

Universitat Autònoma de Barcelona
Departament de Medicina
Suficiència Investigadora

Exposició Materno Fetal a l'Etanol

Dra. Neus Robert Boter

Director

Dr. Robert Muga Bustamante

Agost del 2011

CERTIFICAT DEL DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

Robert Muga Bustamante, Professor Titular del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona

Fa constar,

que el treball titulat **Exposició Materno Fetal a l'Etanol** ha estat realitzat sota la meua direcció pel llicenciat **Neus Robert Boter**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits dins el programa de Doctorat en Medicina (curs 2010-2011), a la convocatòria de Setembre del 2011.

Badalona, 29 d'agost del 2011

ÍNDEX

Resum	4
Introducció	6
Objectius	10
Material i Mètodes	11
Resultats	17
Discussió	20
Bibliografia	24
Taules i Figures	28
Annexes	35

ABSTRACT

Introducció. En la societat occidental el consum d'alcohol és un hàbit socialment acceptat, que sovint es manté durant la gestació encara que sigui de forma esporàdica. Aquest consum pot comportar l'aparició de malformacions i alteracions fetals greus, que sovint tenen un diagnòstic molt tardà. Donat que els estudis realitzats fins al moment corroboren l'alta prevalença de consum d'alcohol matern i la seva afectació fetal (entre el 2,5% i el 22%)(1-4), és important poder trobar un marcador biològic d'aquest consum per tal de qualificar i quantificar l'exposició fetal a l'alcohol.

Objectius. Establir la prevalença del consum d'alcohol entre les mares que donen a llum a l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona. Analitzar els meconis dels nadons per establir l'exposició a l'etanol mitjançant la detecció en el meconi de metabòlits directes de l'etanol (Etil Glucorònid i Etil Sulfat).

Material i Mètode. Durant els mesos de setembre del 2010 i març del 2011 es van recollir les mostres de meconi i les dades socio – demogràfiques, clíniques i relacionades amb els hàbits tòxics, de les dones ingressades a la Unitat d'Obstetrícia de l'hospital. Es va realitzar un anàlisi descriptiu de les dades. L'anàlisi dels meconis es va dur a terme mitjançant la tècnica de Cromatografia Líquida i Espectrometria de Masses (LC/MS) per determinar i quantificar la presència dels metabòlits de l'etanol.

Resultats. S'han analitzat 63 meconis corresponents a 62 mares, de les quals hem obtingut el consentiment informat i la informació clínica completa de 57 mares i 58 nadons.

Un 79% de les dones entrevistades negaven hàbits tòxics durant la gestació, del 21% que admetien algun consum nociu, un 8,8% eren fumadores i un 10,2% reconeixia el consum d'alcohol mantingut de forma esporàdica durant la gestació (tot i que en la història del part només quedava registrat el consum d'alcohol en 1 de les 7 dones consumidores). De les dones fumadores un 3,5% havia abandonat l'hàbit tabàquic durant la gestació, mentre que de les dones que consumien alcohol, cap d'elles havia modificat la seva conducta durant l'embaràs. En l'estudi bivariat de les dades maternes, no es van obtenir diferències estadísticament significatives entre les mares amb hàbits tòxics i les que en negaven.

Pel que fa a l'anàlisi del meconi, en el moment actual s'està acabant de posar a punt el mètode d'anàlisi i el calibrat de l'aparell, pendent de l'anàlisi definitiu de les mostres.

Conclusions. En aquest estudi s'ha pogut comprovar la poca consciència social que existeix sobre el consum d'alcohol durant la gestació, conjuntament amb la manca de recollida de les dades del seu consum (quan aquest és lleu) en la història clínica.

És d'esperar que amb l'anàlisi del meconi de nens suposadament sans, la incidència del consum d'alcohol quantificable sigui gairebé inexistent. Segurament caldrà realitzar un estudi més ampli per tal de corroborar les dades.

Paraules clau: meconi, consum d'alcohol, etil glucorònid i etil sulfat

INTRODUCCIÓ

El consum d'alcohol en la nostra societat és un hàbit socialment acceptat, tot i que sovint pot esdevenir una patologia que comporta l'aparició i/o agreujament de problemes de salut, així com el deteriorament de les relacions socials.

S'utilitzen diferents definicions i criteris per descriure el consum d'alcohol: consum de risc, consum perjudicial o dependència alcohòlica entre d'altres (5-9).

El **consum d'alcohol de risc** es defineix com el consum diari superior a 40g/dia en homes i superior a 25g/dia en dones. El consum ocasional de risc es considera el que supera els 50g d'etanol en una sola ocasió en homes i més de 40g/ocasió en dones.

El **consum perjudicial** és definit com el consum d'alcohol que ja ha afectat a la salut física i/o psíquica de la persona sense que hagin aparegut símptomes de dependència. Aproximadament es considera el consum regular >60g d'etanol/dia en homes i >40g d'etanol/dia en dones. Dins de la definició de consum perjudicial també es consideren aquells grups de població (dones embarassades, menors de 18 anys, persones en tractament farmacològic que interaccioni amb l'alcohol, persones amb hepatopatia, etc.) que tot i haver-se recomanat l'abstinència, continuïn consumint alcohol(6).

L'**alcoholisme** és la dificultat per controlar el consum d'alcohol, ja sigui de forma intermitent o bé continuada.

La **síndrome de dependència alcohòlica** és definida per la *Classificació Internacional de Enfermedades 10^a Edició* (CIE-10) com el conjunt de manifestacions fisiològiques, del comportament i cognoscitives per les quals el consum d'alcohol adquireix la màxima prioritat per l'individu (6).

La **síndrome d'abstinència** és aquella que engloba diversos símptomes segons diferents nivells de gravetat que es presenten davant una abstinència absoluta o relativa en el consum d'alcohol després d'un consum reiterat a dosis elevades. La síndrome d'abstinència es pot complicar amb l'aparició de convulsions i/o delirium (6).

Diversos estudis han definit la prevalença del consum de risc en la nostra societat, situant-lo entre el 5-15%, sent en la població més jove (entre els 12 i els 18 anys) on la prevalença se situa al voltant del 12%. En la població adulta es considera que el 75% dels individus consumeixen alcohol habitualment, determinant que 1 de cada 10 individus presentaran algun problema de salut en relació al consum d'etanol (7).

Un dels problemes de salut més importants i que representen una gran despesa sanitària i social és la **Síndrome Alcohòlica Fetal** (FASD, *Fetal Alcohol Syndrome*),

que als EEUU representa la primera causa de retard mental congènit (8,9). Inclou una sèrie de trets facials característics, com un cap més petit, una obertura ocular menor, un pont nasal més ample o galtes aplanades, conjuntament amb problemes del desenvolupament caracteritzat per talla baixa i alteracions del sistema nerviós central com ara alteracions de la memòria, epilèpsia, alteracions del comportament o dificultat per l'aprenentatge. La FASD es considera la conseqüència més greu, després de la mort fetal, del consum d'alcohol matern durant la gestació. La incidència de la FASD en la societat occidental es situa entre 0,5-1,5 /1.000 nascuts per any (10).

Dins dels Trastorns de l'Espectre Alcohòlic Fetal (TEAF) també s'inclouen alteracions en el neurodesenvolupament (ARND, *Alcohol Related Neurodevelopmental Disorder*), caracteritzats per alteracions en l'esfera de l'aprenentatge i el control dels impulsos i els trastorns en el desenvolupament (ARBD, *Alcohol Related Birth Defects*) que es caracteritzen per l'aparició d'alteracions orgàniques congènites com ara la sordesa o alteracions cardíques (8). La incidència dels TEAF en la societat occidental se situa al voltant d'un 1% (10,11).

A nivell econòmic s'ha estimat que la despesa sanitària i d'escolarització que suposa un nen amb FASD és de >2.000\$ /anuals respecte un nen sà. A nivell d'un país com els Estats Units suposa una despesa de 4 bilions de dòlars anuals(12).

Segons un estudi realitzat als EEUU un 60% de les dones en edat fèrtil beuen de forma ocasional, mentre que un 13% presenten un consum de risc amb >7 begudes/setmana. Això suposa que aproximadament un 50% de les dones embarassades consumeixen alcohol durant les primeres setmanes de la gestació. Aquest mateix estudi determina que 1 de cada 8 dones gestants no abandona l'hàbit enòlic durant l'embaràs (3,12).

En la societat occidental s'han realitzat alguns estudis que han intentat determinar la prevalença d'exposició fetal a l'alcohol, oscil·lant entre el 2,5% i el 22% (1-4). En el nostre medi només hi ha un estudi realitzat a l'Hospital del Mar on la prevalença d'exposició fetal assolía el 45% dels nadons nascuts al centre (13).

Al llarg dels darrers anys hi ha hagut diversos estudis que han intentat trobar un marcador biològic del consum d'etanol durant la gestació, ja que sovint amb l'entrevista clínica es poden minimitzar els casos de mares amb consum d'etanol de risc durant la gestació (14). La majoria d'ells s'han centrat en la presència de diferents metabòlits de l'etanol en mostres obtingudes dels nadons, principalment de cabells i meconi.

El meconi és útil com a substrat d'anàlisi ja que és un recull de tota la metabolització fetal de les darreres setmanes de gestació intrauterina (15). Es comença a formar a partir de la setmana 12 de gestació, assolint la majoria de la producció a la setmana 38 de gestació.

Entre els **metabòlits de l'etanol** més àmpliament utilitzats per a la detecció del consum matern d'alcohol hi trobem els esters etílics dels àcids grassos (*Fatty Alcohol Ethyl Esters*, FAEE), que poden ser analitzats en els cabells del nadó, a les ungles, al meconi o a l'orina materna. Aquests són el resultat del metabolisme no oxidatiu de l'etanol, formats per l'esterificació de l'etanol amb els àcids grassos lliures endògens (2,16)(17). Existeixen més de 7 FAEEs i entre els més coneguts es troben l'àcid Laúric, l'àcid Mirístic, l'àcid Palmític, l'àcid Esteàric, l'àcid Oleic, l'àcid Linoleic i l'àcid Linolènic. Segons la literatura s'ha arribat al consens que es considera marcador d'una exposició materna a l'etanol significativa la presència d'una quantitat total de FAEE >0,5ng/mg amb un Interval de Confiança (IC) del 95% (2,18,19).

Part de l'etanol també es metabolitza mitjançant la conjugació enzimàtica. Com a resultat d'aquesta, trobem altres metabòlits que també poden servir com a marcadors de l'exposició fetal a l'alcohol (20-23). L'etil glucorònid (EtG) ($C_8H_{14}O_7$, massa molar $222,193\text{g/mol}^{-1}$) és el resultat de la conjugació mitjançant la "*UDP- glucoronosil transferasa*". L'etil sulfat (EtS) ($C_2H_6O_4S$, massa molar $126,13\text{g/mol}^{-1}$) és el metabòlit obtingut de la conjugació amb la "*sulfotransferasa*". Ambdós es consideren marcadors d'exposició materna a l'etanol igual de sensibles i d'específics que els FAEE (16,24). La presència de EtG >2nmol/g és el valor de tall més sensible i específic (del 100%) per diferenciar exposicions accidentals a l'alcohol (p.e.: ús de col·lutoris o inhalació de colònies), de l'exposició de risc a l'etanol (16,24, 25). Per l'EtS no s'ha consensuat un valor de tall, però se sap que és un marcador molt poc sensible, però molt específic del consum matern d'alcohol, de manera que la seva detecció és gairebé diagnòstica de consum de risc (16,24).

La determinació de l'EtG com a marcador biològic de l'exposició a l'etanol té diversos avantatges sobre l'anàlisi dels FAEE. Comparat amb l'anàlisi dels 7 FAEEs més comuns, l'EtG només és un metabòlit a determinar i quantificar, de manera que es redueixen les despeses de laboratori i és un anàlisi més ràpid (<30minuts/mostra) i fàcil de reproduir (16).

La detecció i la quantificació dels metabòlits directes de l'etanol es realitza mitjançant la Cromatografia Líquida i Espectrometria de Masses (LC/MS) tècnica que permet separar els diferents elements d'un compost i analitzar-ne la massa molecular.

Donat que el consum d'alcohol en la nostra societat està socialment acceptat, sovint es minimitzen els riscos que aquest pot suposar durant la gestació.

Els estudis realitzats fins el moment a les societats occidentals, han posat de manifest l'elevada freqüència de detecció de consum d'alcohol matern en els nadons, així com l'elevada prevalença d'algun dels trastorns de l'espectre alcohòlic fetal.

Per tot això és important poder establir quina és la seva prevalença en el nostre medi, alhora que és adequat poder trobar un marcador analític fiable pel seu diagnòstic precoç, valorant la conveniència de realitzar-se com a test d'screening a tots els nadons.

OBJECTIUS

- Establir la prevalença del consum d'alcohol durant la gestació entre les dones que donen a llum a l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona (centre de referència per la població de Badalona i Maresme Sud).
- Determinar l'exposició fetal a l'etanol entre els nadons nascuts a l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol mitjançant l'anàlisi del meconi per la detecció d'EtG i EtS.
- Valorar els avantatges i inconvenients del meconi com a marcador d'exposició fetal a l'alcohol.
- Posar a punt la tècnica de la Cromatografia Líquida i Espectrometria de Masses com a mètode d'anàlisi de metabòlits de l'etanol.

MATERIAL I MÈTODE

Disseny de l'Estudi

Estudi transversal observacional de parteres i meconi de neonats.

Període d'estudi

Durant els mesos de setembre del 2010 i març del 2011 es van recollir les mostres de meconi dels nens i dades socio - demogràfiques, clíniques i referents a hàbits tòxics de les mares, dades relacionades amb el part i de l'estat de salut dels nadons ingressats a la Unitat d'Obstetrícia de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona.

Cerca bibliogràfica

En primer lloc es va efectuar la recerca bibliogràfica per tal de valorar l'estat actual del tema, i conèixer els marcadors d'exposició més utilitzats en l'actualitat, l'anàlisi dels metabòlits de l'etanol en el meconi i la metodologia duta a terme pel seu anàlisi.

La cerca es va realitzar mitjançant la base de dades Pubmed utilitzant els criteris de cerca "*gestational ethanol exposure*" "*FAEE & meconium*", "*EtG & meconium*", "*fetal alcohol syndrome*", "*FAEE técnica*", "*pregnancy & alcohol*".

Tasques informatives

Prèviament a la recollida de dades i mostres, es va fer una reunió amb els responsables del servei de Pediatria i del servei de Ginecologia i Obstetrícia on es va informar de la intenció de la recollida de mostres i variables. Es van exposar els objectius del treball i la seva justificació així com la metodologia i temporalització.

També es va realitzar una sessió informativa i de difusió del treball al conjunt d'Infermeria responsable de la cura de les mares i els nadons de la planta, per tal de facilitar la recollida de les mostres.

Recollida de dades

De forma sistemàtica es va informar als pares i mares de l'estudi i dels seus objectius, administrant la informació per escrit i obtenint la firma del consentiment informat per part de la mare (Annex 1).

Un cop obtingudes les mostres de meconi dels nadons i el consentiment de les mares, es van recollir una sèrie de variables materno - infantils mitjançant entrevista directa amb la mare i/o la revisió de la història clínica informatitzada (Annex 2).

Definició de les variables

Les variables que es van recollir corresponien a dades de la història clínica materna, dades referents al part i dades del nadó (Annex 3).

Variables maternes

- Edat (numèrica contínua).
- Antecedents obstètrics mitjançant l'algoritme del TPAL
 - T per el nº de parts a terme (numèrica ordinal),
 - P per el nº de parts Preterme (numèrica ordinal),
 - A per el nº d'Avortaments (numèrica ordinal),
 - L per el nº de fills vius (numèrica ordinal).
- Hàbits tòxics registrats, tant els previs a la gestació com els intragestacionals (categòrica dicotòmica: No 1; Sí 2).
- Descripció del tipus de consum (text).
- Antecedents patològics (AP) registrats, tant els previs a la gestació com els d'aparició intragestacional (categòrica dicotòmica: No 1; Sí 2).
- Descripció AP (text).
- Tractaments farmacològics rebuts durant la gestació, sense incloure els suplementes de vitamina B12 ni d'àcid fòlic (categòrica dicotòmica: No 1; Sí 2).
- Descripció tractament (text).

Variables del part

- Setmana de gestació corresponent al moment del part (numèrica contínua).
- Tipus de part, diferenciant entre eutòcic (part vaginal no instrumentat), distòcic (part vaginal instrumentat) i cesària (sense diferenciar les cesàries programades de les urgents o emergents), (categòrica: eutòcic 1; distòcic 2; cesària 3).

Variables del nadó

- Pes al moment de néixer registrat en grams (numèrica contínua).
- Puntuació en el test d'Apgar en el moment de néixer i als 5minuts de vida, que valora l'adaptació del nadó al naixement i l'ambient extern. Es divideix en cinc categories puntuables del 0 al 2 (coloració de la pell, freqüència cardíaca, tipus de respiració, els moviments espontanis i la resposta davant dels estímuls) (26) (numèrica discreta: del 0 al 10).
- La presència de complicacions immediates (<48h) (categoria dicotòmica: No 1, Sí 2).
- Descripció de la complicació (text).

Recollida de les mostres

Les mostres de meconi es van recollir majoritàriament en el moment de l'examen diari del nadó.

Es van recollir amb l'ajuda d'un depressor directament del bolquer o del nadó i es van guardar dins la nevera en un pot de plàstic estèril tapat a uns 4°C.

Posteriorment en <24h es van dur al laboratori de Proteòmica on es van separar en 5 parts alíquotes d'uns 200mg i es van guardar en un tub eppendorf per tal de ser congelades a -80°C fins el moment de l'anàlisi.

Anàlisi de les mostres

L'anàlisi de les mostres es realitza mitjançant la tècnica de laboratori anomenada Cromatografia Líquida i Espectrometria de Masses (LC/MS). Aquesta tècnica inclou la separació dels diferents elements químics de la mostra segons la seva relació de "càrrega / mida" per mitjà de mesures físiques (LC). Posteriorment s'analitza la composició dels diferents elements químics i isòtops continguts a la mostra, es separen els nuclis atòmics mitjançant la ionització controlada de la mostra, de manera que els elements se separen en funció de la seva "massa / càrrega" (MS), determinant-se la presència d'un element i posteriorment la seva quantificació.

Substàncies de referència

Per l'anàlisi de les mostres s'utilitzen els estàndards interns (IS, Intern Standars) (Etil glucorònid, Etil sulfat, Etil glucorònid d5 i Etil sulfat d5) de LGC Standars Gmbh i l'acetonitril de Sigma-Aldrich.

Per posar a punt l'anàlisi es van haver de preparar les solucions precursoras (aquelles solucions que posteriorment seran separades mitjançant un flux iònic conegut, en dues mostres productes de massa molecular coneguda):

- Etil glucorònid 2mg en 1ml d'EtOH (2mg/ml) (Massa Mol·lecular 222)
- Etil Sulfat 10,5mg en 4ml d'EtOH (2,625mg/ml) (Massa Mol. 126)
- Etil glucorònid d5 10mg en 1ml d'EtOH (10mg/ml) (Massa Mol 227)
- Etil sulfat d5 10,3mg en 4ml d'EtOH (2,575mg/ml) (Massa Mol 131)

I les solucions de treball:

- Etil glucorònid d5 10ml d'una solució de 0,2µg/ml
- Etil sulfat d5 10ml d'una solució de 0,2µg/ml

Els metabòlits de l'etanol es separaran en una columna Thermo Hypercarb Column de 100mm * 2,1mm * 5µm, Thermo Fisher Scientific del tipus Guard Javelin.

Preparació de les mostres

Abans de ser processades, les mostres de meconi han de preparar-se per l'anàlisi. Per això primerament cal descongelar les mostres emmagatzemades en el moment de la recollida.

Es separa una mostra del meconi d'entre 20-40 mg en un tub d'ependorf i s'hi afegeix una quantitat coneguda de cada estàndard intern d'etil glucorònid i d'etil sulfat (50 µl per cada 20mg de mostra).

Per tal d'homogeneïtzar la mostra i facilitar la separació s'hi afegeixen 500µl d'aigua i 500µl de metanol. Es barreja la mostra mitjançant un vòrtex i posteriorment s'introdueix en el sonificador durant 10minuts, on mitjançant un bany d'ultrasons, s'acaba de disgregar totalment la mostra. Posteriorment es carrega la mostra a un tub nou passant per un filtre de "cut-off" de 3 KDa, per tal d'eliminar els detritus de pes superior i purificar la mostra. Aquest nou tub amb el filtre es centrifuguen durant 30 minuts a 16100rcf.

La mostra finalment es redueix de volum eliminant-ne el metanol mitjançant un corrent de nitrogen en un speed vacuum SAVANT.

Un cop obtinguda una mostra d'uns 250-300µl es procedeix a la injecció de 100µl per l'anàlisi mitjançant un injector automàtic Agilent Technologies 1200 Infinity.

Funcionament de la LC/MS

Les molècules en dissolució arriben a la font d'ionització d'electro-esprai (ESI) a través d'una sonda nebulitzadora amb un flux coaxial de nitrogen de 20psi, en sentit contrari a aquest flux, n'arriba un altre de gas a 10L/min a 350°C. D'aquesta manera s'aconsegueix que les molècules passin d'estar solvatades en un medi líquid a desolvatar-se. Gràcies a les forces de repulsió entre les càrregues negatives i positives, aquestes molècules s'ionitzen.

Aleshores, els ions són atrets per un capil·lar que presenta un potencial de +40000Volt, de manera que els ions negatius són desviats dins de l'espectròmetre. Un cop passat el capil·lar s'enfoquen mitjançant lents iòniques cap a uns tubs polaritzats on s'aïlla l'ió precursor. Posteriorment, aquest ió precursor és conduït fins la cel·la de col·lisió on es fragmentarà en diversos ions característics d'aquesta molècula en concret, anomenats ions producte. Aquests ions producte són específics de la molècula analitzada i únicament es poden detectar en la seva presència. Durant la posada a punt del mètode, es buscaran els ions fragment o producte que presentin una major intensitat i major representativitat d'aquesta molècula.

Preparació del mètode

Per tal d'elaborar el mètode d'Espectrometria de Masses s'han d'anar separant cromatogràficament els estàndards interns, escanejant totes les masses des de 50m/q fins una mica més del seu pes molecular alhora que s'escalen els potencials d'entrada, d'aquesta manera s'intenta aconseguir una major intensitat de senyal amb l'ió esperat. Després d'aquest primer pas, utilitzem l'espectròmetre per fragmentar la massa molecular variant l'energia de col·lisió en funció de l'abundància de fragments que obtinguem. Els fragments que assoleixin una major intensitat de senyal, seran seleccionats pel mètode de Monitorització de Reacció de Masses (MRM) amb el potencial que major intensitat li subministri. Finalment es revaluaran els potencials amb el mateix mètode MRM tal com es mostra a la següent taula:

Component		^{M-1} Precursor	^{M-1} Producte	Dwell **	Potencial entrada	Energia col·lisió
ETG_d5	IS*	226	85	250	100	15
ETG_d5	IS	226	75	250	100	15
ETG		221	85	250	100	15
ETG		221	75	250	100	15
ETS_d5	IS	130	98	250	100	15
ETS_d5	IS	130	80	250	100	15
ETS		125	97	250	100	15
ETS		125	80	250	100	15

* IS: Intern Standar

**Dwell: temps en mili-segons que dura la col·lisió

Per dur a terme la quantificació es contemplen dues dobles parelles d'ions per cada ió precursor (2 ions producte per cada precursor), un d'aquests és usat com a mostra quantificadora i l'altre com a qualificadora. S'entén que donat que ambdues transicions són característiques de la mateixa molècula, una es fa servir per donar un resultat numèric i l'altre per corroborar que la identitat de la molècula correspon a la que busquem, descartant la possibilitat d'interferències.

Anàlisi amb LC/MS

El programa dura 15minuts. Es requereix un solvent per l'anomenada FASE A (CH₃CN-Acetonitril) i un solvent per la fase B (H₂O amb FA - Àcid Fòrmic- al 0,1%). El programa d'adquisició dels ions per la quantificació dels seus derivats es du a terme amb el mode d'electro-esprai negatiu (capta i detecta els ions carregats negativament).

El programa desglossat en funció dels temps i la injecció de solvents és el següent:

Temps (min)	Flux (ml/min)	Relació A (%)	Relació B (%)
0	0,35	8	92
3	0,35	8	92
5	0,8	0	100
6	0,8	0	100
8	0,35	8	92

Anàlisi estadístic

S'ha realitzat un anàlisi descriptiu de les dades. Les variables contínues s'han descrit mitjançant la mediana i l'interval interquartílic (IQR) o bé la mitjana \pm desviació estàndard (DE) i les variables categòriques mitjançant les freqüències relatives.

S'ha realitzat un anàlisi bivariat segons hàbits tòxics i s'han utilitzat proves de xi-quadrat, F Fisher i ANOVA d'un factor, segons conveniència, per a detectar diferències significatives.

RESULTATS

Durant els mesos de la recollida, es van recopilar mostres de 63 nadons diferents corresponents a 62 mares (una mare va tenir bessonada). D'aquestes van autoritzar el seu anàlisi 57 dones (Figura 1).

Anàlisi Univariat

Pel que fa a les variables maternes, que es poden consultar a la taula 1, la mitjana (\pm DE) d'edat va ser de 30anys (\pm 4anys). El 43,9% de les mares no havien tingut cap embaràs anterior i pel 43,9% era la seva segona gestació, de manera que la majoria de dones (88%) tenien entre 0 i 1 fill. El 70,2% de les dones no havien tingut cap avortament anterior, un 19,3% n'havien tingut algun i només 2 d'elles n'havien tingut més de 2. Pel que fa als hàbits tòxics (pregestacionals i intragestacionals) un 79% en negaven, del 21% restants un 8,8% eren fumadores de les quals 3,5% (2 dones) havien abandonat l'hàbit tabàquic al conèixer l'estat de gestació, un 10,5% reconeixien el consum ocasional d'alcohol durant l'embaràs (dada que només quedava reflectida a la història obstètrica de 1 d'elles), 2 de les dones fumadores a més a més reconeixien fumar també cànnabis i només 1 reconeixia el consum de tabac, alcohol i drogues il·legals (cocaïna i cànnabis) durant la gestació. Pel que fa a la presència d'antecedents patològics, un 40,5% de les dones presentaven algun antecedent, del qual el més important resultava l'aparició d'anèmia durant l'embaràs (26,4%). En relació al tractament farmacològic rebut durant la gestació, un 28,1% de les gestants havien pres medicació, la majoria de les vegades per corregir l'anèmia o com a tractament habitual.

Pel que fa a les variables relacionades amb el moment del part estan descrites a la taula 2. La mediana de la setmana de gestació es va situar a les 40 setmanes (IQR:39-41). Més de la meitat dels parts (un 53,4%) van finalitzar en forma de part eutòcic i el 29,3% van ser cesàries.

En relació als nadons, les dades s'analitzen a la taula 3. Als 5 minuts de vida, el 100% van presentar una puntuació al Test d'Apgar de 10 sobre 10. En cap dels nens el pes al néixer va ser inferior a 2500g (mitjana de 3410g) i només 2 nadons (3,6%) van presentar complicacions (anèmia secundària a talassèmia materna un d'ells i síndrome del distrés respiratori l'altre).

Anàlisi Bivariat

Es van comparar les dades de les mares que havien reconegut algun consum de substàncies tòxiques durant la gestació (12 dones) i les que no (43 dones). Respecte

les variables relacionades amb les mares, que es detallen a la taula 4, la mediana d'edat se situa igualment als 30anys. El 44,4% de les dones sense hàbits tòxics i el 41,7% de les que sí, havien tingut 0 o 1 naixement anteriors (sempre a terme). Pel que fa al número d'avortaments, el 44,4% de les dones sense hàbits tòxics i el 41,7% de les dones amb algun hàbit tòxic, havien presentat 0 o 1 avortaments anteriors, les dues úniques dones que havien tingut més de 2 avortaments negaven el consum de tòxics. En relació als antecedents patològics, només es presentaven en el 40% de les dones sense hàbits tòxics havent de rebre algun tipus de tractament farmacològic el 22,2%, per contra presentaven algun antecedent patològic el 66,6% de les dones amb algun consum perjudicial, requerint tractament en un 50% de les dones.

Entre les dades recollides de la mare, en l'anàlisi bivariat en cap cas es van apreciar diferències entre els grups estadísticament significatives.

Entre les variables relacionades amb el part descrites a la taula 5, la mediana de setmana de gestació es va mantenir en les 40setmanes en els dos grups. Els parts eutòcics van assolir el 50% dels parts entre les mares sense antecedents de consum de tòxics i el 66,7% de les mares amb hàbits tòxics. Els parts distòcics van tenir lloc en el 13% de les mares sense hàbits tòxics i en el 33,3% de les mares amb consum de tòxics. En el grup de mares amb hàbits tòxics no es va registrar cap part per cesària. En l'anàlisi bivariat entre els grups, no es van determinar diferències estadísticament significatives.

Pel que fa als nadons, les dades estan reflectides a la taula 6. En tots els casos la puntuació del test d'Apgar va ser de 10 sobre 10 als 5minuts de vida, la mediana de pes es va situar als 3385g per les mares sense consum de tòxics i en 3475 en les mares amb algun consum. Els 2 únics nadons que van tenir alguna complicació en les primeres hores posteriors al part van correspondre a 1 nen de cada grup, corresponent al 2,2% dels nens de mares no consumidores, i el 8,3% dels nens de mares amb hàbits tòxics registrats. En cap cas tampoc es van poder observar diferències entre els grups estadísticament significatives.

Anàlisi del Laboratori

Pel que fa al treball al laboratori, donat que aquesta ha sigut la primera vegada que es treballava amb la tècnica de LC/MS per la detecció dels metabòlits de l'etanol en el meconi, en el moment actual s'estan acabant de fer els calibrats de l'aparell i el perfeccionament del mètode d'anàlisi.

En aquestes proves de calibrat s'estan analitzant mostres de meconi amb una quantitat afegida coneguda d'EtG i EtS per valorar el correcte funcionament de l'aparell (Figura 2 i 3).

Per altra banda, de les mostres analitzades fins al moment (pendents de tornar a analitzar-se un cop definit el mètode de treball), crida l'atenció que en contra del que diu la literatura, s'estan detectant petits pics de presència d'EtS en absència de pic d'EtG significatiu. Donat que actualment s'està acabant de perfeccionar el mètode, aquestes troballes s'hauran de confirmar posteriorment per poder extreure'n conclusions.

DISCUSSIÓ

És sabut que el consum d'alcohol a la societat occidental és un hàbit socialment acceptat, i això sovint es tradueix en la infraestimació dels riscos que el seu consum pot comportar, tant en la persona que el consumeix, com en el cas de les dones embarassades, al nadó. La Síndrome Alcohòlica Fetal i els altres Trastorns de l'Espectre Alcohòlic Fetal, són alteracions poc conegudes en la nostra societat, tot i que els estudis determinen que la seva incidència no és gens menyspreable (7,10). Per aquest motiu és convenient poder determinar en la nostra població la prevalença del consum d'alcohol durant la gestació, de manera que es puguin adoptar les mesures convenientes per reduir-lo i/o prevenir les seves conseqüències.

Únicament amb l'entrevista clínica és possible que infraestimem el consum d'alcohol matern, per la qual cosa és interessant poder disposar d'un marcador biològic que no només detecti aquest consum, sinó que també el pugui quantificar.

S'ha de tenir en compte que els TEAF són una de les primeres causes de retard mental i malformacions congènites en el món occidental (10). Ja s'ha comentat que la despesa que suposen aquestes alteracions en els països occidentals és molt elevada, sobretot, en part, per la seva tardança en el diagnòstic. Per això seria tant important poder desenvolupar una eina analítica que ens permetés detectar possibles alteracions fetals a causa del consum d'alcohol en els primers dies de vida del nadó, minimitzant així les conseqüències posteriors derivades d'un diagnòstic tardà (normalment en entrar a l'edat escolar).

En un estudi retrospectiu realitzat per pediatres l'any 1990 es va voler analitzar en un grup concret de nens diagnosticats de Síndrome Alcohòlica Fetal, en quin percentatge s'havia sospitat el quadre en el moment del part, determinant que s'havia passat per alt en el 100% dels nens (12,27).

L'inconvenient principal d'incloure la determinació dels metabòlits de l'etanol com a test perinatal d'screening és la complexitat de l'anàlisi, de manera que amb els medis actuals resulta una prova cost/efectiva molt negativa ja que no està estandaritzada. És d'esperar que quan més s'utilitzi aquesta tècnica, més es pugui simplificar la seva feina de laboratori, reduint el temps i el cost de la mateixa.

En diversos estudis s'han realitzat aquestes quantificacions dels metabòlits de l'etanol en diferents substrats, com són el meconi, les ungles del nadó, els cabells o l'orina materna. El per què del meconi com a substrat d'anàlisi s'entén per la seva composició i característiques. El meconi és un recull del metabolisme hepàtic i intestinal fetal i en

condicions normals és excretat entre les primeres 24-72h post part. Com a substrat d'anàlisi del metabolisme materno fetal, un dels avantatges principals és la seva facilitat de recollida i que la seva obtenció no causa cap dany en el nadó. En el meconi es poden determinar i quantificar totes aquelles substàncies que han entrat en contacte amb el fetus durant la gestació i que han passat al seu torrent sanguini. Com a inconvenient principal trobem que el seu anàlisi no serveix per determinar exposicions anteriors al segon trimestre, ja que es comença a formar a partir de la setmana 12 de gestació i que el seu anàlisi, a diferència del cabell, no permet determinar el moment concret de l'exposició a la substància analitzada (15,28).

En els darrers anys l'anàlisi del meconi està guanyant pes per determinar qualsevol tipus d'exposició fetal a productes nocius (tabac, alcohol, drogues d'abús...), gràcies als seus avantatges com a substrat i la seva facilitat de recollida i conservació.

Durant la recollida de les dades maternes, destaca que només en 1 de les 7 mares que reconeixia haver mantingut el consum d'alcohol durant la gestació, aquest quedava reflectit en la història realitzada pels obstetres. En la mateixa línia, a l'hora de les entrevistes amb les dones per la recollida de les variables, totes aquelles que admetien haver consumit alcohol, així com el seu entorn social, normalitzaven aquesta conducta durant l'embaràs, sovint minimitzant el seu consum.

Així com és ben conegut i divulgat l'efecte nociu del consum de tabac, en les guies no oficials i revistes que sovint consulten les dones gestants, si bé es desaconsella un consum d'alcohol de risc (6), advertint sovint de l'existència de la FASD, en la majoria de casos no es recomana l'abstinència. No passa així en les societats científiques ni en les recomanacions oficials (29)

La principal limitació que ens hem trobat al dur a terme l'estudi és que les dades i mostres recollides són de nadons "sans" i no serien representatives de tots els nadons del nostre medi, ja que no s'han recollit les dades ni les mostres dels meconis dels nadons ingressats a d'altres serveis com ara la Unitat de Cures Intensives Neonatals (UCI neonatal). La importància d'haver pogut recollir aquestes mostres rauria principalment en que els nens que presenten un baix pes (<2500g) per protocol han d'ingressar en aquesta unitat, i recordem que el baix pes és una de les manifestacions clíniques del FASD. Per altra banda, els nens de mares policonsumidores (majoritàriament de drogues il·legals), per la clínica de síndrome d'abstinència i el baix pes que acostumen a presentar, també haurien requerit ingrés en aquestes unitats en les quals no es van recollir dades.

D'aquesta manera, en el nostre estudi només hem pogut recollir mostres de nens presumptament sans, on a priori la incidència de trastorns secundaris al consum d'etanol o altres drogues probablement sigui menor.

Per altra banda, donat que l'excreció del meconi dura poques hores, en molts dels nadons ingressats a la planta d'Obstetrícia no es va poder fer la recollida de la mostra. Seria convenient doncs que en estudis posteriors, es poguessin recollir totes les mostres possibles, incloent els nadons ingressats a la UCI neonatal i millorant el circuit de recollida de les mostres, bàsicament incorporant l'ajuda de totes les persones (professionals sanitaris o no), que es facin càrrec en algun moment de les cures dels nadons (pediatres, infermeres, auxiliars, pares o familiars).

Així doncs, donat que hem tingut un biaix de selecció gens menyspreable, serà difícil que les mostres i dades obtingudes es puguin considerar representatives de la nostra comunitat, i caldria com ja s'ha comentat, un altre estudi per ratificar les dades.

Tot i les limitacions en la recollida de les variables, les dades socio-demogràfiques obtingudes, mostren una població d'estudi molt similar a la població mitjana. La mediana d'edat de les dones gestants a la província de Barcelona se situa als 31,15 anys, sent en la nostra població d'estudi de 30 anys (30).

Pel que fa al tipus de parts, si bé les dades oficials situen el percentatge de parts per cesària al voltant del 18% (tant a Catalunya com a la província de Barcelona), segons el departament d'estadística del nostre centre l'any 2010 la mediana de parts per cesària es va situar en el 25,13%, dada més propera a la obtinguda en el nostre estudi que es situa en el 29,8% (30).

Pel que fa al número de parts anteriors, la fecunditat mitja de l'Estat Espanyol es situa en 1,43 fills, dades semblants a les obtingudes en la nostra població d'estudi on el 88% tenien entre 0 i 1 fill (30).

Tot i que no disposem de l'anàlisi del laboratori de l'exposició fetal a l'alcohol dels nadons estudiats, la qüestió que es planteja en vista de les dades recollides, és en quants casos s'infraestima el consum d'alcohol durant la gestació en base a les entrevistes clíniques realitzades durant els controls obstètrics.

Possiblement s'hauria de plantejar de revisar les normes i consells que reben les dones embarassades sobre l'efecte que té el consum d'alcohol en el desenvolupament del seu nadó, mitjançant l'administració de follets informatius a les sales d'espera, reforçant els consells per part dels ginecòlegs i les llevadores o augmentant les campanyes de conscienciació ciutadana a nivell de la població general.

Per altra banda també caldria parlar amb els obstetres per valorar quina és la perspectiva que tenen ells d'aquest tema, plantejant si cal fer alguna sessió o xerrada informativa destinada als professionals de la salut (tant obstetres com metges de família i llevadores) centrada en les dades de prevalença del consum d'alcohol a la nostra societat.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Chan D, Klein J, Karaskov T, Koren G. Fetal exposure to alcohol as evidenced by fatty acid ethyl esters in meconium in the absence of maternal drinking history in pregnancy. *Ther Drug Monit* 2004 Oct;26(5):474-481.
- (2) Gareri J, Lynn H, Handley M, Rao C, Koren G. Prevalence of fetal ethanol exposure in a regional population-based sample by meconium analysis of fatty acid ethyl esters. *Ther Drug Monit* 2008 Apr;30(2):239-245.
- (3) Burd L, Hofer R. Biomarkers for detection of prenatal alcohol exposure: a critical review of fatty acid ethyl esters in meconium. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008 Jul;82(7):487-493.
- (4) Moore C, Jones J, Lewis D, Buchi K. Prevalence of fatty acid ethyl esters in meconium specimens. *Clin Chem* 2003 Jan;49(1):133-136.
- (5) American Psychiatric Association. Diagnostic and stadistical manual of mental disorders (DSM IV-TR). 4a Edició ed. Whashington DC: Government Printing Office; 2000.
- (6) Organización Paramericana de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, Décima revisión (CIE-10). Décima Revisión ed. Whashington DC: OPS; 1996.
- (7) Guardiola J, Jimenez M, Pascual P, Flórez G, Contel M. Guia Clinica del Alcoholismo. Primera Edición ed. Barcelona: Socidroalcohol; 2007.
- (8) U. S. Department of Health and Human Service. Substance abuse and mental health service administration. Espectro de los desórdenes relacionados con el alcoholismo fetal. United States of America; Juliol 2011 [29 d'agost del 2011]. Disponible a: <http://www.fasdcenter.samhsa.gov>
- (9) Goh YI, Chudley AE, Clarren SK, Koren G, Orrbine E, Rosales T, et al. Development of Canadian screening tools for fetal alcohol spectrum disorder. *Can J Clin Pharmacol* 2008 Summer;15(2):e344-66.

(10) Centers for disease control and prevention - CDC. Síndrome Alcohólico Fetal. Atlanta; Agost 2011 [29 d'agost del 2011]. Disponible a:
<http://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/fas/spfasask.htm>.

(11) Sampson PD, Streissguth AP, Bookstein FL, Little RE, Clarren SK, Dehaene P, et al. Incidence of fetal alcohol syndrome and prevalence of alcohol-related neurodevelopmental disorder. *Teratology* 1997 Nov;56(5):317-326.

(12) 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):824-830.

(13) Garcia-Algar O, Kulaga V, Gareri J, Koren G, Vall O, Zuccaro P, et al. Alarming prevalence of fetal alcohol exposure in a Mediterranean city. *Ther Drug Monit* 2008 Apr;30(2):249-254.

(14) Wurst FM, Kelso E, Weinmann W, Pragst F, Yegles M, Sundstrom Poromaa I. Measurement of direct ethanol metabolites suggests higher rate of alcohol use among pregnant women than found with the AUDIT--a pilot study in a population-based sample of Swedish women. *Am J Obstet Gynecol* 2008 Apr;198(4):407.e1-407.e5.

(15) Bearer CF, Jacobson JL, Jacobson SW, Barr D, Croxford J, Molteno CD, et al. Validation of a new biomarker of fetal exposure to alcohol. *J Pediatr* 2003 Oct;143(4):463-469.

(16) Morini L, Groppi A, Marchei E, Vagnarelli F, Garcia Algar O, Zuccaro P, et al. Population Baseline of Meconium Ethyl Glucuronide and Ethyl Sulfate Concentrations in Newborns of Nondrinking Women in 2 Mediterranean Cohorts. *Ther Drug Monit* 2010 Mar 23.

(17) Soderberg BL, Salem RO, Best CA, Cluette-Brown JE, Laposata M. Fatty acid ethyl esters. Ethanol metabolites that reflect ethanol intake. *Am J Clin Pathol* 2003 Jun;119 Suppl:S94-9.

(18) Pragst F, Yegles M. Determination of fatty acid ethyl esters (FAEE) and ethyl glucuronide (EtG) in hair: a promising way for retrospective detection of alcohol abuse during pregnancy? *Ther Drug Monit* 2008 Apr;30(2):255-263.

- (19) Kulaga V, Pragst F, Fulga N, Koren G. Hair analysis of fatty acid ethyl esters in the detection of excessive drinking in the context of fetal alcohol spectrum disorders. *Ther Drug Monit* 2009 Apr;31(2):261-266.
- (20) Crews B, West R, Gutierrez R, Latyshev S, Mikel C, Almazan P, et al. An improved method of determining ethanol use in a chronic pain population. *J Opioid Manag* 2011 Jan-Feb;7(1):27-34.
- (21) Crews B, Latyshev S, Mikel C, Almazan P, West R, Pesce A, et al. Improved detection of ethyl glucuronide and ethyl sulfate in a pain management population using high-throughput LC-MS/MS. *J Opioid Manag* 2010 Nov-Dec;6(6):415-421.
- (22) Wurst FM, Metzger J, WHO/ISBRA Study on State and Trait Markers of Alcohol Use and Dependence Investigators. The ethanol conjugate ethyl glucuronide is a useful marker of recent alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 2002 Jul;26(7):1114-1119.
- (23) Wurst FM, Skipper GE, Weinmann W. Ethyl glucuronide--the direct ethanol metabolite on the threshold from science to routine use. *Addiction* 2003 Dec;98 Suppl 2:51-61.
- (24) Pichini S, Morini L, Marchei E, Palmi I, Rotolo MC, Vagnarelli F, et al. Ethylglucuronide and ethylsulfate in meconium to assess gestational ethanol exposure: preliminary results in two Mediterranean cohorts. *Can J Clin Pharmacol* 2009 Summer;16(2):e370-5.
- (25) Rosano TG, Lin J. Ethyl glucuronide excretion in humans following oral administration of and dermal exposure to ethanol. *J Anal Toxicol* 2008 Oct;32(8):594-600.
- (26) U. S. Department of Health and Human Service . Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos. Test de Apgar. Bethesda; Agost 2011 [29 d'agost del 2011]. Disponible a: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003402.htm>.
- (27) Little BB, Snell LM, Rosenfeld CR, Gilstrap LC,3rd, Gant NF. Failure to recognize fetal alcohol syndrome in newborn infants. *Am J Dis Child* 1990 Oct;144(10):1142-1146.
- (28) Gareri J, Klein J, Koren G. Drugs of abuse testing in meconium. *Clin Chim Acta* 2006 Apr;366(1-2):101-111.

(29) Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Campaña Educativa "Ilusión por ser mamá". Madrid; 2009 [29 d'agost del 2011]. Disponible a:

<http://www.sego.es/revistas/clearblue#content>.

(30) Instituto Nacional de Estadística. Partos 2009. Madrid; 2011 [29 d'agost del 2011].

Disponible a:

<http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t20/e301/parto/a2009&file=pcaxis&L=0>.

TAULES I FIGURES

Figura 1. Diagrama de parteres i neonats de l'Hospital Germans Trias i Pujol dels mesos de setembre de 2010 i març de 2011 recollits pel present estudi.

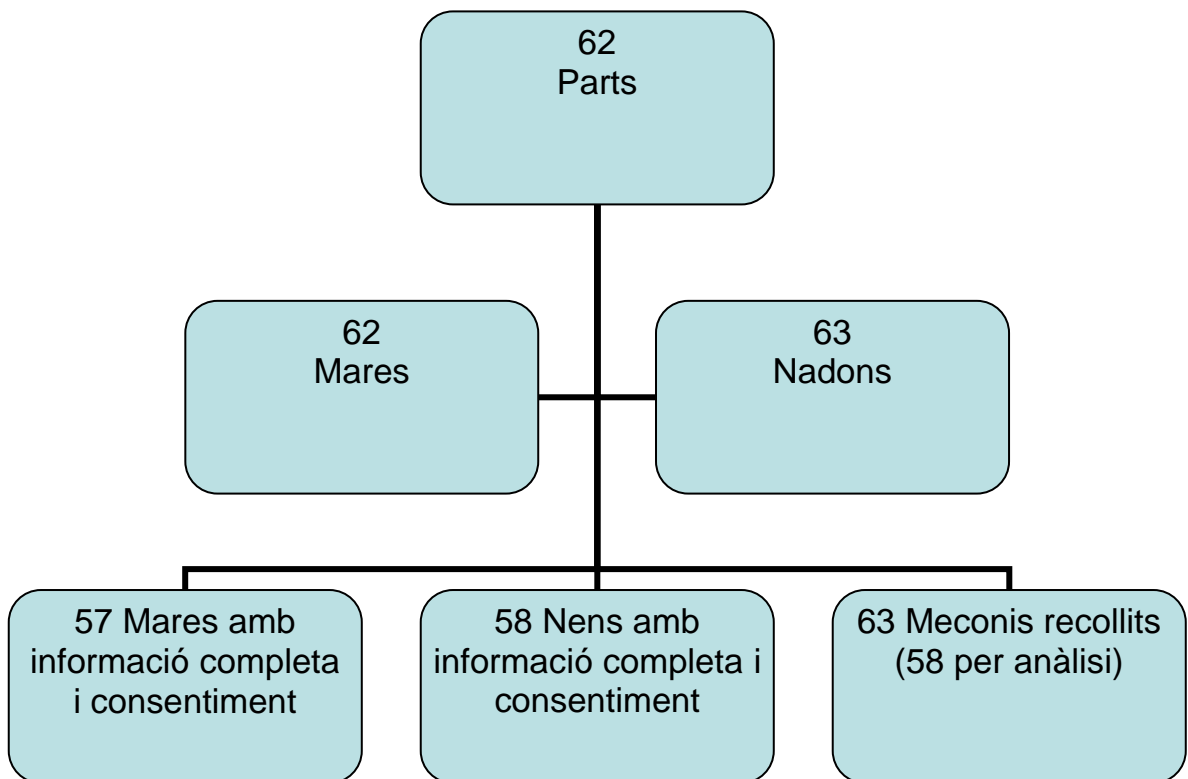


Figura 2. Anàlisi corresponent a una mostra meconial amb 0µl d'estàndards.
Mostra de calibració considerada Negativa (0ng d'EtG i EtS/g de meconi).

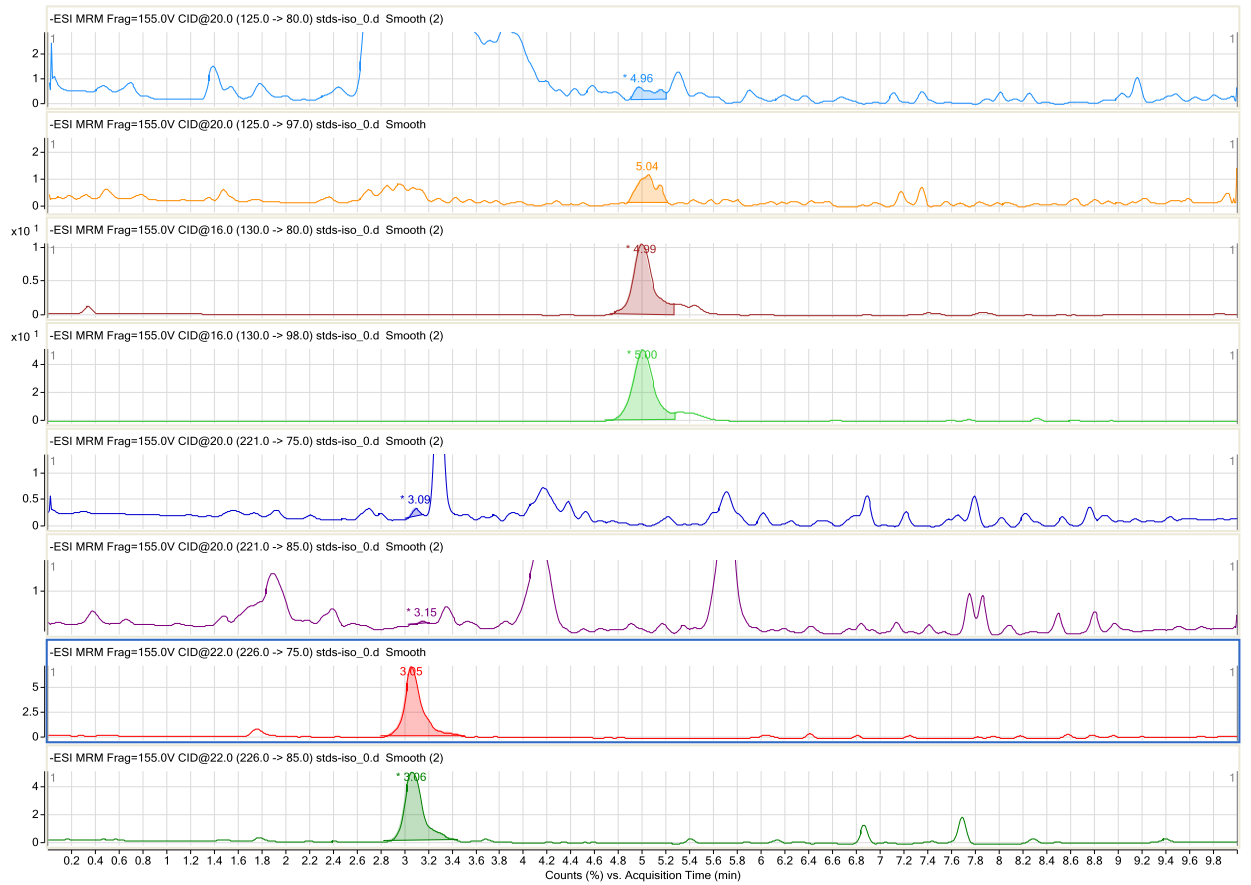
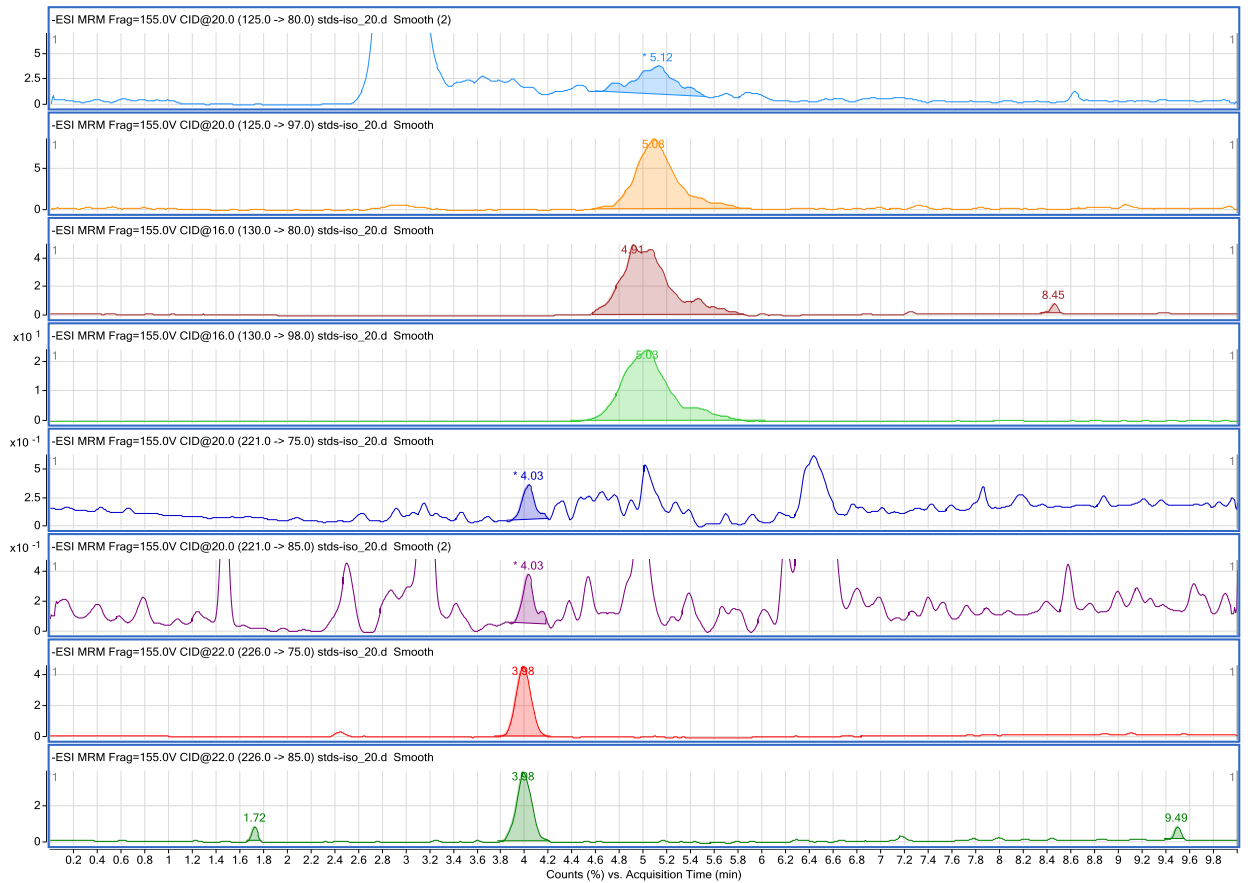


Figura 3. Anàlisi corresponent a una mostra meconial amb 20µl d'estàndards.
Mostra de calibració considerada Positiva (200ng d'EtG i EtS/g de meconi).



Taula 1. Característiques de les parteres en estudi

	N= 57
	n (%)
Edat (mediana [IQR])	30 [26-34]
Nombre de parts anteriors a terme	
0	25 (43.9)
1	25 (43.9)
2	5 (8.7)
3	2 (3.5)
Nombre de parts anteriors preterme	
0	57 (100.0)
Nombre d'avortaments anteriors	
0	40 (70.2)
1	11 (19.3)
2	4 (7.0)
3	2 (3.5)
Nombre de fills vius	
0	25 (43.9)
1	25 (43.9)
2	5 (8.7)
3	2 (3.5)
Antecedent o durant l'embaràs - Hàbits tòxics	12 (21.1)
Fumadora	1 (1.8)
Fumadora + Cànnabis	2 (3.5)
Ex-fumadora	2 (3.5)
Alcohol ocasionalment	6 (10.5)
Alcohol + Cànnabis + Cocaïna	1 (1.8)
Antecedent patològics anteriors o durant l'embaràs	26 (45.6)
Anèmia	14 (24.6)
Talassèmia	2 (3.5)
Diabetis gestacional	1 (1.7)
Altres	9 (15.8)
Medicació durant l'embaràs	16 (28.1)

Taula 2. Característiques dels parts

	N= 58
	n (%)
Tipus de part	
Eutòcic	31 (53.4)
Distòcic (inclou forceps, ventosa)	10 (17.2)
Cesària (electiva o urgent)	17 (29.3)
Setmanes de gestació (n=57) (mediana [IQR])	40 [38.7-41]

Taula 3. Característiques dels nadons en estudi

	N= 58
	n (%)
Apgar al néixer	
8	3 (5.2)
9	53 (91.4)
10	2 (3.4)
Apgar als 5'	
10	58 (100.0)
Complicacions del nadó	
No	56 (96.6)
Si	2 (3.4)
Pes (g) (mediana [IQR])	3410 [3102,5-3700]

Taula 4. Característiques de les parteres en estudi segons hàbits tòxics

	No hàbits tòxics	Hàbits tòxics
	N= 45	N=12
	n (%)	n (%)
Edat (mediana [IQR])	30 [26.5-34]	30 [25.2-37]
Nombre de parts anteriors a terme		
0	20 (44.4)	5 (41.7)
1	20 (44.4)	5 /41.7)
2	3 (6.7)	2 (16.7)
3	2 (4.5)	0 (0)
Nombre de parts anteriors preterme		
0	45 (100)	12 (100)
Nombre d'avortaments anteriors		
0	32 (71.1)	8 (66.7)
1	8 (17.8)	3 (25.0)
2	3 (6.7)	1 (8.3)
3	2 (4.4)	0 (0)
Nombre de fills vius		
0	20 (44.4)	5 (41.7)
1	20 (44.4)	5 /41.7)
2	3 (6.7)	2 (16.7)
3	2 (4.5)	0 (0)
Antecedent patològics anteriors o durant l'embaràs		
No	27 (60.0)	4 (33.3)
Si	18 (40.0)	8 (66.7)
Medicació durant l'embaràs	10 (22.2)	6 (50.0)

Taula 5. Característiques dels parts segons hàbits tòxics

	No hàbits tòxics	Hàbits tòxics
	N= 46	N=12
	n (%)	n (%)
Tipus de part		
Eutòcic	23 (50.0)	8 (66.7)
Distòcic (inclou forceps, ventosa)	6 (13.0)	4 (33.3)
Cesària (electiva o urgent)	17 (37.0)	0 (0)
Setmanes de gestació (n=57) (mediana [IQR])	40 [38.5-41]	40.2 [39.3-40.9]

Taula 6. Característiques dels nadons en estudi segons els hàbits tòxics

	No hàbits tòxics	Hàbits tòxics
	N= 46	N=12
	n (%)	n (%)
Apgar al néixer		
8	3 (6.5)	0 (0)
9	41 (89.1)	12 (100)
10	2 (4.3)	0 (0)
Apgar als 5'		
10	46 (100)	12 (100)
Complicacions del nadó		
No	45 (97.8)	11 (91.7)
Si	1 (2.2)	1 (8.3)
Pes (g) (mediana [IQR])	3385 [3050-3700]	3475 [3150-3750]

ANNEXES

Annex 1. Consentiment Informat i Consentiment Escrit

CONSENTIMENT INFORMAT

Els serveis de Pediatria i Medicina Interna (Unitat d'Addiccions) de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol es dediquen a la investigació en la prevenció de **riscos per la salut del recent nascut i el consum d'alcohol.**

La convidem a que vostè col·labori en un estudi per detectar restes d'alcohol en la femta del seu fill/a recent nascut, i comprovar si hi ha hagut o no alguna exposició del seu nadó abans de néixer a l'alcohol. Si vostè accedeix a que realitzem aquest estudi, ens haurà de facilitar algunes dades clíniques i permetre recollir una mostra de meconi (les primeres deposicions del recent nascut) del seu fill/a.

De les dades clíniques i la mostra de meconi es podrà estudiar l'exposició fetal a l'alcohol i insistir en la prevenció, en la importància de no beure durant l'embaràs.

Sol·licitem el seu consentiment per:

- 1.- Disposar de les seves **dades clíniques**. Aquestes dades quedaran enregistrades en un fitxer i es mantindran en l'anonimat i la confidencialitat ; se seguiran els principis de la bona pràctica clínica i la Llei Orgànica 15/1999, de 13 de desembre, sobre la Protecció de Dades de caràcter personal (LOPD) així com les normes ètiques de l'hospital.
- 2.- **Emmagatzemar una mostra de meconi** del seu nadó durant el temps necessari fins realitzar un anàlisi per la detecció d'alcohol d'aquesta mostra. La mostra de meconi es guardarà en una nevera on no constarà cap dada identificadora personal. En tots els casos es seguirà la Llei 14/2007 del 3 de juliol sobre Investigació Biomèdica.

La seva participació és **VOLUNTÀRIA**, vostè pot sol·licitar la retirada de les seves dades i de la mostra de meconi en qualsevol moment i per qualsevol motiu, sense haver de donar cap explicació del canvi en la seva decisió. En aquest cas, es procedirà a la destrucció de les dades referents al seu historial clínic i la eliminació de la mostra de meconi.

Aquest Full de Consentiment Informat amb la seva firma es guardarà en el seu historial. Es contempla la possibilitat que les Autoritats Sanitàries i/o Representants del Comitè Ètic de la Investigació de l'Hospital puguin realitzar una auditoria per

comprovar que la investigació s'està portant a terme de forma correcta des del punt de vista ètic i científic, sempre dins de la més estricta confidencialitat.

No dubti en demanar més informació o a parlar amb el seu pediatra per aclarir qualsevol dubte.

CONSENTIMENT ESCRIT

Metges responsables: Dr. C. Rodrigo y Dr. R. Muga

JO, [nom i cognoms].....

Declaro que:

- 1.- He llegit el Full d'Informació que m'ha sigut entregat.
 - 2.- He pogut fer preguntes sobre l'obtenció de dades i la mostra de meconi, així com del seu ús.
 - 3.- He parlat i he aclarit els dubtes amb el Dr. [nom i cognoms].....
 - 4.- Comprenc que la meua participació és voluntària.
 - 5.- Comprenc que puc sol·licitar la destrucció de les meves dades i postres en qualsevol moment.
 - 6.- Presto lliurement la meua conformitat per la finalitat que es presenta en aquest Full d'Informació
- Consentiment per emmagatzemar dades (MARCAR AMB UNA X)
- Consentiment per emmagatzemar mostra de meconi (MARCAR AMB UNA X)

Data

Firma del participant:

Annex 2. Informació Recollida de les Mostres i Dades Socio – Demogràfiques maternes.

CODI DEL PROJECTE: EMF

TÍTOL:

ALCOHOL I GESTACIÓ

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Neus Robert Boter

REFERÈNCIA (anònima) EMFxxx

PROFESSIONAL RESPONSABLE DE LA RECOLLIDA

TORN

DADES DE LA MARE

COGNOMS

.....

.....

NOM

.....

NHC

DADES DEL NOUNAT

COGNOMS

.....

.....

NOM

.....

DATA DE NAIXEMENT/...../.....

DADES DE REFERÈNCIA DE LA RECOLLIDA DEL MECONI

1ª Deposició etiqueta D1

Dia/...../.....

Hora de recollida

Hora de congelació

Lloc de recollida

Planta de maternal

- Unitat de neonats
- Altres (especificar)

RECOLLIDA DE DADES EN BASE A HISTÒRIA CLÍNICA

DADES DE LA MARE

Edat	
TPAL	
Setmana de gestació	
Tipus de part	
Hàbits tòxics registrats	
Antecedents patològics	
Problemas gestacionals previs	
Tractament habitual (durant la gestació)	

DADES DEL NADÓ

Pes	
Talla	
Apgar	
Complicacions	

Annex 3. Descripció de les variables

Nº pacient

Accepta

Sí: dona consentiment informat

No: no dona consentiment informat

Antecedents Obstètrics

T : nº de parts anteriors a Terme

P: nº de parts anteriors Preterme

A : nº d'Avortaments anteriors

L : nº de fills vius

SG: Setmana de Gestació en el moment del part

Part: 1: eutòcic

2: distòcic (inclou fórceps, ventosa)

3: cesària (electiva o urgent)

Hàbits Tòxics: 1: no

2: sí

Descripció H. Tòxics (text lliure)

Antecedents Patològics: 1: no

2: sí

Descripció AP (text lliure)

Tractament durant l'embaràs? 1: no

2: sí

Descripció tractament embaràs (text lliure)

Data de naixement del nen

Data de recollida del meconi

Pes (grams)

Test en l'Escala d'APGAR al moment del naixement i als 5minuts

Freqüència Cardíaca absent: 0

<100x': 1

>100x': 2

Esforç Respiratori absent: 0

respiració lenta i/o irregular: 1

plor: 2

To muscular flàccid: 0

flexió de les extremitats: 1

mobilitat correcta: 2

Reflex d'irritabilitat sense reflex: 0
 gesticulacions: 1
 gesticulacions, tos, esternut o plor: 2

Coloració blau pà·lid: 0
 cos rosat i extremitats blavoses: 1
 rosat: 2

Complicacions del nadó: 1: no
 2: sí

Descripció complicacions (text lliure)