

Niveles de Ésteres Etil de Ácidos Grasos (FAEE) y perfil enzimático hepático en sangre cordonal de recién nacidos de madres consumidoras y no consumidoras de alcohol.

Joanna Baricelli, Girolamo Barrera, Julio Cesar González, María Leal, Dora C. González.

Facultad de Ciencias de la Salud. Escuela de Bioanálisis, Universidad de Carabobo.

Labrefgm@telcel.net.ve. jcgonzal@uc.edu.ve.

RESUMEN

Diversos estudios epidemiológicos afirman que el consumo de alcohol durante el embarazo es la causa principal de defectos congénitos evitables, siendo una de las tres causas principales de retraso mental y la única que se puede prevenir completamente. Se conoce que cuando se consume alcohol ya sea en pequeñas cantidades, se forman en la célula hepática una serie de metabolitos que son específicos, siendo éstos el producto de la esterificación de diversos ácidos grasos libres con el etanol, formándose los que se conoce como los ésteres etil de ácidos grasos (FAEE). Adicionalmente se dosificaron la AST, ALT, GGT como parte del perfil hepático ya que estas enzimas son las que generalmente se alteran durante el consumo de alcohol. Por esto, el objetivo principal de este trabajo fue determinar los FAEE en sangre cordonal de mujeres consumidoras y no consumidoras de alcohol, para poder evidenciar si estos esteroides pueden ser utilizados como biomarcadores del consumo de alcohol, para así poder diagnosticar el síndrome fetal alcohólico. Se estudiaron 62 madres las cuales asistieron a la maternidad de sur, estableciendo dos grupos, un grupo de 45 mujeres que consumieron alcohol y un grupo de 17 mujeres que no consumieron alcohol durante el embarazo; Los resultados obtenidos revelan: perfil hepático elevado y FAEE en neonatos de madres consumidoras de alcohol, encontrándose en la totalidad de la muestra el c18:1, adicionalmente un 87 % con c16:0 y un 78% con c18:0, observando una relación entre el perfil enzimático con c18:1 fuerte ($r = 0,67$ $p < 0,00001$). En conclusión, los FAEE se pueden considerar como biomarcadores específicos del consumo de alcohol.

Palabras clave: Alcohol, Embarazo, FAEE, FAS, Cromatografía.

ABSTRACT

Levels of Fatty Acid Ethyl Esters (FAEE) and blood hepatic enzymatic profile from neonate's umbilical cord of alcohol-consuming and non-consuming mothers.

Several epidemiological studies state that alcohol consumption during pregnancy is the main cause of avoidable congenital defects, being one of the three main causes of mental retardation and the only fully preventable one. It is known that alcohol intake, even small amounts, causes a series of specific alcohol-consumption metabolites to form in the hepatic cell from the

esterification of various free fatty acids with ethanol which produce what is known as fatty acid ethyl esters (FAEE). AST, ALT, GGT doses were determined as part of the hepatic profile, since these are the enzymes that usually become altered during alcohol consumption. Thus, the main objective of this work was to determine blood FAEE from neonate's umbilical cord of alcohol-consuming and non-consuming mothers, in order to determine whether such esters could be used as alcohol-consumption biomarkers for the diagnosis of alcoholic fetal syndrome. 66 mothers attending the south maternity hospital in Valencia were studied, which were divided into two groups: 45 alcohol-consuming and 21 alcohol-non-consuming women during pregnancy. Results revealed a high hepatic profile and FAEE in neonates of alcohol-consuming mothers, c18:1 being found in the total sample. Additionally, 87% with c16:0 and 78% with c18:0; a strong relationship between enzymatic profile and c18:1 ($r = 0.67$ $p < 0.00001$) was observed. In conclusion, FAEE can be considered as specific alcohol-consumption biomarkers.

Key words: Alcohol, Pregnancy, FAEE, FAS, Chromatography.

I. INTRODUCCIÓN.

El consumo de alcohol por parte de la mujer embarazada no es recomendable, ya que al atravesar libremente la placenta produce daños en el feto, llegando a desarrollar tanto problemas físicos, como mentales que le pueden durar toda su vida, lo que se conoce como Síndrome fetal alcohólico (FAS).

Cada año nacen más de 50.000 niños con cierto grado de daño cerebral por causa del alcohol (1). Si bien muchas mujeres saben que el consumo del alcohol en grandes cantidades puede originar defectos de nacimiento, no se dan cuenta de que al beber alcohol moderadamente o inclusive ligeramente también pueden causar daños al feto. Por lo tanto, el hecho de que la madre consuma tan sólo una pequeña cantidad de alcohol ya es riesgoso, de hecho a pesar que el Síndrome Fetal Alcohólico ocurre habitualmente en los hijos de alcohólicos, especialmente madres que ingieren cuatro o cinco bebidas alcohólicas por día o más, también suele ocurrir en mujeres que beben menos.

Hay que subrayar, que el alcohol puede producir efectos teratogénicos durante cualquiera de los tres trimestres de embarazo; en el primer trimestre de embarazo se observa una mayor incidencia de anormalidades morfológicas y mentales; en cambio en el segundo trimestre de embarazo se observa un mayor riesgo de aborto espontáneo y en el último trimestre de gestación hay una disminución del crecimiento y peso del feto.

Por esta razón, se recomienda que toda mujer embarazada se abstenga de beber alcohol inclusive cerveza, vino, mezclas a base de vino y licores con gran contenido alcohólico durante el embarazo y mientras amamanten a sus bebés (2).

El síndrome fetal alcohólico (FAS) fue la causa no genética más común del retraso mental en Estados Unidos al fin del milenio pasado a pesar de ser una condición totalmente evitable por el médico familiar. El

FAS fue identificado inicialmente e independientemente en Francia, y más tarde en EEUU, desde entonces se han publicado más de 2.000 trabajos. Datos de 1998 indican que la incidencia del FAS se ha elevado y que tiene un promedio de 9,7 por 10.000 nacimientos en la población obstétrica general. Se calcula que entre los niños nacidos vivos de mujeres que abusan del alcohol, un 4,3% de éstos nacen con este síndrome, lo que representa más de 300.000 nacimientos anuales en EEUU por esta causa (3).

El Síndrome fetal alcohólico en casos severos, puede ser diagnosticado rápidamente después del nacimiento por el hallazgo de diversas características físicas tales como cabeza y cara pequeña, nariz corta y un retardo general en el crecimiento pre y post natal (3).

Existen efectos sutiles que pueden ser ocasionados por el consumo ligero y moderado de alcohol durante el embarazo, ya que el alcohol afecta principalmente el nivel intelectual de su hijo y esto puede ser reflejado en pruebas de inteligencia que se apliquen a posterioridad generalmente a los 4 años de edad (4).

Sin embargo, los niños con una significativa exposición prenatal al alcohol, no siempre presentan las características físicas antes mencionadas, pero pueden presentar desórdenes o deterioros mentales que se evidencian a largo plazo, como: dificultades al comer o al dormir, defectos en la audición o la visión, defectos cardíacos, disfunción del Sistema Nervioso Central, problemas para seguir instrucciones y realizar cosas simples, dificultad para prestar atención y aprender en la escuela; sin embargo, el problema más serio es el retardo mental (5).

Actualmente, el FAS es identificado por un conjunto de anomalías faciales y no por una característica facial específica. Igualmente, se observan dificultades aritméticas e hiperactiva psicomotora, el diagnóstico se hará solamente si se toman estos síntomas como parte de un síndrome, acompañados por otros signos específicos, y por la evidencia clínica del uso del alcohol por la madre durante el embarazo (6).

La incidencia del síndrome fetal alcohólico no se ha establecido con precisión, porque no existe ninguna prueba específica de laboratorio para hacer el diagnóstico objetivamente. Además, muchos médicos tienen temor a diagnosticar este síndrome por el estigma que conlleva.

Tradicionalmente se han usado marcadores de consecuencia para conocer el daño hepático que genera el consumo de alcohol; y entre ellos se tiene: los métodos enzimáticos Gamma Glutamil transferasa (**GGT**), Alanina amino transferasa (**ALT**), Aspartato amino transferasa (**AST**), parámetros hematológicos y metabólicos (HDL apolipoproteínas, acetato en sangre) y marcadores urinarios: 5-hidroxitriptonol / 5-hidroxitindol- 3- ácido acético

Ahora bien, los Ésteres Etil de Ácidos Grasos (FAEE), son formados en el cuerpo por la esterificación del etanol con los ácidos grasos libres y trans esterificación de mono, di-, y triglicéridos mediante la actividad enzimática de la FAEE sintetasa, la cual se encuentra en alta concentración en el hígado (7). Éstos, han sido detectados en órganos humanos dañados

por el abuso del etanol, y últimamente han sido de utilidad como marcadores del alcoholismo (8).

Los ácidos grasos que mayor se encuentran esterificados formando sus respectivos ester es son:

Ácido éster etil oleico (c18:1)	Ácido éster etil palmitoleico (c16:1)
Ácido éster etil palmítico (c16:0)	Ácido éster etil esteárico (c18:0)
Ácido éster etil linoleico (c18:2)	Ácido éster etil Heptadecanoico (c17:st)
Ácido éster etil araquidónico (c20:4)	

Estos FAEEs, una vez formados, se pueden utilizar como biomarcadores provenientes del consumo del alcohol, (9) pero se debe tener en cuenta que los FAEEs son metabolitos tóxicos del etanol, ya que producen diversos efectos adversos para el organismo, como lo son, la capacidad que tienen los mismos para desacoplar la fosforilación oxidativa en la mitocondria, producir cambios irreversibles en la fluidez de las membranas sinápticas, y se ha observado, que aumenta la fragilidad lisosomal en las células pancreáticas, por lo tanto actualmente se considera los FAEEs como compuestos citotóxicos.

Los FAEEs, han sido encontrados en el meconio y en sangre de cordón umbilical de neonatos cuyas madres ingirieron alcohol durante su embarazo, y de allí su importancia como biomarcadores, no obstante, se quiere conocer si la determinación de FAEE sirve como una herramienta de diagnóstico para evaluar la magnitud a la cual el feto se ha expuesto al alcohol, tomando en cuenta si este método de dosificación alternativo es o no factible.

Por lo tanto, para diagnosticar o confirmar el diagnóstico sobre FAS es recomendable utilizar los FAEEs porque estos ésteres son específicos del consumo de alcohol y no un marcador de consecuencia de etanol, como las transaminasas y la gammaglutamil transferasa, las cuales solo reflejan el daño hepático producido por el alcohol.

En virtud de lo antes expuesto evaluamos estos indicadores en madres consumidoras y no consumidoras de alcohol en el embarazo y así aportar nuevos parámetros que puedan evaluar defectos en el feto o poder confirmar diagnósticos de Síndrome Fetal Alcohólico .

METODOLOGÍA.

Población y Muestra. La población que fue objeto de estudio en esta investigación está conformado por los niños recién nacidos de madres que consumieron y que no consumieron alcohol durante el embarazo, quienes habitan en el Estado Carabobo y dieron a luz en la Fundación “Dr. José Luis Fachín de Bonni”, Maternidad del Sur, Hospital Materno Infantil “Dr. Armando Arcay Sola”, en el periodo comprendido entre el 26 de mayo del 2003 y 26 de julio del 2003.

La muestra estuvo representada por dos grupos: el grupo “A” por las madres que según una encuesta realizada consumieron alcohol durante el embarazo; y el grupo “B” representado por todas aquellas madres que no consumieron alcohol durante el embarazo.

Se tomó los siguientes criterios de exclusión: 1. Mujeres con cualquier patología a nivel de músculo esquelético, (distrofias musculares); 2. Mujeres que tuvieran alguna alteración a nivel hepático, del conducto biliar, infecciones por parásitos, pancreatitis, debido a que estas patologías afectan los niveles de transaminasas., 3. Mujeres que estuvieron recibiendo tratamiento con cicloheximide, brefeldin, monensin, ya que estos compuestos inhiben la FAEE sintetasa y otras enzimas que intervienen en la formación del FAEE.

Luego de ser aprobado el proyecto por la comisión técnica del hospital a cada madre que se sometió al presente estudio se le pidió autorización para ser incluida y conformar el grupo control o el grupo problema. El grupo control estuvo conformado por 17 mujeres y el grupo problema por 45 mujeres.

Se llenó un instrumento que contenía una serie de preguntas tales como: nombre, edad, sexo, procedencia, consumo alcohol con su respectiva frecuencia, consumo de cigarrillo, medicamentos ingeridos durante el embarazo y si padecía de algún tipo de enfermedad.

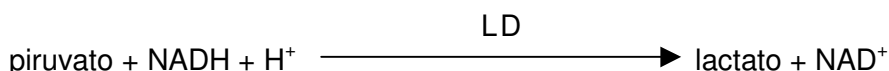
La recolección de la muestra de sangre cordonal, fue realizada una vez que el médico cortaba el cordón umbilical, procediendo posteriormente a separar el suero. Debido a que los ésteres etil de ácidos grasos son sensibles al calor y a la luz solar, las muestras fueron almacenadas inmediatamente en tubos de ensayo 13 x 100 y se envolvieron con papel de aluminio conservándose a -70°C hasta realizar las determinaciones.

Inmediatamente que se tomaron las muestras, se hicieron las determinaciones de las tres enzimas: alanina amino transferasa (ALT), aspartato amino transferasa (AST), y gamma glutamil transferasa (GGT).

Técnicas Bioquímicas

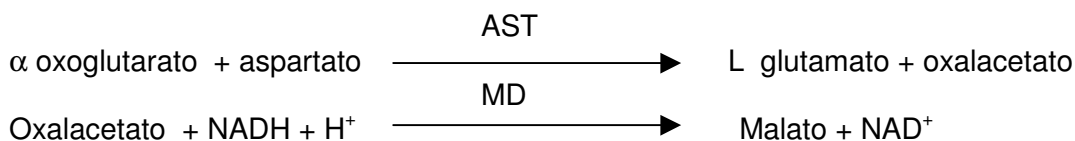
Las determinaciones de las enzimas séricas se realizaron en el Laboratorio Inmunoclínico, las determinaciones se realizaron utilizando el aparato de química UNIFAST- 3.

Alanina Amino Transferasas : El método de la ALT consiste en que la enzima alanina amino transferasa, es capaz de transferir un grupo amino desde la L-alanina hasta el α -oxoglutarato, formando glutamato y piruvato, en el cual este piruvato se puede determinar acoplándolo con $\text{NADH}^+ + \text{H}$ en presencia de una lactato deshidrogenasa, produciendo lactato + NAD^+ cuantificando la desaparición del NADH^+ ya que el mismo se oxida en el curso de la reacción.



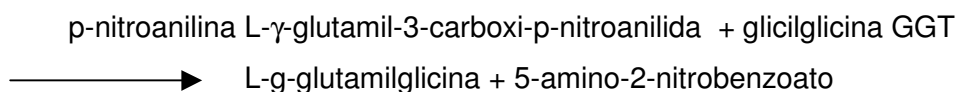
en el cual el grado de oxidación de NADH es determinado a 340 nm. y su desaparición es directamente proporcional a la actividad de la enzima en la muestra. Valor de Referencia: 4-48 U/L

Aspartato Amino Transferasas: Se fundamenta en que la aspartato amino transferasa es capaz de transferir un grupo amino desde el aspartato hasta el α -oxoglutarato para producir L-glutamato y oxalacetato, y el oxalacetato en presencia de la malato deshidrogenasa convierte el NADH⁺ en NAD⁺ oxidado, cuya desaparición del NADH⁺ se cuantifica espectofotométricamente.



En el cual grado de oxidación del NADH es determinado a 340 nm. Y su desaparición es directamente proporcional a la actividad de la enzima de la muestra. Valores de Referencia: 4-49 U/L

Gammaglutamil Transferasa: Se fundamenta en la transferencia del residuo glutamilogamma del glutatión a aminoácidos o pequeños péptidos como la glicilglicina para formar el gammaglutamil-aminoácido que en este caso es la glicina, y la velocidad de la reacción se vigila por el aumento de la absorbancia a una determinada longitud de onda (450 nm), a medida que se produce



Valor de referencia: 8 –34 U/L

Análisis de los Ésteres Etil de Ácidos Grasos

Las determinaciones de los Esteres Etil de Ácidos Grasos se realizaron en la clínica de Dislipidemias de la Universidad de Carabobo y se analizaron las 66 muestras de suero de sangre cordonal.

Cada patrón SIGMA (Éster Etil Esteárico, Éster Etil Palmítico y Éster Etil Oleico) fue destapado en una atmósfera inerte de gas Argón en una caja de bioseguridad, y parte del mismo fue trasvasado a frascos de color ámbar para su posterior utilización. Una alícuota del patrón (10 mg) fue homogenizada con 100 μ L de acetona y luego se tomó 0,2 μ L del patrón y se procedió a inyectar en el cromatógrafo de gas modelo 5890 serie II el

cual posee una columna capilar DB-23, teniendo la columna una naturaleza polar, y compuesta por Cianopropil – metilpolisiloxano con una temperatura del horno a 150 °C, la temperatura del inyector a 210 °C y la temperatura del detector a 280 °C. De esta manera se puede evidenciar el tiempo de retención del patrón en el cromatograma. El mismo procedimiento fue realizado con los demás patrones, para así poder construir una plantilla donde se puede evidenciar los tres picos de los patrones con sus respectivos tiempo de retención.

Utilizando suero de sangre cordonal, se procedió a realizar la extracción con 2- propanona (acetona). Esta extracción consiste en agregar 2 mL de acetona en un tubo de ensayo con tapa de baquelita y agregar 100 ì L de suero; posteriormente se coloca en un agitador mecánico durante 30 minutos , luego la muestra es filtrada con sulfato de sodio y secada con nitrógeno gaseoso.

Luego se reconstituye la muestra con 50 ì L de acetona y con un capilar se siembra en una placa de silica gel y se realiza una cromatografía de capa fina con un sistema de solvente de: eter de petróleo, eter dietílico, ácido acético en proporción 75:5:1 vol/vol/vol.

Al finalizar la cromatografía se procede a revelar con dicloro fluoresceína, y se raspa la porción de cada muestra correspondiente al mismo Rf del patrón y luego cada muestra es homogenizada con 2 mL de acetona, filtrada con sulfato de sodio y secada con nitrógeno gaseoso, para luego ser reconstituída con 50 ì L de acetona.

Se inyecta 0,2 ì L de muestra en el cromatógrafo de gases, bajo las mismas condiciones en las cuales fueron inyectados los patrones en el cual se podrán separar los distintos ésteres etil de ácidos grasos que estén presentes en las muestras de acuerdo a sus tiempos de retención.

Análisis de Datos: Los datos obtenidos fueron sometidos a análisis descriptivo, se calculó la media y desviación estándar para todas las variables en estudio. Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson entre las variables de cada grupo y la t de student. Se utilizó el programa Statistix, el cual se corrió en un PC Pentium III.

III RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 1. Valores promedios de las enzimas AST, ALT, GGT de neonatos de madres consumidoras y no consumidoras de alcohol, Maternidad del Sur. Valencia. Estado Carabobo..

Grupos	AST (U/L)	ALT (U/L)	GGT (U/L)
Consumidores (45)	34,83 ± 12,27	14,76 ± 13,35	62,64 ± 22,16
No Consumidores (17)	22,21 ± 8,02	11,36 ± 4,28	18,80 ± 11,45
	t = 5,14 p = 0,0001	t = 1,47 p = 0,142	t = 11,06 p = 0,0001

En la tabla 1 se observa los valores promedio de las enzimas hepáticas que se le determinaron a los 62 neonatos de madres consumidoras y no consumidoras de alcohol; de

los cuales, 45 neonatos pertenecen al grupo A conformado por recién nacidos cuyas madres consumieron alcohol durante el embarazo y el grupo B por los 17 neonatos restantes de madres no consumidoras de alcohol durante su embarazo. Analizando los datos obtenidos de la enzima AST en ambos grupos se observaron que los niveles están dentro de los valores de referencia, lo cual indican que la AST no aumentó con el consumo de alcohol. Por otra parte los niveles de la enzima ALT en ambos grupos también se encuentra dentro de los valores de referencia indicando que dicha enzima no se vio afectada en pacientes consumidores y no consumidores de alcohol. En cambio, en el análisis de la enzima GGT refleja que en los pacientes consumidores de alcohol el valor promedio excede al valor referencial, lo cual indica que la enzima se ve afectada en pacientes que han ingerido alcohol (10) ($t = 11,06$ $p = 0,0001$), en cambio en los neonatos de madres no consumidoras de alcohol el valor de la enzima está dentro de los valores referenciales.

En la tabla 2 se muestra el promedio de el porcentaje y el rango de las áreas de los picos de los FAEEs de 45 neonatos de madres consumidoras de alcohol, en la cual se puede observar el amplio rango arrojado que indica que los pacientes que consumieron alcohol, se encontraron FAEEs en diferentes proporciones las cuales son el producto de los diferentes niveles de consumo de alcohol.

Tabla 2. Valores promedios, Desviación Estándar y Rango porcentual de Ésteres Etil de ácidos grasos en sangre cordonal de neonatos de madres consumidoras de alcohol, Maternidad del Sur. Valencia. Estado Carabobo

	Éster Etil Oleico (%)	Éster Etil palmítico (%)	Éster Etil Esteárico (%)
Promedio	17,36	6,26	6,42
D. S	5,45	4,02	3,93
Rango			
Mínimo	6,80	0,00	0,00
Máximo	26,90	14,10	13,80

El ácido ester etil oleico es el FAEE que presentó los picos mayores en el cromatograma y por ende mayores áreas, mostrando que es el ester que se forma en mayor cantidad en el hepatocito cuando la mujer consume alcohol durante el embarazo.

A diferencia del grupo A, el grupo B no presentó ningún FAEEs debido a que los FAEEs son específicos del consumo de alcohol.

Nuestros hallazgos concuerdan con el trabajo realizado por Moore (11), en el cual plantea que los ésteres etil ácidos grasos sirven como herramienta diagnóstica para evaluar la magnitud de exposición del feto al etanol.

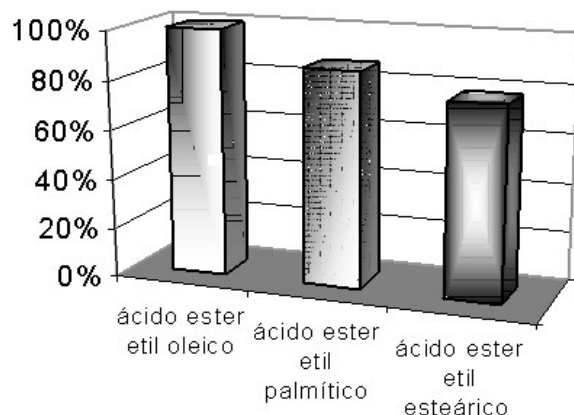


Fig. 1. Distribución porcentual de muestras de los diversos FAEEs en neonatos de madres consumidoras de alcohol.

En Fig.1 se presenta la distribución porcentual de los diferentes FAEEs encontrados en los cromatogramas. En la totalidad (100 %) de las muestras se pudo encontrar el ácido ester etil oleico. Laposata y col. (2002)(12) indican que es el FAEE que se encuentra con mayor frecuencia en las muestras de bebedores crónicos, seguido del ácido ester etil palmítico, el cual se pudo encontrar en un 87% de las muestras, y por último el ácido ester etil esteárico en un 78% de las muestras. En la tabla 3 se muestra la relación que existe entre la GGT, AST, y ALT con los tres tipos de FAEEs investigados.

Tabla 3 Relación existente entre la Gamma glutamil transferasa (GGT), Alanina amino transferasa (ALT), y Aspartato amino transferasa (AST) con los FAEEs en madres consumidoras de alcohol asistidas en la Maternidad del Sur. Valencia .Estado Carabobo.

	Ácido ester etil oleico	Ácido ester etil palmítico	Ácido ester etil esteárico
GGT	$r = 0,66744$ $p < 0,00001$	$r = 0,0216$ $p = 0,8881$	$r = 0,1473$ $p = 0,3343$
AST	$R = 0,1609$ $P = 0,2911$	$R = 0,5168$ $P = 0,0003$	$r = -0,2695$ $p = 0,0734$
ALT	$R = 0,1002$ $p = 0,5125$	$R = 0,4521$ $P = 0,0018$	$r = -0,0922$ $p = 0,5471$

En el presente estudio, las enzimas del perfil hepático investigado solo GGT presentó un notable aumento en el grupo de consumidores de alcohol, estando dentro de los valores normales para el grupo no consumidor.

La GGT es la enzima en la cual se puede correlacionar con los distintos FAEEs; se puede notar que existe una fuerte relación positiva entre la GGT y el ácido ester etil oleico con una probabilidad muy baja. Cuando relacionamos la GGT con el ácido ester etil palmítico, existe una relación muy baja y cuando la relacionamos con el ácido ester etil

esteárico, la relación también es débil. En conclusión se puede afirmar que dentro de los tres tipos de FAEEs investigados, el que presenta una mejor correlación con la enzima GGT es el ácido ester etil oleico, resaltando que este ester es un metabolito citotóxico que podría afectar directamente al hepatocito y a otras células (14).

No se encontró relación entre las enzimas AST y ALT y los FAEEs. Estos datos son consecuencia de que la AST y la ALT no aumentaron en los pacientes consumidores de alcohol.

En conclusión las enzimas correspondientes al perfil hepático no son específicas para conocer el efecto toxico del consumo de alcohol, con excepción de la enzima GGT. Los FAEEs son metabolitos específicos del alcohol y pueden ser utilizados como biomarcadores para detectar su consumo durante el embarazo. FAEE es un buen indicativo, específico y estable biomarcador para el consumo de alcohol, por lo cual su determinación no sólo se puede realizar a través de sangre cordonal, sino de un número bien heterogéneo de muestras biológicas como son: Placenta, saliva, orina, líquido amniótico, meconio; siendo interesante cuantificarlo y estudiarlo en otros tipos de muestras para saber cual de ellas sería la muestra mas idónea.

Según diversas estadísticas(3), cada día crece el número de mujeres que consume alcohol durante el embarazo, lo que indica que poco a poco va aumentando la incidencia del síndrome fetal alcohólico, por lo cual es necesario tener un método de referencia o ideal para poder detectar este síndrome a la máxima brevedad posible, y es aquí donde entran los FAEEs, como método confiable para detectar el consumo de alcohol durante el embarazo.

Detectar FAEEs en sangre cordonal determina por si mismo la exposición que tuvo el feto frente al consumo de alcohol por parte de la madre, ya que los FAEEs permanecen en circulación al menos 24 horas después del consumo del alcohol (15) (a diferencia del análisis de etanol en sangre el cual está limitado a la detección dentro de las 6 horas después del consumo), teniendo en cuenta que es una herramienta de vital importancia para detectar el síndrome fetal alcohólico, y aunque el síndrome fetal alcohólico no tiene cura, es importante poder detectarlo a tiempo para que el neonato pueda recibir una atención y cuidado especial para que así esa persona pueda ser lo más normal posible.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Brown, RT. (1991). Effects of prenatal alcohol exposure at school age II: attention and behavior. *Neurotoxicol Teratol.* **13**: 1-11.
2. Abel, EL (1998). **Fetal alcohol abuse syndrome**. New York. Plenum Press.33-34.
3. Jones, KL. y Bass, W.T.(2003). Fetal alcohol syndrome. *Neonatal Netw.* **22** (3):63-70.
4. Larroque, B.(1995).Moderate prenatal alcohol exposure and psychomotor development al preschool age. *Am J Public Health.* **85** (12):1654-1661.
5. Streissguth, AP. (1996). Attention, distraction, and reaction time at age 7 years an prenatal alcohol exposure. *Toxicol Teratol.* **8** (16):717-725.
6. Sulik KK., Johnston MC.y Webb MA. (1991). Fetal alcohol syndrome: embryogenesis a mouse model. *Science.***214**: 936 – 938.
7. Mathews y Van holde, (2000). **Bioquímica general**. Mc graw hill, interamericana.72-73.
8. Bearer, C. y Gould S. (1998). Fetal Alcohol Syndrome and Fatty Acid Ethyl Esters. *Pediatr Res.***31** (5):492-495.
9. Lewis y Douglas. (2001). Etil linoleate in meconium: a biomarker for prenatal ethanol exposure. *Clinical trial.* **23** (3): 487-493.

10. Koren, G., Nulman, I., Chudley, A. y Loocke, C. (2003). Drinking of alcoholic beverages, pregnant women, fetal alcohol syndrome, alcoholism in pregnancy. *CMAJ*. **169**. (11):1181-1186.
11. Moore C. (2001). Fatty Acid Ethyl Esters: Bio-markers for the detection of Alcohol Exposure in Neonates. *Therapeutics & Toxins NEWS*. **1-2**: 4-5.
12. Laposata M, Hasaba, A. Best, CA., Yoerger, DM. McQuillan, BM. Salem, RO. Refaai, MA, y Soderberg, BL.(2002). Fatty acid ethyl esters: recent observations. *Prostaglandins, Leukot. Essent. Fatty Acids*. **67**(2-3):193-196.
13. Doyle, KM., Cluette-Brown, JE., Dube, DM., Bernhardt, TG., Morse, CR. y Laposata, M.(1996) Fatty acid ethyl esters in the blood as markers for ethanol intake. *JAMA*. **276**(14):1152-1156.
14. Best, C.A. y Laposata, M.(2003). Fatty acid ethyl esters: toxic non-oxidative metabolites of ethanol and markers of ethanol intake. *Front Biosci*. **8**:e202-217.
15. Soderberg, BL., Salem, RO., Best, CA., Cluette-Brown, JE. Y Laposata, M.(2003). Fatty acid ethyl esters. Ethanol metabolites that reflect ethanol intake. *Am.J.Cli.Pathol*. **119**. Suppl:S94-9.