

Embriofetopatía alcohólica. Casuística neonatal propia en los últimos doce años

G. Romera Modamio, A. Fernández López, Y. Jordán García, A. Pastor Gómez, J.M. Rodríguez Miguélez, F. Botet Mussons, J. Figueras Aloy

Resumen. La embriofetopatía alcohólica constituye un importante problema pediátrico y obstétrico, no sólo por sus serias consecuencias sobre el desarrollo fetal y neurológico del niño, sino también por la absoluta necesidad de detectar y evitar la ingesta de alcohol por la gestante.

Se revisa en este trabajo las manifestaciones clínicas presentes en los recién nacidos de esta unidad de Neonatología con antecedente materno de ingesta alcohólica.

Material y métodos: Se revisa nuestra casuística, entre los años 1985 y 1996, aceptando todos los casos diagnosticados de "hijo de madre alcohólica", sin clínica asociada o con formas parciales ("efecto alcohólico fetal"), y de "embriofetopatía alcohólica" (formas completas). Se incluyen 33 recién nacidos, fruto de un mismo número de gestaciones, y se recogen, tras la revisión de la historia clínica obstétrica y neonatal, variables maternas (serologías, alcoholismo y otras toxicomanías) y neonatales (edad gestacional, somatometría, patología, malformaciones, cardiopatías y clínica de síndrome de abstinencia).

Resultados y conclusiones: Los hallazgos encontrados en nuestra serie coinciden con los descritos en la bibliografía en cuanto a incidencia (1,9 por mil recién nacidos vivos) y manifestaciones clínicas, destacando únicamente la baja proporción de microcefalia. En nuestra serie, la ingesta de alcohol por la gestante se asocia, con un alto índice de bajo peso al nacimiento (39%) y de retraso de crecimiento intrauterino (21%), malformaciones (42%, con un 9% de cardiopatías), prematuridad (54%) y toxicomanía materna (24%, con serología VIH+ en un 18%). Un 24% de estos neonatos presentaron clínica de síndrome de abstinencia.

An Esp Pediatr 1997;47:405-409.

Palabras clave: Embriofetopatía Alcohólica; Consumo de alcohol y embarazo.

ALCOHOL EMBRYOPATHY. NEONATAL CASE MATERIAL IN THE LAST TWELVE YEARS

Abstract. Objective: Alcohol embryopathy represents an important pediatric and obstetric problem, not only for the high risk of adverse effects on the neurodevelopment of the fetus and child, but for the imperative need for detecting and preventing alcohol

consumption during pregnancy. In this study the clinical manifestations of newborns with maternal antecedents of alcohol consumption are reviewed.

Patients and methods: Our experience from 1985 to 1996 with all newborns diagnosed as "children of an alcoholic mother, without associated clinical findings or partial forms (fetal alcohol effect) or as "alcohol embryofetopathy (complete forms) is reviewed. In this study we have reviewed the obstetric and neonatal records of 33 newborns born to 33 alcohol abusers, collecting both maternal (serological tests, alcohol and other substances consumed during pregnancy) and neonatal (gestational age, birth weight, birth length, head circumference, pathology, physical anomalies, cardiovascular defects and acute withdrawal symptoms) data.

Results: Our findings are similar to those described in other reports as regards to the incidence (1.9/1,000 newborns) and clinical manifestations, with the exception only in the low proportion of microcephalia. In our experience, alcohol consumption in pregnancy is associated with a high risk of low birth weight (39%) and intrauterine growth retardation (21%), malformations (42%, 9% cardiopathies), prematurity (54%) and maternal drug addiction (24%, with HIV serology positive in 18%). Acute withdrawal symptoms were detected in 24% of these newborns.

Key words: Alcohol embryopathy. Infant. Newborn. Alcohol consumption in pregnancy.

Introducción

La importancia y prevalencia que el consumo de alcohol tiene en la sociedad actual, aceptando las especiales connotaciones que su ingesta tiene como droga popularmente "tolerable", hacen de éste un importante problema sociosanitario tanto en su prevención como en su detección y tratamiento.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define al alcohol como la segunda droga en peligrosidad consumida por el hombre, detrás de la heroína. En España se acepta la existencia de un número aproximado de 500.000-750.000 mujeres alcohólicas, de las que dos terceras partes se encuentran en edad fértil. Estas madres tienen un riesgo de 30-50% de que sus hijos presenten secuelas importantes, condicionado, sobre todo, por la dosis de alcohol ingerida durante las 8 a 10 primeras semanas de gestación, lo que da idea de la magnitud y repercusiones de este problema^(1,2).

Con una incidencia de 1-2 y de 3-5 por mil recién nacidos vivos para las formas completas y para las parciales respectiva-

S. Neonatología. H. Clínic de Barcelona. Unidad Integrada H. Clínic - Sant Joan de Déu - Casa Maternidad (Prof. R. Jiménez). Universidad de Barcelona.

Correspondencia: Gerardo Romera Modamio. Secretaría de Pediatría.

H. Sant Joan de Déu. Paseo San Joan de Déu, 2.

08950 Esplugues de Llobregat. Barcelona.

Recibido: Diciembre 1996

Aceptado: Mayo 1997

Tabla I Hijo de madre alcohólica. Efecto alcohólico fetal: manifestaciones clínicas

	EG	PN	DF	MC	CC	MA	SAb	TxM
- Caso 1:	26 s.	760 g	-	-	-	-	-	-
- Caso 2:	33 s.	1.560 g	+	-	-	-	-	-
- Caso 3:	37 s.	2.700 g	-	-	-	-	-	-
- Caso 4:	38 s.	3.050 g	+	-	-	+ AP	-	-
- Caso 5:	32 s.	1.250 g	-	-	-	-	-	+
- Caso 6:	36 s.	2.335 g	+	-	-	-	+	+(VIH+)
- Caso 7:	40 s.	2.870 g*	-	-	-	-	+	-
- Caso 8:	35 s.	1.350 g**	-	+	-	-	-	-
- Caso 9:	41 s.	2.780 g*	+	-	-	-	-	-
- Caso 10:	33 s.	1.811 g	-	-	-	-	-	+(VIH+)
- Caso 11:	34 s.	2.130 g	-	-	-	-	+	+(VIH+)
- Caso 12:	38 s.	2.620 g*	+	-	-	-	+	-
- Caso 13:	41 s.	2.665 g*	-	-	+ CIA	-	-	+
- Caso 14:	37 s.	2.400 g*	+	-	-	-	+	-
- Caso 15:	38 s.	2.480 g*	-	-	-	-	-	-
- Caso 16:	39 s.	2.780 g*	-	-	-	+ HP	-	-
- Caso 17:	41 s.	2.840 g*	-	-	-	-	-	-
- Caso 18:	30 s.	1.110 g	+	-	-	-	+	+(VIH+)
- Caso 19:	40 s.	3.050 g	+	-	-	-	-	+(VIH+)
- Caso 20:	33 s.	1.080 g**	-	-	-	-	+	-

EG: edad gestacional (< 37: prematuridad moderada; < 31: prematuridad extrema); PN: peso nacimiento (*: Bajo peso; **: Retraso de crecimiento intrauterino); DF: dismorfia facial típica; MC: microcefalia; CC: cardiopatías congénitas (CIA: comunicación interauricular); MA: malformaciones asociadas (HP: hipospadias; AP: anomalías pliegues palmares); SAb: síndrome de abstinencia; TxM: toxicomanía materna (VIH+: serología materna VIH+)

mente, si bien se sospecha la existencia de numerosos casos sin diagnosticar (formas parciales), la embriofetopatía alcohólica constituye un importante problema pediátrico y obstétrico, no sólo por sus consecuencias orgánicas y funcionales en el neurodesarrollo del niño, sino también por la absoluta necesidad de detectar y evitar la ingesta de alcohol por la gestante.

Material y métodos

Se revisa, mediante estudio descriptivo retrospectivo, la ca suística propia entre los años 1985 y 1996, de los recién nacidos diagnosticados, según criterio clínico y puntuación de Majewski, como “hijo de madre alcohólica”, sin clínica asociada, o “efecto alcohólico fetal” (formas parciales), (n=20) y como “embriofetopatía alcohólica” (formas completas) (EFA) (n=13). Se incluyen 33 recién nacidos, fruto de un mismo número de gestaciones, y se recogen, tras la revisión de la historia clínica obstétrica y neonatal, variables maternas (serologías, alcoholismo y otras toxicomanías) y neonatales (edad gestacional, somatometría, patología, malformaciones, cardiopatías y clínica de síndrome de abstinencia).

Resultados

Se analizan dos grupos de pacientes, el constituido por los “hijos de madre alcohólica” o “efecto alcohólico fetal” (n= 20 casos, edad gestacional media (EG): 36 semanas (26-41 s.) (des-

viación estándar: ± 3.9); peso al nacimiento medio (PN): 2.180 gramos (760-3.050 g) (desviación estándar: ± 723) y los catalogados como “embriofetopatía alcohólica (EFA)” (n= 13 casos, EG media: 35 semanas (29-38 s.) (desviación estándar: $\pm 2,6$); PN medio: 1.800 gramos (880-2.910 g) (desviación estándar: ± 537).

En nuestra experiencia la ingesta de alcohol (n=33) por la gestante se asocia, como muestran las tablas I y II, con un alto índice de bajo peso al nacimiento (peso < percentil 10 (-1DS) (39%) y de retraso de crecimiento intrauterino (RCIU) (peso < percentil 3 (-2 DS)) (21%), malformaciones (42%, con un 9% de cardiopatías), prematuridad (54%, un 45% con EG entre 31 y 36 semanas) y toxicomanía materna (24%, con serología VIH+ en un 18%). La patología de estos neonatos viene condicionada únicamente por su prematuridad, con una mortalidad del 6% (dos casos: un prematuro extremo (EG de 26 semanas) y una recién nacida afecta de una tetralogía de Fallot), excepto en lo que respecta a las cardiopatías congénitas y al síndrome de abstinencia (24%, en los que en un 50% sólo consta el antecedente de ingesta alcohólica sin otras drogas).

En los neonatos diagnosticados de EFA (n=13) destacan el RCIU (38%), las malformaciones asociadas al síndrome (69%), las cardiopatías (15%) y la prematuridad (69%).

En cuanto a las malformaciones encontradas en ambos grupos, además, de los rasgos faciales característicos (51%) y con

Tabla II Embriofetopatía alcohólica: manifestaciones clínicas

	EG	PN	DF	MC	CC	MA	SAb	TxM
- Caso 21:	36 s.	1.510 g(**)	-	-	-	+ FP	-	-
- Caso 22:	37 s.	2.320 g(*)	+	-	-	+ HV	-	-
- Caso 23:	37 s.	2.210 g(*)	+	-	-	+ LC	-	-
- Caso 24:	36 s.	1.630 g(**)	+	+	-	-	-	-
- Caso 25:	36 s.	1.600 g(**)	-	+	-	+ HR	+	+(VIH+)
- Caso 26:	37 s.	2.295 g(*)	+	-	-	+ FP	-	-
- Caso 27:	35 s.	1.670 g(*)	+	-	-	-	-	-
- Caso 28:	34 s.	1.100 g(**)	-	+	-	-	-	-
- Caso 29:	34 s.	1.940 g	+	-	-	+ AE	-	-
- Caso 30:	29 s.	1.300 g	+	-	-	+HP	-	-
- Caso 31:	38 s.	2.910 g	+	-	-	+CQ	-	-
- Caso 32:	36 s.	2.040 g(*)	+	-	+ CA	-	-	-
- Caso 33:	30 s.	880 g(**)	+	+	+ TF	+ AS	-	-

EG: edad gestacional (< 37: prematuridad moderada; < 31: prematuridad extrema); PN: peso nacimiento (*: Bajo peso; **: Retraso de crecimiento intrauterino); DF: dismorfía facial típica; MC: microcefalia; CC: cardiopatías congénitas (CA: coartación de aorta; TF: tetralogía de Fallot); MA: malformaciones asociadas (FP: fisura palatina; HV: hemivértebras; LC: luxación de cadera; HR: hipoplasia de radio; AE: atresia de esófago; HP: hipospadias; CQ: criptorquidia; AS: apéndice sacro); SAb: síndrome de abstinencia; TxM: toxicomanía materna (VIH+: serología materna VIH+)

una baja proporción de microcefalia (15%), destacan fisura palatina (2 casos), hipoplasia de radio (1), anomalías en pliegues palmares (1), luxación congénita de caderas (1), hemivértebras (1), atresia de esófago (1), hipospadias (2), criptorquidia (1), apéndice sacro (1) y, como cardiopatías congénitas se han encontrado defectos septales (comunicación interauricular, en un paciente), síndrome de tetralogía de Fallot (1 caso) y coartación de aorta (1 caso). La clínica de síndrome de abstinencia neonatal fue evidente en el 35% de los recién nacidos sin alteraciones o con formas parciales (en el 57% sólo se declaró ingesta de alcohol) y en el 8% de las formas completas. Se debe destacar la baja proporción de microcefalia encontrada en nuestro estudio, 15% en conjunto para ambos grupos y con un 30% en el grupo EFA.

Discusión

Los hallazgos encontrados en nuestra serie coinciden con los descritos en la bibliografía en cuanto a incidencia (1,9 por mil recién nacidos vivos) y manifestaciones clínicas^(3,4), destacando únicamente la baja proporción de microcefalia (15% en conjunto para ambos grupos, con un 23% en el grupo EFA) aunque muy elevada respecto a la prevalencia de microcefalia en la población general (2,6 por cada 10.000 recién nacidos)⁽⁵⁾. Una posible explicación a esta observación podría ser el efecto de la ingesta alcohólica tras el primer trimestre de gestación, con menor repercusión sobre el desarrollo encefálico y craneal.

La presencia de un síndrome de abstinencia neonatal en el 24% de los casos, de los que aproximadamente en la mitad de ellos sólo consta adicción al alcohol, constituye la evidencia de una ingesta alcohólica próxima al parto.

La embriofetopatía alcohólica se define como el “conjunto

de malformaciones ligadas al consumo habitual de alcohol por la gestante, originada directamente por el alcohol etílico o por alguno de sus metabolitos y que asocia, en su forma completa, retraso de crecimiento pre y postnatal, trastornos funcionales del sistema nervioso central (SNC) y alteraciones craneofaciales, pudiendo acompañarse de malformaciones en otros órganos y aparatos”⁽⁶⁻⁹⁾. Este síndrome fue descrito inicialmente en 1968 por Lemoine y cols.⁽¹⁰⁾, sin embargo, sus observaciones no fueron aceptadas por la comunidad médica hasta que en 1973 dos especialistas en malformaciones Jones y Smith^(11,12), basados en las observaciones del pediatra C.Ulceland, publicaran su trabajo y describieran este patrón de malformaciones ligadas al consumo de alcohol por la embarazada.

Su etiología se fundamenta en la capacidad teratogénica y embriotóxica del etanol y sus metabolitos, con alteración en el crecimiento y multiplicación durante el período embrionario y especialmente entre las dos y ocho primeras semanas del desarrollo. Recientemente se han descrito repercusiones del alcohol sobre la migración y diferenciación neuronal y el desarrollo normal del citoesqueleto celular⁽¹³⁾. Como factores etiopatogénicos se deben destacar la etapa gestacional (con la ya mencionada importancia de las primeras diez semanas del desarrollo embrionario, sobre todo, en lo que respecta al riesgo de retraso mental y de RCIU), la dependencia del efecto a la dosis y al ritmo de la ingesta (destacando el alcoholismo crónico aunque sin olvidar el efecto de las ingestas puntuales e importantes) y la susceptibilidad individual de cada feto, relacionada con su capacidad de metabolizar el alcohol y el desarrollo y grado de maduración de sus sistemas enzimáticos⁽¹⁴⁾. A este respecto, se debe hacer especial énfasis en que no existe ningún “nivel seguro” documentado de ingesta de alcohol, por lo que se debe aconsejar a las mujeres que

se abstengan de ingerir alcohol durante el embarazo.

En 1983 la Asociación Médica Americana describe dos formas de presentación clínica, las formas incompletas o efecto alcohólico fetal y las formas completas o embriofetopatía alcohólica (EFA). Actualmente se acepta una incidencia de 1-2 casos por cada mil recién nacidos vivos para las formas completas y de 3-5 por mil para las formas parciales o incompletas^(1,2). No obstante, se sospecha una incidencia mayor de estas últimas debido a la existencia de casos sin diagnosticar, debiendo ser tenido en cuenta por el pediatra al valorar retrasos mentales no filiados y trastornos de conducta o del aprendizaje⁽¹⁵⁾. La ingesta de alcohol por la embarazada y sus repercusiones en el recién nacido, supone la tercera causa de retraso mental (10-20%) y la única evitable.

Las manifestaciones clínicas asociadas a este síndrome pueden ser agrupadas en dos grandes grupos:

1. Manifestaciones mayores:

- Deficiencia en el crecimiento pre y postnatal (80-85%): con retraso de crecimiento intrauterino (RCIU) y, tras el nacimiento, distrofia y dificultad para el medro, con pobre respuesta a la intervención nutricional, que persiste durante toda la infancia.

- Alteraciones funcionales y orgánicas en el SNC: microcefalia (80-85% en el SAF) como expresión de daño encefálico, retraso mental de intensidad variable que parece ir paralelo al RCIU (CI medio de 65), alteraciones motoras en el tono, coordinación, movimientos finos, reflejos etc. que parecen expresar daño cerebeloso, problemas en el habla y en el lenguaje y problemas de conducta⁽¹⁶⁾.

- Dismorfias craneofaciales típicas, con hipoplasia mediofacial característica (80%) (labios finos, con "filtro" hipoplásico y comisuras caídas, platirrinia con coanas antevertidas), epicanthus y blefarofimosis, microftalmía, micrognatia etc.

2. Manifestaciones asociadas:

Otras malformaciones descritas en este síndrome son: surcos palmares anómalos, fisura palatina, clinodactilia, fosa sacra, cardiopatías congénitas (10-20%, con defectos septales, tetralogía de Fallot, coartación de aorta etc.), alteraciones en extremidades, genitourinarias (10-20%, predominando el hipospadias), renales o gastrointestinales.^(17,18)

Se describe también la existencia de un síndrome de abstinencia neonatal, con debut clínico precoz y manifestaciones clínicas y tratamiento similar al producido por otras drogas, y que está relacionado con la ingesta de alcohol previa al parto. Se debe recordar en este punto que tras la ingesta por la madre el alcohol puede ser detectado, por vía placentaria, de manera casi inmediata en la sangre fetal, alcanzando en varios minutos niveles sanguíneos similares a los maternos.

El diagnóstico de la embriofetopatía alcohólica se fundamenta, en ausencia de datos patognomónicos, en la presencia de manifestaciones clínicas asociadas (destaca por su utilidad la puntuación de F. Majewski⁽¹⁹⁾ (Tabla III) que permite diferenciar entre formas parciales y completas), el antecedente materno de enolismo y los datos prenatales de sospecha (RCIU, mi-

Tabla III Puntuación clínica de la embriopatía alcohólica (score de Majewski)

<i>Con 4 puntos:</i>	- Retraso de crecimiento intrauterino - Microcefalia - Fisura palatina - Cardiopatía - Anomalías genitales mayores - Malformaciones genitourinarias - Retraso mental moderado - Hiperactividad
<i>Con 3 puntos:</i>	- Nariz chata, coanas antevertidas ("en trompeta") - Pliegues palmares anómalos
<i>Con 2 puntos:</i>	- Epicanthus - Ptosis palpebral - Disminución de las hendiduras palpebrales - Hipoplasia maxilar - Paladar ojival - Clinodactilia del 5º dedo - Camptodactilia - Limitación de la supinación - Luxación de cadera - Anomalías genitales menores - Hernias - Retraso mental leve - Hipotonía muscular
<i>Con 1 punto:</i>	- Surcos nasolabiales - Labios pequeños y finos - Hipoplasia de las falanges terminales - Fóvea sacra

Grado I o forma leve: 10 a 29 puntos; grado II o forma menos leve: 30 a 39 puntos (I y II: efecto alcohólico fetal); Grado III o forma completa (embriofetopatía alcohólica): > 40 puntos. (Majewski F. Sintomatología clínica de la embriopatía alcohólica. Madrid, 1985)

crocefalia, malformaciones, niveles maternos de gamma-GT, etc.). Al plantearse el diagnóstico diferencial se debe tener en cuenta otros síndromes poli-malformativos con fenotipo similar, destacando la importancia del cariotipo y alteraciones asociadas a tratamientos de la gestante con fármacos antiepilépticos, anticoagulantes (warfarina) o antimitóticos.

No existe ningún tratamiento específico de este síndrome y sus secuelas debiendo orientarse éste hacia el tratamiento sintomático, con cirugía correctora de los defectos y soporte psicopedagógico y de las discapacidades.

Destaca por su importancia, dada la irreversibilidad de las secuelas, las medidas preventivas que basándose en unas buenas campañas de información y educación sanitarias tengan como objetivo el disminuir la prevalencia del consumo de alcohol por la población y más específicamente el detectar y evitar la ingesta de alcohol por la gestante con la aplicación de unos adecuados programas de seguimiento y de apoyo a la embarazada. Como curiosidad se puede mencionar que en Norteamérica y

desde noviembre de 1989 en las etiquetas de las bebidas alcohólicas figura la siguiente nota: "Advertencia del gobierno: Según las autoridades sanitarias, las mujeres no deben ingerir bebidas alcohólicas durante el embarazo debido al riesgo de defectos al nacimiento". En este punto es importante resaltar que si bien el cese de la ingesta tras el primer trimestre de gestación no reduce el riesgo de malformaciones sí que parece disminuir el grado de afectación neurológica.

El alcohol y sus metabolitos se eliminan en grandes cantidades por la leche materna, con el riesgo de afectación del desarrollo motor en el lactante, por lo que este aspecto debe ser tenido en cuenta, sobre todo, si no puede asegurarse el cese de ingesta por la madre.

Mientras que el pronóstico vital de estos niños viene condicionado por un aumento de la morbimortalidad perinatal y la presencia de malformaciones asociadas, especialmente cardíacas, el pronóstico funcional es, en general, malo debido a la aparición de serios problemas en su neurodesarrollo, con retraso mental y trastornos de conducta⁽²⁰⁾.

Bibliografía

- 1 Elorza JFJ. Síndrome alcohólico fetal (SAF) o embriopatía fetoalcohólica. *Acta Pediatr Esp* 1988; **11**:671-676.
- 2 Aguilar J. Los enemigos del feto (drogas, alcohol, tabaco y SIDA). *Pediatría rural* 1996; **26**:211-219.
- 3 Mestres J. Síndrome alcohólico fetal. *Jano* 1985; **657**-M (30 junio-11 julio):55-58.
- 4 Hervías B, Rico M, Santos J y cols. Estudio retrospectivo de los recién nacidos de madres alcohólicas (1ª parte). *Rev Esp Obst y Gin* 1983; **42**:560-590.
- 5 Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E. ECEMC. Hospital Universitario San Carlos. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.
- 6 Jiménez R, Figueras J, Botet F. Hijo de madre alcohólica (síndrome alcohólico fetal). En: Neonatología. Procedimientos diagnósticos y terapéuticos 2ª. ed. Barcelona, Editorial Espaxs, 1995; pp 197-199.
- 7 Cahuana A, Krauel J, Molina V, Lizárraga I, Alfonso H. Fetopatía alcohólica. *An Esp Pediatr* 1977; **10**:673-676.
- 8 Cahuana A, Gairi JM, López C, Pascual P, Giner P, Traveira J. Embriopatía fetoalcohólica. Estudio en 17 casos. *An Esp Pediatr* 1982; **16**:302-311.
- 9 Ballesta F y Cruz M. Síndrome alcohólico fetal y alteraciones cromosómicas. *Arch Pediatr* 1978; **29**:435-439.
- 10 Lemoine P, Harousseau H, Borteyru JP y cols. Les enfants de parents alcooliques. Anomalies observées á propos de 127 cas. *Quest Med* 1968; **21**:476-482.
- 11 Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* 1973; **2**:999-1001.
- 12 Jones KL, Smith DW, Ulleland CN, Pytkowicz A. Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet* 1973; **1**:1267-1271.
- 13 Chmielewski C, Quesada A, Prada F y cols. Estudio experimental sobre los efectos del consumo de alcohol durante el desarrollo embrionario. Premio Ordesa 1996. *An Esp Pediatr* 1996; suppl **85**:9-25.
- 14 Day NL, Jasperse D, Richardson G y cols. Efectos de la exposición prenatal al alcohol sobre el crecimiento y la morfología del recién nacido. *Pediatrics* (ed. esp) 1989; **28**:149-154.
- 15 Little BB, Snell LM, Rosenfeld CR, Gilstrap LC, Gant NF. Failure to recognize fetal alcohol syndrome in newborn infants. *Am J Dis Child* 1990; **144**:1142-1146.
- 16 Bönnemann C, Meinecke P. Holoprosencefaly as a possible embryonic alcohol effect: another observation (Letter). *A J Med Genet* 1990; **37**:431-432.
- 17 Martínez-Frías M, Rodríguez-Pinilla E. Tracheoesophageal and anal atresia in prenatal children exposed to a high dose of alcohol. *A J Med Genet* 1991; **40**:128.
- 18 Karasik JB, Marion RW. Gastrointestinal and renal malformations associated with prenatal exposure to alcohol and other teratogens. *A J Med Genet* 1992; **42**:854.
- 19 Majewski F. Sintomatología clínica de la embriofetopatía alcohólica. En: Jornadas Internacionales sobre el Síndrome alcohólico fetal. Madrid-1985. Madrid Ed. Fundación Valgrande Serie Científica 1985; pp 15-43.
- 20 Jones KL, Smith DW, Streissguth AP, Myriantopoulos NC. Outcome in offspring of chronic alcoholic women. *Lancet* 1974; **1**:1076-1078.