

SECCIÓN DE TRABAJOS CIENTÍFICOS ORIGINALES**Alteraciones oculares asociadas con el síndrome alcohólico fetal****Dr. Ariel Prado Serrano, Dra. Melissa Prieto Ortiz****RESUMEN**

El síndrome alcohólico fetal (SAF) es una condición dismórfica asociada con el alcoholismo gestacional, relacionándose los rasgos clínicos con la sensibilidad tisular, la dosis y la duración de la exposición al etanol. Estudios recientes indican que la plasticidad neuronal juega un papel importante en el desarrollo del cerebro y de la corteza visual, particularmente. Algunos de los factores clave involucrados en la plasticidad incluyen a los receptores de N-metil-D-aspartato y a los receptores GABA, y la exposición etílica, en etapas embrionáricas, induce alteraciones funcionales en dichos factores. Las anomalías sistémicas asociadas con la teratogenicidad alcohólica pueden agruparse en cuatro categorías: alteraciones funcionales específicas del sistema nervioso central, deficiencias en el desarrollo, anomalías faciales y variadas malformaciones de otros órganos, entre los que se encuentra el sistema visual.

Las alteraciones oftalmológicas frecuentemente asociadas son: ptosis uni o bilateral, estrabismo y miopía alta. En el segmento anterior es posible encontrar microcornea, modificaciones en la cámara anterior, glaucoma congénito, catarata y persistencia de la arteria hialoidea. Finalmente, en fondo de ojo, la hipoplasia de papila y el incremento de la tortuosidad arteriovenosa retiniana son hallazgos relativamente frecuentes de esta entidad.

En México no existe una documentación del SAF, siendo el objetivo del presente trabajo resumir la experiencia existente en la literatura médica de la teratogénesis ocular por alcohol, con objeto de ayudar en el reconocimiento temprano de los neonatos afectados, iniciar terapia de rehabilitación y facilitar el consejo familiar.

Palabras clave: Alcohol etílico, alcoholismo, teratogénesis, malformaciones sistémicas, malformaciones oculares.

SUMMARY

The fetal alcohol syndrome (FAS) is characterized by pre and postnatal growth retardation, mental and motor alterations and malformations of different organs, being the most typical the facial anomalies. Activity-dependent neuronal plasticity is thought to play a critical role in the development of the brain and the visual cortex in particular, some of the key factors involved in neocortical plasticity include *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors, GABA_A receptors importantly, and alcohol exposure may induce substantial and long-lasting functional alterations of each of these factors.

The abnormalities most typically associated with alcohol teratogenicity can be grouped in four categories: central nervous system dysfunctions; growth deficiencies; a characteristic cluster of facial abnormalities and variable minor and major malformations.

The ocular involvement in FAS occurring in the outer eye region is ptosis and strabismus. Vision is severely affected. Abnormalities of the eyes anterior and media segments consist of microcornea, shallow anterior chamber and congenital glaucoma, cataract and persistent hyaloid artery.

The most frequent abnormalities that occur in retinal fundus consists of hypoplasia of the optic nerve head and an increase in the tortuosity of the arteries and veins.

The FAS in Mexico has not been documented yet. The purpose of this article is to summarize the medical experience with the ocular features of ethyl alcohol teratogenesis to aid in the early recognition of those people affected and to facilitate appropriate family preventive counselling and rehabilitation.

Key words: Ethilic alcohol, alcoholism, teratogenesis, systemic malformations, ocular malformations.

INTRODUCCIÓN

El efecto teratógeno potencial del alcohol se sospechó durante siglos, pero fue hasta los estudios de Lemoine (1) y las observaciones de Jones y Smith (2), en 1973, que se describieron las condiciones dismórficas asociadas con el alcoholismo en la etapa gestacional. A partir de entonces, numerosas investigaciones médicas (3-7) han destacado la acción teratógena del alcohol sobre el feto, conformando los rasgos clínicos característicos del síndrome alcohólico fetal (SAF) que debe ser identificado, en vista del creciente uso de bebidas alcohólicas en este periodo, dado que tiene un efecto de dimensiones epidemiológicas muy importante.

Estudios recientes indican que la incidencia del SAF es de uno a dos neonatos vivos por cada mil nacimientos, aunque existe un porcentaje importante con expresiones parciales del síndrome que puede ser de tres a cinco neonatos vivos por mil (4). Sin embargo, no en todos los casos en que la madre gestante consume alcohol en dosis altas se presenta el SAF, pero se calcula que al menos una de cada 10 mujeres que consumen alcohol en dosis altas durante el embarazo tendrá un producto de la gestación con este síndrome.

Se ha encontrado una alta frecuencia del SAF en comunidades de las reservas indias americanas que son de 10 casos por cada 1000 nacidos vivos. En el año 2000 se examinó a 992 sujetos en el sur de África y se encontró una incidencia de SAF de 40.5 a 46.4% por cada 1000 niños de entre 5 y 9 años (6). En México no existen, hasta la fecha, estudios epidemiológicos que determinen la prevalencia de SAF en la población general, por lo que frecuentemente es subdiagnosticado, no sólo en la práctica oftalmológica en lo particular, sino también en otras ramas médicas en general.

Se ha destacado la relación del SAF con deficiencia mental y coeficiente intelectual promedio que oscila alrededor de 60, y es causa importante de problemas sociales en la infancia por alteraciones en el desarrollo de la conducta, hiperactividad, dificultad para el aprendizaje y otros trastornos, resaltando la acción teratógena del alcohol sobre el SNC del embrión y feto que afecta el desarrollo normal del encéfalo, en especial al comienzo de la gestación, cuando se produce la inducción dorsal, proliferación y migración celular. Dichas alteraciones se traducen en malformaciones severas tipo hidrocefalia, microcefalia, mielomeningocele y agenesia del cuerpo calloso, o menos severas como microdisplasias o anormalidades bioquímicas. En trabajos experimentales se ha observado que la síntesis de DNA está disminuida específicamente en el encéfalo, aunque no se sabe si este hecho se debe a efectos dañinos del alcohol mismo o a alguno de sus productos de biotransformación (5).

El defecto nutricional materno asociado juega papel importante en la patogenia del SAF por la repercusión fetal de las deficiencias nutricionales de aminoácidos, vitaminas y minerales, especialmente zinc, y otras complicaciones como hipoglucemia, cetosis y lactacidemia. Se ha determinado que las dosis de mayor riesgo teratógeno fetal es de 90 ml o más de alcohol puro al día, mientras que la ingestión de dosis más bajas provoca menor cantidad de malformaciones fetales, aunque siguen observándose las alteraciones del SNC (5, 6).

El aumento en la presentación podálica durante el trabajo de parto, así como abortos espontáneos de repetición por dosis excesivas y aun moderadas (6), son efectos importantes atribuidos a la ingesta de alcohol por la mujer gestante. Además, en el varón adulto también existe un efecto mutagénico que provoca alteraciones en el espermatozoma (7), en la ultraestructura de los espermatozoides (8) y aun en la composición del semen (8, 9).

El alcohólico frecuentemente abusa en la utilización de otros fármacos, especialmente cafeína, nicotina y benzodiazepinas, siendo estas últimas mejor absorbidas en el tracto gastrointestinal, lo que aumenta o sinergiza los efectos deletéreos del alcohol etílico sobre la capacidad psicomotriz y depresora del SNC (10-12).

EFFECTOS DEL ALCOHOL SOBRE EL FETO

La teratogenicidad por etanol tiene una amplia gama de anomalías fenotípicas, y existen numerosos elementos individuales para el diagnóstico del SAF, aunque no hay uniformidad de criterios para su identificación. La variedad fenotípica probablemente resulte de la dosis etílica, tiempo, edad gestacional y genotipo fetal.

Las anormalidades típicamente asociadas con esta entidad pueden agruparse en cuatro categorías:

1. Disfunciones del sistema nervioso central
2. Deficiencias en el crecimiento
3. Anormalidades faciales
4. Malformaciones mayores y menores

Las principales malformaciones específicas de cada categoría se muestran en el cuadro 1.

Alteraciones del sistema nervioso central

El retardo mental, desde marginal hasta grave, ha sido uno de los más serios problemas asociados con la teratogenicidad etílica (13-15). Sin embargo, surge la pregunta de si esta deficiencia mental es resultado único de la exposición prenatal al etanol o hasta qué grado influye en la vida postnatal de padres alcohólicos.

En general, los pacientes fenotípicamente más relacionados, tienen coeficientes intelectuales más bajos, justificándose la agresión prenatal con las alteraciones dismórficas y el retraso mental (16). En estudios neuropatológicos, las principales malformaciones encontradas han sido por falla o interrupción de la migración neuronal y glial (17), siendo las anormalidades macroscópicas más frecuentes las displasias cerebelares, patrones celulares eterotópicos en la corteza cerebral y anormalidades subtentoriales (18) relacionadas con hidrocefalia (19) y microcefalia (20), elementos diagnósticos que reflejan la deficiencia en el crecimiento cerebral. (21-24).

El etanol ha mostrado interferir con la organización celular cerebral (25-27) debido a su efecto potencial en la génesis de defectos del tubo neural (28); sin embargo, el mielomeningocele (29) y el lipoma lumbosacro reportado por algunos autores (29-30) requiere de más investigación.

Cuadro 1. Características asociadas con el SAF

Área	Frecuente	Ocasional
Globos oculares	Ptosis, estrabismo, pliegues epicánticos	Miopía, microftalmia, blefarofimosis
Pabellones auriculares	Rotación posterior	Concha poco desarrollada
Boca	Salientes palatinas prominentes	Labio y paladar hendido, dentición deficiente
Corazón	Defectos septales, atriales	Tetralogía de Fallot, anomalías de grandes vasos
Renogenital	Hipoplasia genital	Hipospadias, hidronefrosis
Piel	Hemangiomas	Hirsutismo infantil
Músculo esquelético	Pectus excavatum	Limitación movilidad articular, hipoplasia ungueal, polidactilia, sinostosis, xifosis, síndrome de Klippel-Feil, hernias diafragmáticas, diastasis de rectos
SNC	Retraso mental leve a moderado, microcefalia	Deficiente coordinación, hipotonía
Deficiencia del crecimiento	<2 de peso y talla	Menos tejido adiposo

En el periodo neonatal las anomalías neurales son patentes, encontrándose mayor irritabilidad, temblor distal y reflejo de succión disminuido en neonatos.

Los infantes mayores manifiestan alteraciones ligeras de las funciones cerebelares (22, 23) e hipotonía (21-24). En escolares, la hipertonia en miembros pélvicos e hipotonía en miembros torácicos son frecuentes y en algunos casos se encuentra hiperactividad, siendo esto último no concluyente en cuanto a su base orgánica o ambiental.

En un modelo experimental realizado en hurones (seleccionados debido a que su corteza visual se caracteriza por columnas de orientación similares a las que conforman la corteza visual en el humano), se demostró que la exposición temprana al alcohol rompe la plasticidad visual cortical durante el periodo gestacional entre los días 10 al 30, lo cual equivale en humanos al final del segundo y tercer trimestres, mostrando que la exposición prolongada al etanol (6) determina alteraciones en las neuronas de la corteza visual, en los receptores de GABA y malformaciones en los receptores de NMDA, directamente relacionados con la plasticidad cortical visual y la orientación selectiva, además de afectar los axones de las células ganglionares de la retina aunque todavía no se define específicamente de qué manera están afectadas esta vías (2).

En estudios experimentales se ha determinado que las células macrogliales, astrocitos y oligodendrocitos, son un componente citoarquitectural esencial para el nervio óptico, cumpliendo diversas funciones en el mantenimiento y defensa de neuronas y axones ópticos, formando la vaina de mielina y favoreciendo la integridad y actividad de la misma. Por lo tanto, utilizando marcadores del SN y técnicas inmunológicas, se demostró que la exposición al alcohol durante la gestación altera la morfogénesis del nervio óptico, lo cual induce cambios en la expresión proteica durante los períodos pre y postnatales (3, 6).

Deficiencias en el crecimiento

La mayoría de los infantes con SAF tienen deficiencias desde el nacimiento en cuanto a peso y talla, con dos desviaciones estándar del promedio y circunferencia craneana por

debajo del percentil 10 corregida por edad gestacional y, a pesar de no mencionarse siempre en la literatura, es posible encontrar disminución constante del tejido adiposo (29), sin embargo, resultados de estudios endocrinológicos no han reportado concentraciones plasmáticas disminuidas de hormona del crecimiento, cortisol o gonadotropinas (25, 26).

Facies característica

A pesar de que ciertas características indican deficiencias mental y del crecimiento, las similitudes faciales de los niños con SAF los unen dentro de una entidad única: microcefalia, fisuras palpebrales cortas, epicanto bilateral, hipoplasia maxilar, micrognatia y disminución del espesor del labio superior y/o ausencia del surco naso labial, lo que aparenta que la distancia entre éste y las alas nasales es mayor.

Básicamente, la facies (figura 1) característica está dada por los elementos antes mencionados además de nariz corta, puente deprimido y pliegues epicánticos acentuados. En el pabellón auricular se encuentra rotación posterior del hélix y alteraciones en la forma de la concha, mientras que la mandíbula por lo general es pequeña al nacimiento, que no siempre termina con el desarrollo ponderal ulterior o incluso puede acontecer lo contrario, en cuyo caso se manifestará por prognatismo en la adolescencia.

Tomada en conjunto, la facies característica del SAF es tan distintiva como la del síndrome de Down, la facies hidantoinica o de la distrofia muscular de Duchenne, por lo que la evaluación en el caso del SAF debe de ser intencionada debido a la tendencia general al subreporte del consumo de bebidas alcohólicas por mujeres embarazadas, lo que explicaría el hecho de que dosis muy bajas estuvieran asociadas a multiteratogenicidad (31).

Malformaciones mayores y menores

En el cuadro 1 se resumen algunas malformaciones, entre ellas destacan las cardíacas (en especial defectos septales), anomalías articulares y de los miembros, incluidas restricciones de movimiento y alteraciones en las líneas palmares. Debe efectuarse diagnóstico diferencial en aquellos niños severamente afectados por los síndromes de Lange y de Noonan.

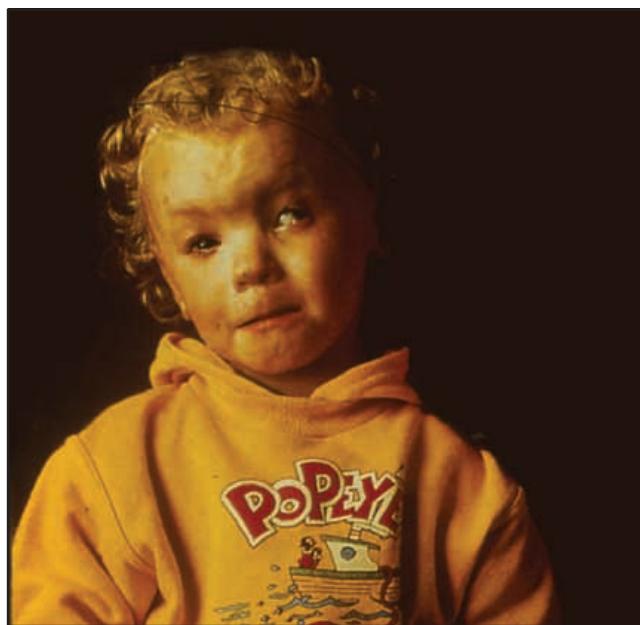


Fig. 1. Faccies característica de un niño con Síndrome Alcohólico fetal. Las alteraciones palpebrales y el estrabismo, además de otras malformaciones faciales son evidentes y casi patognomónicas.

ALTERACIONES OFTALMOLÓGICAS

Son frecuentes en la región externa del ojo y consisten en fisuras palpebrales horizontales cortas, telecanto, microftalmia, blefarofimosis y ptosis uni o bilateral, manifestaciones que se aprecian más acentuadas en el periodo neonatal y se mantienen evidentes en la infancia (por ejemplo, la ptosis que se encuentra hasta en 20 por ciento de los niños con SAF), mientras otras, son difícilmente detectables hasta la adolescencia, momento en que se desarrollan nuevas características de esta entidad (32).

Mucho del conocimiento actual sobre el origen de las estructuras faciales fetales se ha revisado en años recientes, y muestra que las células de las crestas neurales son en su mayoría de origen materno y crean muchas estructuras rostrales del producto. Los tejidos conectivos de cara, párpados, conjuntiva y órbita, así como estructuras de ésta, se originan de la cresta neural, y su relación tan estrecha puede explicar en forma parcial el desarrollo de la teratogénesis del etanol en dicha región, como el síndrome de malformación facial múltiple (33).

Función visual

Se han encontrado mayores errores de refracción, en especial miopía, además de hipermetropía, que lo esperado para la población general, y aunque no es posible afirmar que el retraso mental y los problemas de comportamiento en los niños con SAF contribuyan a su deficiencia visual, es factible afirmar que el alcoholismo materno puede contribuir a dichas alteraciones de agudeza visual debido a que los ojos tienen malformaciones oculares pronunciadas las cuales van de la mano con los problemas de refracción. La exposición al alcohol dio una elevada prevalencia de ambliopía (33) y

una pobre ejecución en las habilidades de la percepción visual hecha con pruebas neurofisiológicas (34).

Movilidad ocular

Estrabismo, específicamente la endotropía son entidades comunes en el SAF. Cuando ocurren en conjunto con el típico dismorfismo facial, el estrabismo debe ser considerado como un signo diagnóstico adicional del SAF; además, puede estar acompañado de ptosis uni o bilateral (20%) mientras que el nistagmo es menos frecuente (34).

Segmento anterior

Ha sido descrita en niños con SAF una amplia gama de anomalías, entre las que se encuentran leucoma corneal, alteraciones de la cámara anterior y ángulo iridocorneal, así como coloboma del iris y úvea y combinaciones de éstas, en especial las anomalías de Axenfeld y Peter (34). Embriológicamente lo anterior se explica por la necesidad de un endotelio normal para la formación de la membrana de Descemet, entre las semanas 12 a 14, y si el efecto teratógeno del alcohol ocurre antes de iniciarse la migración del mesénquima para la formación del endotelio corneal, los queratocitos, células del estroma iridiano, endotelio y membrana de Descemet, sólo alcanzarán la córnea periférica determinando así las alteraciones morfostáticas (35). En estudios más recientes también se han encontrado catarata, microcórnea y persistencia de la vasculatura fetal (36).

Los hallazgos que con más frecuencia se encuentran durante el examen oftalmoscopio del fondo ocular son la hipoplasia de papila (figura 2), misma que se encuentra con bordes irregulares uni o bilateralmente, con presencia de un anillo doble que la circunda parcial o totalmente (37). Es importante mencionar que en la etiología de dicha hipoplasia deben tomarse en consideración otros factores precipitantes, como la *diabetes mellitus* materna, intoxicación por quinina, medicación anticonvulsiva, malformaciones cerebrales y otros trastornos hereditarios, lo que quizás indica que el nervio óptico embrionario y fetal reacciona a diferentes teratógenos en forma inespecífica. En un ensayo clínico no del todo reciente (38) se administró brimonidina en la retina y en el nervio óptico en ratas expuestas a etanol, demostrándose por análisis inmunocitoquímico, que la síntesis del RNA y la densidad de la transcripción están reducidas significativamente en tejido ocular expuesto al etanol.

La tortuosidad marcada con trayectos acentuadamente irregulares ha sido descrita en la retinopatía del prematuro en las primeras horas de vida de un recién nacido y en pacientes con enfermedad congénita cardiaca (38) así como en infantes con coartaciones aórticas (39). En los niños con SAF dicha tortuosidad también se observa en las arterias y de forma más acentuada en las venas retinianas (figura 2).

Los estudios experimentales ayudan a determinar, en parte, de qué manera afecta la ingesta de etanol en el periodo prenatal, aunque no de una manera muy completa debido a que no se tiene el mismo metabolismo genético al etanol y no se puede calcular una dosis-respuesta válida para los efectos en humanos; además de que en la literatura no se han encontrado



Fig. 2. Fotografía de fondo ocular en la que se observa un nervio óptico poco desarrollado, (hipoplásico) y tortuosidad marcada de la vasculatura retiniana, en un sujeto con SAF.

muchos estudios clínicos y epidemiológicos en humanos, siendo una enfermedad importante a nivel social por las alteraciones que ocasiona en el feto las cuales van a ser irreversibles.

Finalmente, es de suponerse que el alcohol sea la más antigua de las substancias con efectos sobre la mente y la conducta. Integra la imagen de un problema que, siendo universal, reviste ciertas peculiaridades en la salud individual, familiar y social e igualmente antiguos son los intentos por evitar su abuso (39).

El alcoholismo materno reviste importancia especial, pues la embarazada que ingiere etanol pone en riesgo al producto en desarrollo y es la causa teratógena conocida más frecuente de retraso mental en la cultura occidental, encontrándose que los hijos de alcohólicos tienen más posibilidades de desarrollar esta enfermedad.

Los problemas importantes relacionados con el alcoholismo en el núcleo familiar son múltiples: pobreza, disfunción conyugal, soledad, y la formación de individuos sin perspectivas ni futuro, que si bien integran diferentes aspectos de un mismo padecimiento, no aportan información acerca de la compulsión por beber, que aún es desconocida (40).

En México el problema del consumo de bebidas alcohólicas por mujeres embarazadas no ha sido estudiado plenamente, lo que plantea la pregunta sobre el papel de los episodios de intoxicación alcohólica aguda sobre la gestación (41).

La mujer mexicana parece tener cierta predilección por el consumo de cerveza, que es la bebida más señalada como causante específica de algunos efectos adversos sobre el producto. Otro fenómeno importante es la ingestión de pulque, supuestamente «para fortalecer la leche», según lo dictado por costumbres populares y que prácticamente no ha llamado la atención científica (42, 43).

Es evidente la necesidad de investigaciones antropomédicas en este respecto así como la contestación a preguntas

como el papel del consumo social de alcohol sobre el fenotípo del producto (44), determinar los mecanismos por los que el alcohol o sus metabolitos producen sus efectos en el embrión o en el feto, y la posibilidad de emplear técnicas diagnósticas prenatales para la detección del SAF (45, 46).

De acuerdo con los conocimientos y medios actuales, el problema es patente y el futuro un tanto sombrío. El estudio de poblaciones en riesgo, como lo es la demandante de los servicios psiquiátricos (47) o con bajo índice de servicios de atención prenatal debe ser considerado prioritario con objeto de prevenir las consecuencias del alcoholismo en la descendencia, por medio de la enseñanza médica a la población, control de la salud materna y educación escolar, para disminuir el número de víctimas inocentes de este peligroso padecimiento, el cual con una mayor difusión puede ser prevenible (48).

REFERENCIAS

1. Lemoine P, Harousen H, Borteyru J y cols. Les enfants de parents alcooliques, anomalies observées. *Quest Med* 1968; 25:476-882.
2. Jones K, Smith D. Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet* 1973; 25:1267-1271.
3. Hanson W, Streissguth A. The effects of moderate alcohol consumption during pregnancy on fetal growth and morphogenesis. *J Pediatr* 1978 ; 92:457-460.
4. Deheane P, Titram M. Fréquence du syndrome d'alcoolisme fetal. *Nour Med* 1977; 6:1763.
5. Volpe J. Desarrollo normal y anormal del cerebro humano. *Clin Perinat* 1977; 4:3-10.
6. Alexandre E, Medina T, Krahe A, Ary S. Early Alcohol Exposure induces persistent alteration of cortical columnar organization and reduced orientation selectivity in the visual cortex. *J Neurophysiol* 2005; 93:1317-1325.
7. Galvad A. Alterations in the testicular morphology in alcoholic disease. *Alcoholism* 1982; 6:122-130.
8. Semesuk M. Investigation on the ultrastructure of spermatozooids in chronic alcoholics. *Microskn Anat Forsh* 1976; 90:1113.
9. Joffe J. Influencia sobre el periodo perinatal de la exposición a drogas por parte del padre. *Clínicas de Perinatología* 1978; 1:21.
10. Linnoila M, Hakkinen S. Effects of diazepam and codeine alone and in combination with alcohol on simulated driving. *Clin Pharmacol Ther* 1974; 15:368-375.
11. Sarrio L. Interaction of drugs with alcohol on human psychomotor skills related to driving: Effects of sleep deprivation or two weeks treatment with hypnotics. *J Clin Pharmacol* 1975; 15:52-60.
12. Prado A. Manifestaciones clínicas en el síndrome alcohólico fetal. *Acta Médica* 1992; 38:31-37.
13. Steeg C, Woolf P. Cardiovascular malformations in the fetal alcohol syndrome. *Am Heart J* 1979; 98:635-640.
14. Luser H, Majewski F. Type and frequency of cardiac defects in embryo-fetal alcohol syndrome. Report of 16 cases. *Br Heart J* 1977; 39:1319-1324.
15. Newman S. Simultaneous occurrence extrahepatic biliary atresia and fetal alcohol syndrome. *Am J Vis Child* 1979; 133:101-105.

16. Quazi Q. Renal anomalies in fetal alcohol syndrome. Pediatrics 1979; 63:886-894.
17. Goldstein G. Neural tube defects and renal anomalies in a child with FAS. Pediatr 1978; 93:636-642.
18. Rasche E. New ophthalmic findings in fetal alcohol syndrome. Jama 1981; 245:108-115.
19. Jones K, Smith D. The fetal alcohol syndrome. Teratology 1975; 12:1-10.
20. Pinazo D, Cervera R, Pons S y cols. Mechanisms of protein expression in the rat optic nerve. modifications by alcohol exposure. Arch Soc Español Oftalmol 2005; 2:234-39.
21. Streissguth A, Herman C. Intelligence, behavoir and patients. J Pediatr 1978; 92:363-367.
22. Hanson J, Jones K y cols. Fetal alcohol syndrome: experience with 42 patients. JAMA 1976 ; 235: 1458-1460.
23. Hermier M, Le Clerck F. Le nanisme intrautérin avec débilité mentale et malformations dans le cadre de l'embryofoetopathie alcoolique: a propos de quatre cas. Pediatrie 1976; 31:749-762.
24. Mulvihill L, Klimas J, Stokes D. Fetal alcohol syndrome: seven new cases. Am J Obstetric Gynecol 1976; 125:937-941.
25. Noonan J. Congenital heart disease in the fetal alcohol syndrome. Am J Cardiol 1976; 37:160-168.
26. Tze W, Friesen H, McLeod P. Growth hormone response in fetal alcohol syndrome. Arch Vis Child 1976; 51:703-706.
27. Clarren K, Smith W. The fetal alcohol syndrome. N Eng J Med 1978; 298:19-28.
28. Mena M. Ingestión de alcohol entre padres de niños con subnormalidad mental, desnutrición y desajustes sociales. Rev Chil Pediatr 1986; 57:595-601.
29. Conner S. Marijuana and alcohol use in pregnancy. Drug Intelligence Clin Pharmacy 1984; 18:233-234.
30. Borges G. Consumo moderado de bebidas alcohólicas por mujeres embarazadas: una controversia epidemiológica. Salud Pública de México 1988; 30:14-24.
31. Yitez M, Koranyi G, Gonczy E. A semiquantitative score system for epidemiologic studies of fetal alcohol syndrome. Am J Epidemiol 1984; 119:301-308.
32. Prado A, Palma J. Síndrome alcohólico fetal. Perinat Reprod Hum 1990; 4:118-123.
33. Stromland K. Ocular involvement in the fetal alcohol syndrome. Surv Ophthalmol. 1987; 31:277-284.
34. Kerstin S, Pinazo D. Ophthalmic involvement in the fetal alcohol syndrome: clinical and animal model studies. *Alcohol and Alcoholism*. 2002; 37:2-8.
35. Chao R, Bowe R. Ocular manifestations in the fetal alcohol syndrome. Br J Ophthalmol 1991; 75:524-526.
36. Stromland K. Ocular abnormalities in the fetal alcohol syndrome. Acta Ophthalmol 1985; 63:171.
37. Stromland K. Ocular involvement in fetal alcohol syndrome. Surv Ophthalmol 1987; 31:277-84.
38. Miller M, Epstein R. Anterior segment anomalies associated with the fetal alcohol syndrome. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1984; 21:8-18.
39. Milis J, Graubard B, Harley E y cols. Maternal Alcohol consumption and birthweight. JAMA 1984; 252:1875-1879.
40. Wildsnack R, Wildsnack S, Klassen A. Womens drinking and drinking problems: Patterns from 1981 national survey. Am J Health 1984; 74:1231-1238.
41. Little R, Asker R, Sampson P y cols. Fetal growth and moderate drinking in early pregnancy. Am J Epidemiol 1986; 123:25-36.
42. Enhart C, Sokol R. Alcohol teratogenicity in the human a detail assesment of specificity critical period and threshold. Am J Obst Gynecol 1987; 156:33-39.
43. Behrman R. Preventing low birth weight: a pediatric perspective. Pediatrics 1985; 107:842-854.
44. Rubin P, Craig G y cols. Prospective survey of therapeutic drugs, alcohol and cigarettes during pregnancy. Br Med J 1986; 91:81-83.
45. Sulaiman N, Florey D, Taylor D. The use of drugs, alcohol and cigarettes during pregnancy. Br Med J 1986; 292:699-706.
46. Shiono P, Kleobanoff M, Rhoads G. Smoking and drinking during pregnancy. JAMA 1986; 255:82-84.
47. Mena M, Pacheco Y. Cardiopatías congénitas en el síndrome alcohólico fetal. Rev Chil Pediatr 1986; 57:398-412.
48. Filmore K. The social victims of drinking. Br J Addict 1985; 80:307-314.
49. Blume B. Women and alcohol: a Review. JAMA 1986; 256: 1467-1470.

Cita histórica:

El primer reporte sobre retinopatía tóxica por digital fue publicado por **Withering** en 1785: *Withering W. An Account of the Foxglove and Some of Its Medical Uses: With Practical Remarks on Dropsy and Other Diseases. London, Broomssleigh Press, 1785.*