.

4. REFERENCIAS

- 1.-**Horton, D.** (1950). Fonctions of alcohol in primitive societies. *Alcohol Science and Society*. 1:152.
- 2.-**Jeffs, J.** (1994). El vino de Jerez. Servicio de publicaciones de la Universidad de Cádiz.
- 3.-**Casanova-Todoli, U. de.** (1993). Comarcas vinícolas de Castilla y León. Editado Junta de Castilla y León. Valladolid.
- 4.-**Wernitz, A.** (1990). Alcohol=Droga N° 1. Editorial Bitacora.
- 5.-**Ruiz-Badanelli Gomez, J.L.** (1982). El respeto al vino: algunas consideraciones sobre el alcohol y el vino. Editorial Caja de Ahorros de Jerez.
- 6.-**Bravo Abad, F. y Bravo Plasencia J.M.** (1993). Consumo moderado de bebidas alcohólicas: salud y civilización. Editorial INESIBA. Madrid.
- 7.-**Ballús, C. y Ortega Monasterio, L.** (1987). Alcoholismo. En Bases de la medicina interna. Eds. R. Carmena, M. Dolman, M. Foz. Ediciones Toray S.A. Barcelona.
- 8.-**Urbano-Marquez, A. y Estruch, R.** (1987). Alteraciones del sistema nervioso asociadas al alcoholismo crónico y carencias nutricionales. En Bases de la medicina interna. Eds. R. Carmena, M. Dolman, M. Foz. Ediciones Toray S.A. Barcelona.
- 9.-**Freixa-Santfeliú, F., Melgarejo-Cara, M. y Rovira-Mestres, R.** (1985). Etiopatogénia del alcoholismo: factores sociales y culturales. *Jano* 656:17.
- 10.-**Malka, R., Fouquet, P. y Vachonfrance, G.** (1988). Manual de alcoholología. Editorial Masson, S.A.
- 11.-**Victor, M. y Adams, R.D.** (1986). Alcohol en Principios de Medicina Interna. Ed. Harrison, T.R. McGraw-Hill. pp.1788.
- 12.-**Valenzuela Barranco, M.** (1987). Hígado y alcohol. *Actualidad Médica* Tomo 75, Número 694:144.
- 13.-**Thaler, H.** (1980). Las lesiones hepáticas de origen alcohólico. En Adquisiciones en Hepatología. Forum Medici Zyma. Lyon.
- 14.-**Grisolia, S.** (1988). Aspectos básicos y clínicos del alcoholismo. V Reunión Científica del F.I.S. Bilbao.

- 15.-Rubiés Prat, J. (1988). Toxicomanías. En Medicina Interna. Eds. P. Farreras y C. Rozman. Ediciones DOYMA.
- 16.-West, J.R. y Hodges-Savola, C.A. (1983). Permanent hippocampal Mossy Fiber Hyperdevelopment Following Prenatal Ethanol Exposure. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology* 5:139.
- 17.-Pentney, R.J. (1982). Quantitative analysis of ethanol effects on Purkinje cell dendritic tree. *Brain Res* 249:379.
- 18.-Jones, D.G. y Colangelo, W. (1985). Ultrastructural investigation into the influence of ethanol on synaptic maturation in rat neocortex. *Dev. Neurosci.* 7:94.
- 19.-Torvik, A. (1987). Brain lesions in alcoholics: Neuropathological observations. *Act. Med. Scand* 717:47.
- 20.-Samson, H.H. y Diaz, J. (1982). Effects of ethanol exposure on brain development in rodents. En *Fetal Alcohol Syndrom* vol 3. Ed. E.L. Abel C.R.C. Press. pp131.
- 21.-Ho, B.T., Fritchie, E., Idanpaan-Heikkila, J.E. y Isaac, M. (1972). Placental transfer and tissue distribution of ethanol 14C: a radioautographic study in monkeys and hamsters. *Q.J. Stud. Alcohol* 33:485.
- 22.-Kennedy, L.A. y Mukerji, S. (1986). Ethanol neurotoxicity. 1. Direct effects on replicating astrocytes. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology* 8:11.
- 23.-Adams, R.D. y Victor, M. (1989). Diseases of the nervous system due to nutritional deficiency. En *Principles of Neurology*. Eds. Adams, R.S. y Victor, M. Mc Graw-Hill. New York. pp.820.
- 24.-Miller, M.W. (1989). Effects of prenatal exposure to ethanol on neocortical development: II. Cell proliferation in the ventricular and subventricular zones of the rat. *J. of Comparativ Neurol.* 287:326.
- 25.-Volk, B. (1984). Cerebelar histogenesis and synaptic maturation following pre-and postnatal alcohol administration. *Acta Neuropathol* 63:57.
- 26.-Jones, K.L. y Smith, D.W. (1973). Recognition of the FAS in early infancy. *Lancet* II:999.
- 27.-Lemoine, P., Haurrousseau, M., Borteyru, J.P. y Menuet, J.C. (1968). Les enfants de parents alcooliques. Anomalies observées: A propos de 127 cas. *Quest. Med.* 21:476.
- 28.-Rosett, H. (1980). A clinical perspective of the fetal alcohol syndrome. *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* 4:119.

- 29.-Jones, K.L. y Smith, D.W. (1975). The fetal alcohol syndrome. *Teratology* 12:1
- 30.-Mulvihill, J.J. y Yeager, A.M. (1976). The fetal alcohol syndrome. *Teratology* 13:345.
- 31.-Clarren, S.K. y Smith, D.W. (1978). The fetal alcohol syndrome. *N. Engl. J. Med.* 298:1063.
- 32.-Streissguth, A.P. y Martin, J.C. (1983). The patogenesis of alcoholism. Eds. B. Kissin y H. Begleiter. Plenum Publ. N.Y.
- 33.-Abel, E.L. 1981. *Fetal Alcohol Syndrom*. An annotated Comprehensive Bibliography. CRC Press. Boca Raton.
- 34.-West, J.R. (1986). *Alcohol and brain development*. Oxford University Press New York.
- 35.-West, J.R. 1987. Fetal alcohol-induced brain damage and the problem of determining temporal vulnerability: A review. *Alcohol Drug Res* 7:423.
- 36.-Bonthius, D.J., Goodlett, C.R. y West, J.R. (1988). Blood alcohol concentration and severity of microcephaly in neonatal rats depend on the pattern of alcohol administration. *Alcohol* 5:209.
- 37.-Bauer-Moffet, C. y Altman, J. (1977). The effects of ethanol chronically administered to preweanling rats on cerebellar development: a morphological study. *Brain Res.* 19:249.
- 38.-Guerra, C. (1988). Síndrome alcohólico fetal. En *Aspectos básicos y clínicos del alcoholismo*. V Reunión Científica del F.I.S. Bilbao.
- 39.-Waltman, R. y Iñiguez, C. (1972). Placental transfer of ethanol and its elimination at term. *Obstet. Gynecol.* 40:180.
- 40.-Idanpaan-Heikkila, J., Fritchie, G.E. y McIsaac, W.M. (1971). Placental transfer of 14C-ethanol. *Am. J. Obstet. Gynecol* 112:387.
- 41.-Idanpaan-Heikkila, J.E., Jouppil, P., Akerblom, H.K., Isoaho, R., Kauppila, E. y Koivisto, M. (1972). Elimination and metabolic effects of ethanol in mother, fetus and newborn infant. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 112:387.
- 42.-Brown, N.A., Goulding, E.H. y Fabro, S. (1979). Ethanol embryotoxicity: Direct effects on mammalian embryos in vitro. *Science* 206:573.
- 43.-Priscott, P.K. (1982). The effects of ethanol on rat embryos developing in vitro. *Biochem. Pharmacol.* 31:3641.

- 44.-Sulik,K.K., Johnston,M.C. y Webb,M.A. (1981). Fetal alcohol syndrom: Embryogenesis in a mouse model. Science 214:936.
- 45.-Webster,W.S.,Walsh,D.A.,McEwen,S.E. y Lipson,A.H. (1983). Some teratogenic properties of ethanol and acetaldehyde in C57BL/65: Implications for the study of the Fetal Alcohol Syndrom. Teratology 27:231.
- 46.-Little,R.E., Streissguth,A.P., Barr,H.M. y Herman,C.S. (1980). Decreased birth wieght in infants of alcoholic women who abstained during pregnancy. J. Pediatr. 96:974.
- 47.-Ernhart,C.B., Sokol,R.J., Martier,S., Moron,P., Nadier,D., Ager,J. y Wolf,A. (1987). Alcohol teratogenicity in the human: A detailed assessment of specificity, critical period and threshold. Am. J. Obstet Gynecol 156:33.