

Identificación del consumo de alcohol y derivados de cocaína en el embarazo mediante el análisis de meconio

Mario Moraes Castro^{1*}, Gabriel González Rabelino², Claudio Sosa Fuertes³, Eleuterio Umpiérrez Vazquez⁴, Andrea Ghione da Rosa¹, Sandra Berta Lopez², Cecilia Izubiajerez Fulco¹, Pablo Voituret Baez⁴, José Barceló Cal¹, Victoria Duarte Moraes¹, Paula Baez Petrocelli¹, Daniel Borbonet Legnani¹.

Resumen

El consumo de alcohol y cocaína puede afectar la salud de la embarazada, el feto y el desarrollo infantil, por lo cual es importante el reconocimiento de la exposición fetal a estas sustancias para planificar un adecuado seguimiento y una intervención oportuna. Los objetivos del estudio fueron conocer la frecuencia de consumo de alcohol, cocaína y/o derivados en la población del Hospital Pereira Rossell en Montevideo, Uruguay. Se realizó un estudio observacional analítico de corte transversal. Se incluyeron 240 puérperas y sus hijos nacidos en el Hospital Pereira Rossell entre noviembre 2010 y marzo 2011. Para el estudio se aplicó un método de identificación de esteres etílicos de ácidos grasos libres en meconio de recién nacido desarrollado en el Polo Tecnológico de Pando, Facultad de Química, Universidad de la República, para el presente estudio. La media de edad materna en la población fue de 25 años. Declararon consumir alcohol durante la gestación 81 mujeres (33,75%) pero se confirmó la presencia de esteres etílicos de ácidos grasos libres en 113 muestras de meconio correspondientes al 49,78%; el 9,25% de las muestras dieron positivos para el consumo de clorhidrato de cocaína y pasta base de cocaína. El consumo de alcohol en el embarazo se constató en la mitad de las embarazadas. El consumo de derivados de cocaína en la población de estudio fue elevado. La utilización de muestras de meconio permite identificar a los fetos expuestos con mayor seguridad que basados en el reporte de la paciente.

Palabras clave: Embarazo, recién nacido, cocaína, alcohol, meconio.

Title: Identification of alcohol and cocaine derivatives consumption in pregnancy through meconium analysis.

Abstract

The consumption of alcohol and cocaine can affect pregnant's health, fetus's health and child development, so it is important to recognize fetal exposure to these substances in order to plan appropriate monitoring and timely interventions. The aim of the study was to determine the frequency of alcohol consumption and cocaine intake in the Hospital Pereira Rossell's (Montevideo, Uruguay) population. The investigation consisted on an observational analytic cross-sectional study of 240 puerperal women

1. Departamento de Neonatología, Facultad de Medicina, Universidad de la República; Centro Hospitalario Pereira Rossell, Uruguay.

2. Cátedra de Neuropediatría, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

3. Cátedra de Ginecología C, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

4. Unidad de Medio Ambiente, Drogas y Doping, Polo Tecnológico de Pando, Facultad de Química, Universidad de la República, Uruguay.

* Contacto: Mario Moraes Castro. E-mail: marmoraes@gmail.com

and their children born at the Hospital Pereira Rossell from November 2010 to March 2011. The method used for the identification of free fatty acid ethyl esters in meconium of newborns was developed at the Polo Tecnológico de Pando, Facultad de Química, Universidad de la República for this investigation. The media of maternal age was 25; Alcohol consumption during pregnancy was admitted by 81 women, and the presence of free fatty acids ethyl esters was confirmed in 113 cases (49.78%); the consumption of cocaine hydrochloride and freebase cocaine was positive in 9.25% cases.

Alcohol consumption was identified in half of pregnant women. The consumption of cocaine derivatives in the population studied was high. Exposed fetus can be identified with the analysis of meconium samples, with more certainty than by reports of patients.

Key Words: Pregnancy, newborn, cocaine, alcohol, meconium.

Introducción

El consumo de alcohol y cocaína puede afectar la salud de la embarazada, el feto y el desarrollo infantil. Como los efectos del alcohol y otras drogas pueden no identificarse en el momento del parto es importante el reconocimiento de la exposición fetal para planificar un adecuado seguimiento del recién nacido y la intervención oportuna. Las manifestaciones de la exposición fetal al alcohol pueden variar entre el Síndrome de Alcohol Fetal (SAF) y el Espectro de Alcohol Fetal (EAF), también denominado Espectro de Alteraciones de Alcohol Fetal. El SAF incluye distintos grados de microcefalia, retraso del crecimiento y alteraciones faciales. En cuanto al desarrollo neurológico, este síndrome presenta una amplia gama de manifestaciones clínicas, es la principal causa de retraso mental prevenible. El EAF se asocia con alteraciones cognitivas y conductuales que pueden incluir compromiso de las funciones ejecutivas, trastornos por déficit de atención e hiperactividad, problemas en la socialización y en el aprendizaje, sin alteraciones morfológicas que lo caractericen. La prevalencia del EAF es de 1%, diez veces superior a la del SAF [1, 2].

Para identificar la exposición al alcohol y otras drogas en la gestación puede utilizarse la anamnesis como parte de la historia clínica o análisis de material biológico. El método más utilizado es la auto declaración por ser de fácil realización y con un bajo costo. Sus limitaciones son la sub declaración, dado que la mujer gestante siente que le puede determinar una estigmatización social, y que los datos se obtienen en forma retrospectiva, por lo que la cantidad y frecuencia de ingesta pueden no ser

claramente recordados o pueden ser minimizados lo que determina que los datos recogidos no sean confiables.

Un método alternativo más confiable para determinar la exposición fetal es la búsqueda del tóxico en el meconio del recién nacido. El meconio está presente en el intestino fetal desde las 16-18 semanas por lo cual la dosificación de drogas en el meconio del recién nacido confirma la exposición en la segunda mitad del embarazo [3, 4]. Como el etanol atraviesa la placenta y es metabolizado por el feto con la esterificación de ácidos grasos por intermedio de la enzima etanol A-acil-transferasa la presencia de Esteres Etilicos de Ácidos Grasos (FAEEs, por sus siglas en inglés) identifica el consumo de alcohol.

El objetivo del estudio fue aplicar en el país un método de identificación de consumo de alcohol en el embarazo utilizando el meconio de recién nacido para conocer la frecuencia de ingesta de alcohol y cocaína en la población del Hospital Pereira Rossell, Montevideo, Uruguay, y comparar sus resultados con los de la encuesta o del autoreporte sobre el consumo realizada a las mismas [5].

Materiales y métodos

Población

Se incluyeron en la población estudiada recién nacidos sanos con más de de 35 semanas de gestación y sus madres internados en sala de alojamiento conjunto del Centro Hospitalario Pereira Rossell. Se excluyeron los mortinatos, los nacimientos múltiples, los recién nacidos con asfixia severa, los portadores de malformaciones mayores o de sepsis neonatal.

La investigación que se realizó fue un estudio observacional analítico de corte transversal de una población atendida entre noviembre de 2010 y marzo 2011 en el Centro Hospitalario Pereira Rossell, Montevideo, Uruguay. El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética de la Facultad de Medicina y fue refrendado por el Consejo de la Facultad de Medicina con fecha 17/11/2010 (Exp. N° 071140-001796-09). La investigación contó con el apoyo financiero de ANII (FSS_2009_1_Pr_1669), del Espacio Interdisciplinario-UDELAR, núcleo interdisciplinario infancia 2mil20 y de Uruguay Crece Contigo.

El relevamiento de datos se realizó mediante una encuesta protocolizada que interrogaba sobre factores socio-demográficos, económicos y sobre los hábitos del consumo después que las participantes daban el consentimiento informado y se obtenía una muestra de meconio para el posterior análisis. Los datos sobre las características del embarazo, del parto y el recién nacido se recogieron del carnet de control del embarazo y la historia clínica.

Análisis de las muestras biológicas

Después de que se identificó una potencial participante se le solicitó la firma de consentimiento informado y se acordó como recoger la primera deposición del recién nacido (meconio). Las participantes informaron inmediatamente al equipo de recolección de muestras en cuanto su hijo tuvo una deposición. La muestra se obtenía en cualquier momento durante las 24 horas del día, los 7 días de la semana, por personal entrenado para tal fin; la misma se recogía del pañal con material estéril en recipientes plásticos estériles. Las muestras se identificaban con números de 3 cifras para ser correlacionadas después con los cuestionarios utilizados. Las muestras se protegieron inmediatamente de la luz y se almacenaron a -20°C durante un tiempo menor a 48 horas, después se trasladaron manteniendo la cadena de frío al Polo Tecnológico de Pando, Facultad de Química, en donde se conservaron hasta su análisis a -80°C . Allí se analizó el meconio siguiendo el procedimiento que se detalla. Se pesó una cantidad de entre 0.15 y 0.25 g de meconio, se agregó 1 ml de agua destilada y 1 ml de metilterbutil éter. Se agitó por un tiempo de 30 minutos a 350 rpm y se centrifugó por 20 minutos a 3000 rpm [5]. El sobrenadante

se analizó por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas en un instrumento ThermoFocus-DSQ II con una columna HP5-MS de 30 mt por 0.25 mm x 0.25 micras, con un flujo de Helio de 1 ml/min. La temperatura de inyección fue de 230°C y la temperatura del horno comenzó a 90°C por 2 min, y aumentó en forma gradual $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ hasta 300°C por 5 min. La línea de transferencia se utilizó a 280°C . Se analizaron esteres etílicos de los ácidos pares C10 a C24 y ácidos grasos insaturados C16:1, C18:1, C18:2, C18:3 y C20:4. Como estándar interno en todos los análisis se utilizó el éster etílico del ácido heptadecanoico (C17:0) que no existe en forma natural en cantidades significativas. Las curvas de calibración se hicieron en tres puntos por triplicado y se graficaron en función de la concentración vs la relación de áreas entre los FAEEs libres y los FAEEs libres del estándar interno (17:0). Se obtuvo siempre coeficientes de correlación mejores de 0.995. El R2 promedio fue de 0.9979 y el LOD promedio en nmol/g fue de 0.09 y el límite promedio de cuantificación fue de 0.2 nmol/g.

La identificación de derivados de cocaína y sus metabolitos en meconio se realizó por *screening* de ELISA con un equipo de la marca NEOGEN con una sensibilidad de 5 ng/g y 20 ng/g. Estos métodos presentan reactividad cruzada con cocaetilo y con el éster de la metilecgonidina (alcaloide marcador de la ingesta de cocaína fumable) y otros metabolitos que se encuentran específicamente en meconio como las hidroxibenzoilecgoninas. Para la extracción se pesó entre 0.15 y 0.25 g de meconio, se le agregó 1 ml de agua destilada y se agitó por 30 minutos a 350 rpm, se centrifugó 20 minutos a 3000 rpm. El sobrenadante se pasó a un eppendorf y se congeló a -40°C hasta el análisis. El ELISA se hizo de acuerdo a las instrucciones del proveedor. Los resultados fueron identificados en el lector de elisas Sigma Diagnostics a 630 nm.

Manejo de datos y análisis estadístico

Se creó una base de datos ACCES® durante la confección de los formularios. Los participantes del estudio fueron identificados con un número de 3 cifras y los datos se ingresaron mediante ese código que no permitía la identificación personal. Las muestras solo tenían registrado este número generado por el estudio para mantener

la confidencialidad de las participantes. Por otro lado se confeccionó una lista que permitía la vinculación del número de identificación con los datos personales. Los datos eran ingresados por un solo investigador y la base de datos protegida por contraseña. Las tablas generadas se exportaron para su análisis por el paquete estadístico STATA versión 11. Se comenzó con un análisis univariado con el fin de identificar valores fuera de rango para cada variable. En el caso de variables categóricas (sexo, vía del parto) se presentaron con números absolutos y porcentajes. Para las variables continuas y las variables antropométricas se identificaron mínimos y máximos para observar su distribución con histogramas e identificar valores fuera de rango. En el caso de distribución normal se reportó la media y desvío estándar, y si la distribución no era normal, se reportó modos y percentiles. En el caso de valores implausibles se volvía a analizar la encuesta o la historia clínica para validar o corregir el dato.

Resultados

Las participantes potenciales fueron 241, una de ellas decidió no participar del estudio. De los recién nacidos de las 240 restantes se obtuvieron 227 muestras de meconio.

La media de edad materna en la población fue de 25 años con un desvío estándar de 6 años. El estado civil del 75% de la población se catalogaba como en concubinato.

En cuanto a la planificación y deseo del embarazo, interrogadas las pacientes durante el primer día de puerperio, 63% lo catalogaba como planificado o aceptado, mientras que 37% lo catalogaba como no deseado.

Declararon consumir alcohol durante la gestación 81 mujeres (33.75%) (Tabla 1), la mayoría de forma muy esporádica (23.33%) en eventos sociales o festivos y de escasa cantidad. El 10,42% admitió consumición más frecuente.

Se confirmó la presencia FAEEs libres en 113 muestras de meconio, las que corresponden al 49.78% (Tabla 2).

Fueron positivos para el consumo de clorhidrato de cocaína (cocaína) y pasta base de cocaína con un corte de 5 ng/g el 9.25%. Las consumidoras de cocaína/pasta base de cocaína en el embarazo se concentran en las mayores de 19 años (Tabla 3).

Alcohol en el Embarazo	Número	Porcentaje
No	159	66.25
Sí	25	10.42
Sí, consumo muy esporádico	56	23.33
Total	240	100

Tabla 1. Consumo de alcohol en el embarazo por auto declaración. N=240

FAEEs en meconio	Frecuencia	Porcentaje
FAEEs < 0.1 nmol/g	114	50.22
FAEEs 0.1 a 2 nmol/g	84	37.00
FAEEs = o > 2 nmol/g	29	12.78
Total	227	100

Tabla 2. Prevalencia de consumo de alcohol en el embarazo identificada por determinación de FAEEs en el meconio del recién nacido.

Discusión

Estudios sobre consumo de alcohol por embarazadas realizados en Uruguay que utilizan el auto reporte dan resultados no uniformes. En 2005 se determinó una prevalencia de 37%, muy similar al valor de 33,75% del presente estudio. Otras investigaciones nacionales más recientes encontraron una prevalencia de 52,5 % a 63,1 %. [6, 7, 8]. En Brasil en adolescentes embarazadas se informó 32,4% de prevalencia de consumo de alcohol en 2013 [9].

Para este estudio se utilizó análisis por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas. A nivel internacional actualmente se acepta que la cuantificación mayor a 2 nmol/g se debe a ingesta elevada de alcohol pero existe discusión sobre qué límite de FAEEs en meconio indica ingesta leve o cuáles y cuántos de éstos considerar [10].

En 2005 se publicó un estudio de determinación FAEEs en meconio en recién nacidos del Centro

Variable		Cocaína + en meconio N (%)	Cocaína - en meconio N (%)	Total	p
Edad materna	Menor 19 años	0 (0)	25 (100)	25	
	19 - 34 años	17 (9.39)	164 (90.61)	181	
	Mayor 35 años	4 (19.05)	17 (80.95)	21	
	Total	21 (9.25)	206 (90.75)	227	<0.05
Educación	< o = 6 años	8 (10)	72 (90)	80	
	7-12 años	12 (8.75)	125 (91,24)	137	
	>12 años	1 (10)	9 (90)	10	
	Total	21 (9.25)	206 (91.75)	227	<0.05
Ingreso Familiar	No contesta	1 (0.44)	1 (0.44)	2	
	Debajo línea pobreza	192 (90.57)	20 (9.43)	212	
	Encima línea pobreza	13 (100)	0 (0)	13	
	Total	206 (90.74)	21 (9.25)	227	<0.05
Hábito de fumar en el embarazo	Fuma	15 (11.90)	111 (88.10)	126	
	No fuma	6 (5.94)	95 (94.06)	101	
	Total	21 (9.25)	206 (90.74)	227	<0.05
Consumo de marihuana	Sí	4 (18.18)	18 (81.22)	22	
	No	17 (8.29)	188 (91.71)	105	
	Total	21 (9.25)	206 (90.74)	227	<0.05
FAEEs mayor o igual a 0.1 nmol/g	Si	12 (10.62)	101 (89.38)		
	No	9 (7.89)	105 (92.11)	114	
	Total	21 (9.25)	206 (90.74)	227	<0.05

Tabla 3. Características de la población en la que se investigó consumo de cocaína en el embarazo.

Cocaína +: resultado positivo para cocaína en muestra de meconio. Cocaína -: resultado negativo para cocaína en muestra de meconio. FAEEs: Esteres etílicos de ácidos grasos.

Hospitalario Pereira Rossell de Montevideo, Uruguay. En esa ocasión no se contaba con la técnica en el país y el estudio de meconio se realizó en Canadá.

En la presente investigación realizada en Uruguay, se buscaron trece FAEEs.

Para identificar a todos los fetos expuestos a bajas dosis de alcohol etílico en el embarazo, se consideró positiva para ingesta de alcohol la muestra cuya suma de los valores dio igual o mayor a 0.1 nmol/g. Considerando este límite de corte, 49,78% de los fetos estuvieron expuestos en la segunda mitad del embarazo. Si se utiliza el límite de 2 nmol/g los resultados positivos en las muestras fueron 12,78%.

En un estudio multicéntrico que incluyó 7 hospitales en Italia se reportó 7,9% de meconios con valores mayores a 2 nmol/g pero sumando 7 FAEEs [11]. Un estudio que se realizó sobre muestras de meconio de recién nacidos del Hospital Pereira Rossell y del Hospital de Clínicas trasladados a Canadá reportó valores mayores a 2 nmol/g en 44% [6]. Existen diferencias con respecto al perfil de excreción de FAEEs y los valores reportados. Estos resultados pueden deberse a la técnica de análisis, la demora del análisis de la muestra y/o la pérdida de la cadena de frío en el envío a Canadá; o en la demora de su envío [12]. La diferencia no puede ser explicada por la disminución del consumo de alcohol en los últimos años, porque los datos reportados por la Junta Nacional de Drogas en el año 2011 informan aumento del consumo de alcohol [13].

La investigación desarrollada por el grupo de estudio fue la primera realizada completamente en Uruguay desde la recolección de muestras de la primera deposición del recién nacido, conservación a -80°C protegida siempre de la luz, desarrollo de la técnica por investigadores nacionales y el análisis crítico de datos por todos los investigadores involucrados. Las diferencias que se observan con los resultados anteriores son significativas y se deberán desarrollar nuevos estudios para conocer la prevalencia real de consumo. Los resultados que se reportaron en esta ocasión están en sintonía con la prevalencia de consumo de alcohol en el embarazo en los países de la región, en Europa y Norteamérica.

Debido a la prevalencia de trastornos del desarrollo relacionados al consumo de alcohol en el

embarazo del 1 al 2 % hasta el 8 % en poblaciones de alto riesgo; varios autores proponen implementar la detección de FAEEs en meconio como prueba de tamizaje para realizar una intervención eficaz y oportuna en éstos niños [14, 15].

Los criterios de inclusión que se utilizaron en el estudio pueden determinar a priori exclusión de madres e hijos expuestos a pasta base de cocaína con múltiples factores de riesgo. La prevalencia de exposición a cocaína en meconio fue de 9,25 % para un límite de corte de 5 ng/g de meconio, por lo que se ve un aumento del consumo en los últimos 5 años con respecto a un estudio del año 2005 que dio como resultado un consumo de 2,5 % [16]. Esta incidencia es similar a la que reporta la Junta Nacional de Drogas (JND) para la población de bajos recursos socioeconómicos [17]. Los resultados son superiores a los encontrados en España y similares a algunos estudios en EEUU [18, 19].

La auto declaración no permite identificar la exposición a cocaína en una población con alto riesgo para realizar una intervención oportuna y prevenir futuras complicaciones. A nivel internacional se reporta un alto porcentaje de negación de consumo por las reacciones negativas observadas por las gestantes en el equipo de salud respecto a esta conducta [20, 21]. La anamnesis podría identificar 1 de cada 4 fetos expuestos [22, 23].

Conclusiones

El consumo de alcohol en el embarazo se identificó en la mitad de las gestantes. Debido a la elevada frecuencia del consumo de alcohol en el embarazo y que no se conoce una dosis de exposición exenta de riesgo para el feto se considera importante implementar medidas de Salud Pública tendientes a disminuir su consumo y evitar los daños sobre el desarrollo. El consumo de derivados de cocaína en la muestra de estudio fue elevado. El análisis de meconio permite identificar los fetos expuestos a alcohol y cocaína con mayor seguridad que el reporte de la paciente lo cual permitirá establecer estrategias de seguimiento y estimulación del neurodesarrollo oportunos.

Agradecimientos

A todo el personal de enfermería del Servicio de Recién Nacidos del Hospital de la Mujer; al Centro Hospitalario Pereira Rossell por su apoyo y su incansable labor por la salud de los niños que más lo necesitan en Uruguay. A todos los médicos de guardia, residentes, internos y equipo docente gracias a los cuales pudo llevarse a cabo esta investigación.

Referencias

1. Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* 1973 Nov 3;302(7836):999-1001.
2. Mukherjee RA, Hollins S, Curfs L. Fetal alcohol spectrum disorders: is it something we should be more aware of? *J R Coll Physicians Edinb.* 2012 Jun;42(2):143-50. <http://dx.doi.org/10.4997/JRCPE.2012.212>
3. Bearer CF, Santiago LM, O'Riordan MA, Buck K, Lee SC, Singer LT. Fatty acid ethyl esters: quantitative biomarkers for maternal alcohol consumption. *J Pediatr.* 2005 Jun;146(6):824-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.01.048>
4. Chan D, Klein J, Koren G. Validation of meconium fatty acid ethyl esters as biomarkers of prenatal alcohol exposure. *J Paediatr.* 2004 May;144(5):692. [http://dx.doi.org/10.1067/S0022-3476\(03\)00442-6](http://dx.doi.org/10.1067/S0022-3476(03)00442-6)
5. Manautou JE, Carlson GP. Ethanol-induced fatty acid ethyl ester formation in vivo and in vitro in rat lung. *Toxicology* 1991;70(3):303-12. [http://dx.doi.org/10.1016/0300-483X\(91\)90005-L](http://dx.doi.org/10.1016/0300-483X(91)90005-L)
6. Magri R, Míguez H, Parodi V, Hutson J, Suárez H, Menéndez A, et al. Consumo de alcohol y otras drogas en embarazadas. *Archiv Pediatr Urug.* 2007;78(2):122-32.
7. Míguez H, Magri R, Suarez M. Consumo de tabaco y bebidas alcohólicas durante el embarazo. *Acta Psiquiat Psicol Am Lat.* 2009;55(2):76-83.
8. Moraes M, Amerio P, Valiero R, Sosa C. El consumo de alcohol disminuye el tiempo de lactancia exclusiva. *Arch Pediatr Urug.* 2010;81(1):16-22
9. Veloso LU, Portela, Monteiro CF de Souza. Prevalência e fatores associados ao uso de álcool em adolescentes grávidas. *Rev Latino Am Enfermagem [Internet].* 2013 [citada 2014 11 28];21(1):433-41. Disponible en: <http://www.revistas.usp.br/rlae/article/view/52972> <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-11692013000100020>
10. Koren G, Hutson J, Gareri J. Novel methods for the detection of drug and alcohol exposure during pregnancy: implications for maternal and child health. *Clin Pharmacol Ther.* 2008 Apr;83(4):631-4. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.clpt.6100506>
11. Pichini S, Marchei E, Vagnarelli F, Tarani L, Raimondi F, Maffucci R, et al. Assessment of prenatal exposure to ethanol by meconium analysis: results of an Italian multicenter study. *Alcohol Clin Exp Res.* 2012 Mar;36(3):417-24. <http://dx.doi.org/doi:10.1111/j.1530-0277.2011.01647.x>
12. Zelner I, Hutson JR, Kapur BM, Feig DS, Koren G. False-positive meconium test results for fatty acid ethyl esters secondary to delayed sample collection. *Alcohol Clin Exp Res.* 2012 Sep;36(9):1497-506. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1530-0277.2012.01763.x>
13. Junta Nacional de Drogas. Observatorio Nacional de Drogas. 5ta Encuesta Nacional sobre Consumo de Drogas en Estudiantes de Enseñanza Media: informe de investigación. [Internet]. Montevideo: Observatorio Nacional de Drogas; 2011. [citada 2014 nov 27]. Disponible en: http://www.infodrogas.gub.uy/images/stories/pdf/5_estudiantes_web.pdf
14. Zelner I, Shor S, Lynn H, Roukema H, Lum L, Eisinga K, et al. Neonatal screening for prenatal alcohol exposure: Assessment of voluntary maternal participation in an open meconium screening program. *Alcohol.* 2012 May;46(3):269-76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.alcohol.2011.09.029>
15. Zelner I, Kenna K, Brien JF, Bocking A, Harding R, Walker D, et al. Meconium fatty acid ethyl esters as biomarkers of late gestational ethanol exposure and indicator of ethanol-induced multi-organ injury in fetal sheep. *PLoS One [Internet].* 2013 [citado 2014 nov 28];8(3):e59168. Disponible en: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0059168> <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0059168>
16. Moraes M, Izuibejerez C, Ghione A, González G, Sosa C, Umpiérrez E. Evolución del consumo de marihuana, cocaína y pasta base de cocaína en mujeres que tienen su parto en el CHPR.

- Programa del XXIX Congreso Uruguayo de Pediatría; 2013 oct 15-18; Montevideo, Uruguay. Montevideo: SUP; 2013. Trabajo científico n° 135. p. 15.
17. León E de, Latorre L, Scarlotte L, Calicchio L, Gariboto G. Información cualitativa: prácticas y gestión de riesgos en el consumo de Pasta Base de Cocaína y conductas sexuales asociadas con especial énfasis en la prevención de VIH-SIDA en adolescentes/jóvenes de 13 a 21 años residentes en Montevideo y sus áreas metropolitanas. En: Junta Nacional de Drogas; Naciones Unidas. Oficina contra la Droga y el Delito. Pasta base de cocaína. Prácticas y gestión de riesgos en adolescentes uruguayos [Internet]. Montevideo: Junta Nacional de Drogas; 2006 [citado 2014 nov 28]. p. 38-83. Disponible en: <http://www.infodrogas.gub.uy/html/material-educativo/documentos/20061207-LibroPastaBase.pdf>
 18. García-Serra J, Ramis J, Simó S, Joya X, Pichini S, Vall O, et al. Matrices biológicas alternativas para detectar la exposición prenatal a drogas de abuso en el tercer trimestre de la gestación. *An Pediatr (Barc)*. 2012 nov;77(5):323-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.02.019>
 19. Lester BM, ElSohly M, Wright LL, Smeriglio VL, Verter J, Bauer CR, et al. The Maternal Lifestyle Study: drug use by meconium toxicology and maternal self-report. *Pediatrics*. 2001 Feb;107(2):309-17. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.107.2.309>
 20. Bessa MA, Mitsuhiro SS, Chalem E, Barros MM, Guinsburg R, Laranjeira R. Underreporting of use of cocaine and marijuana during the third trimester of gestation among pregnant adolescents. *Addict Behav*. 2010 Mar;35(3):266-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2009.10.007>
 21. Eyler FD, Behnke M, Wobie K, Garvan CW, Tebbett I. Relative ability of biologic specimens and interviews to detect prenatal cocaine use. *Neurotoxicol Teratol*. 2005; Jul-Aug;27(4):677-87. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ntt.2005.04.001>
 22. García-Serra J, Ramis J, Simó S, Joya X, Pichini S, Vall O, et al. Matrices biológicas alternativas para detectar la exposición prenatal a drogas de abuso en el tercer trimestre de la gestación. *An Pediatr (Barc)*. 2012 nov;77(5): 323-8 <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.02.019>
 23. Friguls B, Joya X, Garcia-Serra J, Gómez-Culebras M, Pichini S, Martinez S, et al. Assessment of exposure to drugs of abuse during pregnancy by hair analysis in a Mediterranean island. *Addiction*. 2012 Aug;107(8):1471-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2012.03828.x>