



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

**Perfil clinico y bioquimico de Salud Medioambiental  
sobre el consumo de alcohol al inicio del embarazo.  
Hoja Verde y biomarcadores.**

**Dña. María Luisa Azurmendi Funes  
2022**





# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

Perfil clínico y bioquímico de Salud Medioambiental  
sobre el consumo de alcohol al inicio del embarazo.  
Hoja Verde y biomarcadores.

**Dña. María Luisa Azurmendi Funes**

Director

Dr. Juan Antonio Ortega García



En 3 tiempos se divide la vida: en presente, pasado y futuro. De éstos, el presente  
brevísimo; el futuro, dudoso; el pasado, cierto.

Séneca (2AC-65)



## **AGRADECIMIENTOS**

Después de todos estos años trabajando en este proyecto, quiero dar las gracias a todas las personas que de una forma u otra han participado en él y me han ayudado en este largo camino.

En primer lugar, a mi director de tesis, el Dr. Juan Antonio Ortega-García, por haber depositado su confianza en mí para realizar esta tesis doctoral. Sin su ayuda este trabajo no hubiera salido adelante.

A mi tutor, el Dr. Manuel Sánchez Solís, por su participación y dedicación.

Al equipo PEHSU: Alberto Cárcelos Álvarez, Esther Tobarra Sánchez, Blanca García Torres, David Simó, David Saura, Rosa Sánchez y Damián Sánchez Martínez (el alma de la PEHSU), por haber compartido unos años trabajando codo con codo con ellos. Especialmente a Miguel Sánchez Sauco, por dedicarme todo su tiempo, su ayuda y su apoyo; a veces las grandes personas no hacen mucho ruido cuando llegan, pero dejan una huella imborrable.

A todos los compañeros del Servicio de Análisis Clínicos de la Arrixaca y en especial al Dr. José Antonio Noguera Velasco, por su disposición a colaborar en todo momento.

A la Unidad de Medicina Fetal, del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, por su ayuda prestada.

Al Plan Nacional de Drogas del Ministerio de Sanidad de España, a la Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias y a la Dirección General de Salud Pública y Adicciones de la Consejería de Salud de la Región de Murcia por su apoyo y soporte al grupo de investigación de Salud Medioambiental Pediátrica sobre Entorno y Salud Humana del Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca, que han

contribuido para que la Región de Murcia tenga la cohorte de niños/as en riesgo por Trastornos del Espectro Alcohólico Fetal más sólida y con mejor proyección de España. A Nati Ruiz de ZeroSaf por el apoyo de las familias de afectados.

A mi padre, quien vio empezar este proyecto conmigo con mucha ilusión, pero que desgraciadamente no ha podido verlo terminado; sin duda, es a quien más le hubiera gustado estar presente en la defensa de mi tesis. Gracias a él he llegado hasta aquí, pues me dio muchos valores, entre ellos los del esfuerzo y la constancia, los cuales siempre vi en él. Gracias por todo. Siempre en mi corazón.

A mi madre, esa mujer luchadora y con coraje, ejemplo a seguir en mi vida, que rema contra viento y marea, que nunca se da por vencida. El motor de mi vida. Gracias por estar siempre a mi lado.

A Duna, por existir y hacerme feliz cada día.

A Luis, Amelia, Cristina y Yovanna, mis fieles amigos, admirables personas y profesionales, que estáis conmigo en mis mejores momentos, pero también en los peores, que me dais buenos consejos, que me sabéis escuchar, que me habéis animado a luchar siempre por este proyecto. Gracias. Y que podamos seguir sumando momentos juntos.

A Sergio, mi amor, mi compañero, mi amigo. Te encontré en la recta final de esta andadura. Me has dado un apoyo imprescindible para poder terminarla, el que no te imaginas. Gracias por querer compartir tu vida junto a mí.

A Sara, Alfredo, Paz, Marifé, Jesús, Rafa y al resto de compañeros del Laboratorio del Hospital La Inmaculada, mi familia en Huércal Overa.

A mis tíos María Josefa y Miguel, aunque lejos físicamente, presentes en mi día a día.

# DOCUMENTO DE TESIS POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES



UNIVERSIDAD DE  
MURCIA

**D<sup>a</sup>. MARÍA LUISA AZURMENDI FUNES**

Vista la solicitud presentada el día 1 de marzo de 2022, por **D<sup>a</sup>. MARÍA LUISA AZURMENDI FUNES**, con DNI 71455831Y, sobre autorización para presentación de tesis doctoral como compendio de publicaciones con carácter previo a la tramitación de la misma en la Universidad de Murcia, le comunico que la Comisión de General de Doctorado, vistos:

- el informe previo de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en CIENCIAS DE LA SALUD.
- el visto bueno de la Comisión de Ramas de Conocimiento en CIENCIAS DE LA SALUD.

resolvió, en su sesión de 24 de marzo de 2022, **ACCEDER** a lo solicitado por la interesada pudiendo, por tanto, presentar su tesis doctoral en la modalidad de compendio de publicaciones con los siguientes artículos, siempre que aporte, con antelación a la presentación de la tesis doctoral, originales de los documentos que contienen firmas manuscritas:

1. "An integrative screening tool of alcohol exposure during early pregnancy: Combining of the CDT biomarker with green page questionnaire"
2. "My partner and my neighbourhood: The built environment and social networks' impact on alcohol consumption during early pregnancy"
3. "Revisión de los cuestionarios utilizados para la detección del consumo de alcohol durante el embarazo y la hoja verde"

La presente resolución no pone fin a la vía administrativa. Frente a ella, de conformidad con lo previsto en el capítulo II del título V de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas y en el artículo 21 de los Estatutos de la Universidad de Murcia, aprobados por Decreto 85/2004, de 27 de agosto, los interesados pueden interponer recurso de alzada ante el Rector de la Universidad de Murcia, en el plazo de un mes, contado desde el día siguiente al de la notificación o publicación, sin perjuicio de que puedan intentar cualquier otro recurso que a su derecho convenga.

Lo que en cumplimiento del artículo 40.1 de la vigente Ley 39/2015, de 1 de octubre del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas, se notifica a **D<sup>a</sup>. MARÍA LUISA AZURMENDI FUNES**.

La Vicerrectora de Estudios, y  
Presidenta de la Comisión General de Doctorado  
Sonia Madrid Cánovas

Documento firmado electrónicamente

Firmante: SONIA MADRID CANOVAS; Fecha hora: 28/03/2022 17:45:24; Emisor del certificado: CN=AC FMMT Usarios ODU=Ces O=FFMMT FROM:CES;



Edificio Rector Soler 3<sup>a</sup> planta. Campus Universitario de Espinardo. 30100 Murcia  
T. 968 364 294 – F. 968 363 304 – email: [3ciclo@um.es](mailto:3ciclo@um.es) – [www.um.es/academic/sec-postgrado/](http://www.um.es/academic/sec-postgrado/)



REGISTRO ELECTRONICO - SALTDA; Asiento: PRBAGR2a000976570; Fecha-hora: 28/03/2022 17:45:24

Código seguro de verificación:  
RUxPMoby-oGG4zM+m-O80eOEXb-AbPuyTHV

COPIA ELECTRÓNICA - Página 1 de 1

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico archivado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.3 c) de la Ley 39/2015, de 1 de octubre. Su autenticidad puede ser contrastada a través de la siguiente dirección: <https://sede.um.es/validador/>



## INDICE GENERAL

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS.....</b>  | <b>13</b> |
| <b>2</b> | <b>INFORMACIÓN DE LAS PUBLICACIONES.....</b>  | <b>17</b> |
|          | PRIMER ARTÍCULO .....   | 17        |
|          | SEGUNDO ARTÍCULO .....  | 18        |
|          | TERCER ARTÍCULO .....   | 19        |
| <b>3</b> | <b>RESUMEN/ABSTRACT .....</b>   | <b>23</b> |
| 3.1      | RESUMEN .....   | 23        |
| 3.2      | ABSTRACT .....  | 25        |
| <b>4</b> | <b>INTRODUCCIÓN .....</b>   | <b>29</b> |
| 4.1      | ALCOHOL Y EMBARAZO .....  | 29        |
| 4.2      | TRASTORNOS DEL ESPECTRO ALCOHÓLICO FETAL .....  | 30        |
| 4.3      | FACTORES QUE INFLUYEN EN EL CONSUMO DE ALCOHOL EN LA GESTANTE .....                                       | 31        |
| 4.3.1    | <i>Factores individuales .....</i>  | <i>32</i> |
| 4.3.2    | <i>Factores asociados al consumo de alcohol de la pareja de la embarazada .....</i>                       | <i>33</i> |
| 4.3.3    | <i>Factores asociados al barrio o comunidad en el que viven .....</i>                                     | <i>34</i> |
| 4.4      | MÉTODOS DE DETECCIÓN DEL CONSUMO DE ALCOHOL EN EL EMBARAZO .....  | 34        |
| 4.4.1    | <i>Reporte materno y cuestionarios de detección del consumo de alcohol utilizados en el embarazo.....</i> | <i>34</i> |
| 4.4.2    | <i>Hoja verde de embarazo y lactancia.....</i>  | <i>35</i> |
| 4.4.3    | <i>Marcadores bioquímicos de alcoholismo .....</i>  | <i>37</i> |
| 4.4.3.1  | <i>Marcadores clásicos de alcoholismo .....</i>   | <i>38</i> |
| 4.5      | PROYECTO ECOSISTEMAS SALUDABLES, NEURODESARROLLO SALUDABLE .....  | 40        |
| 4.6      | JUSTIFICACIÓN.....  | 44        |
| <b>5</b> | <b>OBJETIVOS.....</b>   | <b>49</b> |
| <b>6</b> | <b>RESUMEN GLOBAL DE RESULTADOS .....</b>   | <b>53</b> |
| <b>7</b> | <b>CONCLUSIONES .....</b>   | <b>61</b> |
| <b>8</b> | <b>TRABAJOS PUBLICADOS.....</b>   | <b>65</b> |
|          | ARTÍCULO 1.....   | 65        |
|          | ARTÍCULO 2.....   | 67        |
|          | ARTÍCULO 3.....   | 69        |
| <b>9</b> | <b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>  | <b>73</b> |
|          | <b>ANEXO 1 .....</b>  | <b>87</b> |
|          | <b>ANEXO 2 .....</b>  | <b>91</b> |



## **ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS**



## 1 ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologist

ALT: Alanino aminotransferasa

AST: Aspartato aminotransferasa

AUC: Area under the curve

BORM: Boletín Oficial de la Región de Murcia

CDT: Transferrina deficiente en carbohidratos

FUNDOWN: Fundación Síndrome de Down

GGT: Gamma-glutamil transferasa

GOT: Glutámico-oxalacético transaminasa

GPT: glutámico-pirúvico transaminasa

HPLC: High performance liquid chromatography (cromatografía líquida de alta resolución)

HV: Hoja Verde del embarazo

IMC: Índice de masa corporal

JCR: Journal Citation Reports

OEDA: Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones

OMS: Organización Mundial de la Salud

PEHSU: Pediatric Environment Health Speciality Unit

RD: Retrospective Diary

SN: Sistema Nervioso

TEAF: Trastornos del espectro alcohólico fetal

TF: Transferrina sérica

TLFB: Time Line Follow Back

UBE: Unidad de Bebida Estándar

VCM: Volumen Corpuscular Medio

## **INFORMACIÓN DE LAS PUBLICACIONES**



## 2 INFORMACIÓN DE LAS PUBLICACIONES

Esta tesis doctoral ha sido realizada por la modalidad de compendio de trabajos publicados en revistas científicas incluidas en el Journal Citation Reports (JCR).

Las publicaciones que forman parte de esta tesis son:

### **Primer artículo:**

#### Referencia:

Azurmendi Funes ML, Sánchez Saucó MF, Campillo-López, F, Aguilar-Ros E, Díaz Martínez F, Pascual Pastor F., Ortega-García JA. Revisión de los cuestionarios utilizados para la detección del consumo de alcohol durante el embarazo y la Hoja Verde Adicciones. Aceptado 11 de Enero de 2022. En publicación.

#### Información e indicadores de calidad:

- Revista: Adicciones. ISSN: 2604-6334.
- Manuscrito recibido el 23 de junio de 2021; aceptado el 11 de enero de 2022
- Factor de impacto (JCR, 2020): 2,979
- Área temática y posición: Substance abuse (en la edición SSCI); 19/37 (Q3).

#### Aportación del doctorando:

Colideré la concepción del estudio y el diseño de la investigación. Realicé la revisión de la bibliografía junto con otro de los autores. Finalmente, colideré la redacción del manuscrito original y las posteriores versiones incluyendo la correspondencia con los revisores hasta su versión final de publicación.

## **Segundo artículo:**

### Referencia:

Ortega-García JA, López-Hernández FA, Azurmendi Funes ML, Sánchez Saucó MF, Ramis R. My partner and my neighbourhood: 'The built environment and social networks' impact on alcohol consumption during early pregnancy. Health Place. 2020 Jan;61:102239. doi: 10.1016/j.healthplace.2019.102239. Epub 2019 Nov 28.

### Información e indicadores de calidad:

- Revista: Health & Place. ISSN: 1353-8292.
- Manuscrito recibido el 19 de marzo de 2019; aceptado el 1 de noviembre de 2019.
- Factor de impacto (JCR, 2020): 4,078
- Área temática y posición: Public, Environmental y Occupational Health (en la edición SSCI); 22/171 (Q1).

### Aportación del doctorando:

Participé activamente en el diseño de la investigación y en la recogida de datos.

Posteriormente colaboré en el análisis estadístico e interpretación de los datos. Finalmente, colideré la redacción del manuscrito original y las posteriores versiones incluyendo la correspondencia con los revisores hasta su versión final de publicación.

**Tercer artículo:**

Referencia:

Azurmendi-Funes ML, Martínez-Villanueva M, Delgado-Marín JL, Ramis R, Sánchez-Sauco MF, López-Hernández FA, Sánchez-Solís M, Monteagudo-Piqueras O, Noguera-Velasco JA, Claudio L, Ortega-García JA. An Integrative Screening Tool of Alcohol Exposure During Early Pregnancy: Combining of the CDT Biomarker with Green Page Questionnaire. Alcohol. 2019 Dec 1;54(6):599-608. doi: 10.1093/alcalc/agz073.

Información e indicadores de calidad:

- Revista: Alcohol and alcoholism. ISSN: 0735-0414
- Manuscrito recibido el 29 de enero de 2019; aceptado el 8 de agosto de 2019
- Factor de impacto (JCR, 2019): 2,078
- Área temática y posición: Substance Abuse (en la edición SSCI); 21/36 (Q3).

Aportación del doctorando:

Participé en el diseño de la investigación y en la recogida de datos. Colaboré en el análisis y redacción del manuscrito original y las posteriores versiones incluyendo la correspondencia con los revisores hasta su versión final de publicación.



## **RESUMEN / ABSTRACT**



### 3 RESUMEN/ABSTRACT

#### 3.1 RESUMEN

**Introducción.** La exposición a alcohol durante el embarazo es la causa del Trastorno del Espectro Alcohólico Fetal (TEAF) que afecta al 2-5% de los escolares en Europa y Norteamérica. No se ha reportado una ingesta de alcohol segura en el embarazo. Factores individuales y otros dependientes de la pareja y del medioambiente urbano se han asociado al consumo de alcohol de la embarazada. En los países mediterráneos el consumo de alcohol está socialmente aceptado y normalizado y su abordaje clínico durante el embarazo sigue siendo un tabú y se encuentra poco estandarizado entre los profesionales sanitarios. El patrón de oro en la detección del consumo de alcohol es el reporte materno, el cual se puede llevar a cabo preguntando directamente o mediante cuestionarios estandarizados. En la Región de Murcia se desarrolló en 2009 una herramienta de cribado de salud medioambiental llamada Hoja Verde (HV) del embarazo y lactancia. La HV incluye un conjunto de preguntas básicas y concisas que permite detectar los principales riesgos medioambientales durante el embarazo y lactancia incluida la exposición a drogas legales e ilegales. El TEAF es 100% prevenible, y candidato a la búsqueda de programas de cribado y marcadores bioquímicos de detección de consumo de alcohol en el embarazo.

**Objetivos.** Estudiar la utilidad de los cuestionarios y biomarcadores de detección del consumo de alcohol al inicio del embarazo, así como también analizar los factores individuales, asociados a la pareja y del medioambiente urbano como determinantes en el consumo de alcohol en la gestante.

**Metodología.** Tesis Doctoral realizada por compendio de publicaciones. A) En el primer artículo analizamos los cuestionarios utilizados en la detección de exposición prenatal a alcohol en el embarazo, así como una comparación de ellos con la HV de

embarazo. B) En el segundo artículo analizamos cómo influye la pareja, el medioambiente construido y el ‘vecindario’ en el consumo de alcohol en embarazadas de la zona metropolitana de Murcia (Áreas de salud 1, 6, 7 y 9 de Murcia) integrando la HV de embarazo en un sistema de información geográfica. C) En el tercer artículo medimos en el primer trimestre de embarazo los niveles de transferrina deficiente en carbohidratos y otros biomarcadores de alcoholismo clásicos y se compararon con los datos concurrentes de consumo de alcohol obtenidos mediante la HV de embarazo en 91 gestantes del Área de Salud 1 de la Región de Murcia.

**Conclusiones.** Un elevado número de mujeres y hombres beben alcohol al inicio del embarazo. La HV es una herramienta sencilla, global y holística que permite identificar y manejar exposiciones de riesgos medioambientales durante el embarazo en ambos progenitores (incluyendo la exposición a drogas legales e ilegales), además permite estimular factores de protección y promotores de salud en los periodos críticos del embarazo. Involucrar a los hombres en los programas de salud reproductiva, desarrollar políticas urbanas que se centren en el medioambiente construido y mejorar las redes sociales de apoyo en el barrio o comunidad de la mujer embarazada podrían ser elementos importantes en los programas de salud pública dirigidos al control y a la prevención del consumo de alcohol durante el embarazo. Un cribado mixto bioquímico (CDT) y clínico (HV) al inicio del embarazo puede ayudar a mejorar la eficacia para detectar embarazos de riesgo de TEAF en la descendencia. Integrar la salud medioambiental en la práctica clínica de los programas de embarazo y prevención de alcohol ayudará al desarrollo de nuevas capacidades y perfiles profesionales de enfermería o matronas medioambientales.

### 3.2 ABSTRACT

**Introduction.** Exposure to alcohol during pregnancy is the cause of Fetal Alcohol Spectrum Disorder (FASD) that affects 2-5% of schoolchildren in Europe and North America. Safe alcohol intake in pregnancy has not been reported. Individual factors, factors dependent on the couple, and those related to urban environment, have been associated with alcohol consumption by pregnant women. In Mediterranean countries, alcohol consumption is socially accepted and normalized. Its clinical approach during pregnancy continues to be a taboo, and it is scarcely standardized among health professionals. The gold standard in the detection of alcohol consumption is the maternal report, which can be carried out by direct inquiry or through standardized questionnaires. In the Region of Murcia, an environmental health screening tool called Hoja Verde (HV) for pregnancy and lactation was developed in 2009. The HV includes a set of basic and concise questions that allows detecting the main environmental risks during pregnancy and lactation, including exposure to legal and illegal drugs. FASD is 100% preventable, and a candidate for screening programs and biochemical markers to detect alcohol consumption in pregnancy.

**Objectives.** To study the usefulness of questionnaires and biomarkers in the detection of alcohol consumption at the beginning of pregnancy, as well as to analyze individual factors associated with the couple and the urban environment as determinants of alcohol consumption in pregnant women.

**Methodology.** Thesis made by compendium of publications. A) In the first article we analyze the questionnaires used in the detection of prenatal exposure to alcohol in pregnancy, as well as their comparison with the pregnancy HV. B) In the second article we analyze how the partner, the built environment, and the 'neighborhood', influence alcohol

consumption in pregnant women in the metropolitan area of Murcia (Health Areas 1, 6, 7 and 9 of Murcia) integrating pregnancy HV in a geographic information system. C) In the third article, we measured carbohydrate-deficient transferrin levels and other classical biomarkers of alcoholism in the first trimester of pregnancy and compared them with the concurrent data on alcohol consumption obtained through the HV of pregnancy in 91 pregnant women from the Health Area 1 of the Region of Murcia.

**Conclusions.** A high number of women and men drink alcohol in early pregnancy. HV is a simple, global and holistic tool that allows both parents to identify and manage exposures to environmental risks during pregnancy (including exposure to legal and illegal drugs), and also allows stimulating protective factors and health promoters in critical periods of pregnancy. Involving men in reproductive health programs, developing urban policies that focus on the built environment, and improving social support networks in the pregnant woman's neighborhood or community could be important elements in public health programs aimed at the control and the prevention of alcohol consumption during pregnancy. A mixed biochemical (CDT) and clinical (HV) screening at the beginning of pregnancy can help improve the efficacy of detecting pregnancies at risk of FASD in offspring. Integrating environmental health into the clinical practice of pregnancy and alcohol prevention programs will help develop new skills and professional profiles for environmental nurses or midwives.

# **INTRODUCCIÓN**



## 4 INTRODUCCIÓN

### 4.1 Alcohol y embarazo

El alcohol es una sustancia tóxica para la reproducción, teratógena, mutagénica, cancerígena y neurotóxica. Actúa sobre el crecimiento y el desarrollo fetal en todas las etapas de la gestación (Ortega-García et al., 2012). Pasa fácilmente la barrera placentaria y es equimolar en sangre-leche materna. Los efectos varían a lo largo de los periodos críticos del desarrollo, siendo en el periodo de embriogénesis temprana cuando es extremadamente sensible a su acción teratogénica.

De forma global, el uso del alcohol es responsable de un 5.9% de todas las muertes, y un 5.1% de carga global de enfermedad. En Europa, el 13.3% de las muertes pueden ser atribuidas al alcohol (WHO, 2014).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el consumo de riesgo como un patrón de consumo de alcohol que aumenta el riesgo de consecuencias adversas para el bebedor o los demás si el hábito persiste. Se establece a partir de 20 g/día en mujeres y de 40 g/día en hombres.

El consumo perjudicial se refiere a un patrón de bebida que conlleva consecuencias para la salud (física o mental). La OMS lo define como el consumo regular promedio de más de 40 g/día en mujeres y más de 60 g/día de alcohol en hombres (Monteiro, 2008). Una ingesta aguda, también llamado atracón o borrachera en una mujer se refiere al consumo de 4 ó más Unidades de Bebida Estándar (UBEs) de alcohol en un periodo corto de tiempo (1UBE= 10 gramos) (Sánchez Sauco, 2017).

En torno al 74% de las mujeres españolas entre 15 y 44 años han consumido alcohol en los últimos 12 meses, mientras que en los últimos 30 días declaran haber bebido el 54%. Respecto a las borracheras, encontramos que la prevalencia de alguna intoxicación etílica

aguda en los últimos 12 meses y en los últimos 30 días varía con la edad, pero sostiene datos muy preocupantes en las edades reproductivas tanto en hombres como mujeres, tal y como se puede observar en la siguiente tabla (Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones [OEDA], 2021):

| Edad             | 15 – 24 años |         | 25 – 34 años |         | 35 -44 años |         |
|------------------|--------------|---------|--------------|---------|-------------|---------|
| Sexo             | Mujeres      | Hombres | Mujeres      | Hombres | Mujeres     | Hombres |
| Últimos 12 meses | 32.1%        | 44.2 %  | 22.3 %       | 39.4 %  | 10.2 %      | 26 %    |
| Últimos 30 días  | 12.1 %       | 19 %    | 7.7 %        | 14.9 %  | 2.9 %       | 8 %     |

**Tabla 1. Prevalencia de borracheras en los últimos 12 meses y 30 días en hombres y mujeres de 15-44 años (fuente: OEDA 2021)**

En los países mediterráneos el consumo de alcohol está socialmente aceptado (OEDA, 2021) y normalizado, sin embargo, ningún nivel de consumo de alcohol durante el embarazo se considera seguro para el futuro bebé (Ortega-García et al., 2012). En los países europeos, se estima que un 25% de las mujeres consumen alcohol en algún momento del embarazo, con cifras que varían ampliamente entre los distintos países (Popova, Lange, Probst, Gmel, y Rehm, 2017). Según estudios realizados en España, entre un 45-70% de las embarazadas reconoce consumo de alcohol durante algún momento del embarazo (García-Algar et al., 2008; Ortega-García et al., 2012).

#### **4.2 Trastornos del espectro alcohólico fetal**

El trastorno del espectro alcohólico fetal (TEAF) incluye a todos los efectos provocados por la exposición prenatal a alcohol que no pueden explicarse por otra causa. El TEAF contempla una constelación de síntomas y signos, muchos de los cuales del sistema nervioso, que aparecen en niños/as cuyas madres bebieron alcohol durante el embarazo.

Esta exposición puede llevar a complicaciones físicas, del comportamiento y del aprendizaje (Sampson et al., 1997).

El TEAF constituye la primera causa prevenible de retraso mental y de alteraciones en el desarrollo en Occidente (Balachova et al., 2012).

Se estima que la prevalencia de los TEAF se encuentra en torno a un 2-5% de la población de Estados Unidos y Europa Occidental (Centers for Disease Control and Prevention, 2019; Popova et al., 2017).

La gravedad de las repercusiones de este consumo dependerá de la dosis, la frecuencia del consumo y el periodo del desarrollo embriogénico en que se realice la ingesta de alcohol, y otros factores genéticos individuales que modifiquen la susceptibilidad individual tanto de la madre como del feto a los efectos y metabolización del alcohol (Wright, 2017).

Aunque los efectos teratogénicos de la exposición a alcohol intrauterina son consistentes, los efectos de la exposición sobre las células germinales o preconcepcional necesitan más estudios. Sin embargo, estudios recientes sugieren que dicha exposición puede inducir cambios moleculares e inducir un efecto global y neurotóxico en la descendencia (Conner, Bottom y Huffman, 2020; Liang et al., 2014). También se ha observado evidencia entre el consumo de alcohol paterno preconcepcional y abortos espontáneos (Chai et al., 2022).

### **4.3 Factores que influyen en el consumo de alcohol en la gestante**

Conocer los diferentes factores de riesgo que influyen en el consumo de alcohol en el embarazo permite mejorar la planificación y desarrollo de estrategias preventivas y de diagnóstico precoz.

Desde el punto de vista de la salud medioambiental, se han estudiado diversos factores sobre la influencia del consumo de alcohol en la mujer embarazada. Dichos factores los

podemos clasificar en individuales, asociados a la pareja/familia de la embarazada y por último a la comunidad o barrio en la que viven.

#### *4.3.1 Factores individuales*

La literatura muestra como factores de riesgo individuales para el consumo de alcohol durante el embarazo el consumo de alcohol pregestacional, edad, estudios, nivel socioeconómico, número de embarazos/hijos, tabaquismo y haber sufrido abusos o estar expuesta a violencia (Skagerstróm, Chang y Nilsen, 2011).

A continuación se detallan los factores mencionados arriba.

Consumo de alcohol preconcepcional: La frecuencia del consumo de alcohol preconcepcional es un factor predictor del consumo de alcohol durante el embarazo (Harrison y Sidebottom, 2009).

Edad: A mayor edad, mayor consumo de alcohol. Una edad mayor se asocia a más años de consumo de alcohol, lo que puede llevar consigo fuertes hábitos arraigados (Haynes, Dunnagan, y Christopher, 2003; Skagerstróm et al., 2011).

Nivel de estudios: Un bajo nivel educacional está asociado a un consumo de alcohol gestacional mucho más elevado y a tener problemas de salud relacionados con el alcohol respecto a mujeres con un nivel de educación alto (Alvik, Heyerdahl, Haldorsen y Lindemann, 2006; Göransson, Magnusson, Bergman, Rydberg y Heilig, 2003; Haynes et al., 2003).

Nivel socioeconómico: Un mayor estatus social, medido como ingresos netos mensuales o clase social, se asocia a una mayor prevalencia de consumo de alcohol durante el embarazo (bebedoras sociales) (Alvik et al., 2006; McLeod, Pullon, Cookson y Cornford, 2002; Ortega-García et al., 2012; Zammit, Skouteris, Wertheim, Paxton y Milgrom, 2008). Un

motivo que puede explicar este hecho es que el consumo de alcohol se debe al hecho de ser bebedores sociales más que a tener episodios de atracones.

Un mayor número de embarazos previos o de hijos predice un mayor consumo de alcohol.

Estar expuesta a violencia y/o abusos: El haber sido víctima de abusos o estar expuesta a violencia es un factor que predice el consumo de alcohol antes y durante la gestación. El hecho de que la pareja sentimental de la embarazada sea violenta es un factor de riesgo para el consumo de alcohol de la futura madre (Sánchez-Sauco, Villalona y Ortega-García, 2019).

Exposición a tabaco: La relación de consumo conjunto de alcohol y tabaco está bien establecida. El consumo de tabaco es un factor de riesgo para el consumo de alcohol durante la gestación y viceversa. Esta asociación también se ha observado en mujeres no embarazadas en edad fértil (Floyd, Decouflé y Hungerford, 1999). Las fumadoras tienden a tener episodios de atracones de alcohol con más frecuencia que las no fumadoras (Ebrahim, Diekman, Floyd y Decoufle, 1999; Tough, Tofflemire, Clarke y Newburn-Cook, 2006).

#### *4.3.2 Factores asociados al consumo de alcohol de la pareja de la embarazada*

La mayoría de las mujeres que beben durante el embarazo normalmente beben con su pareja, y en un 40% de los casos el consumo es iniciado por la pareja (McBride, Carruthers y Hutchinson, 2012). El modo en el que actúe y trate la pareja el tema del alcohol y otras drogas va a influir en el propio cambio de comportamiento de la embarazada.

Durante el embarazo, el consumo de alcohol paterno está altamente correlacionado con el consumo de alcohol materno independientemente de otros factores, de forma que es más probable que una mujer beba durante el embarazo si su pareja bebe (Ortega-García et al., 2012). Además, las mujeres embarazadas que consumen alcohol en las 2 primeras semanas

de embarazo tienen mayor probabilidad de tener una pareja con consumo de riesgo y/o problemas relacionados con la salud con el uso del alcohol (Bakhireva et al., 2011).

Las mujeres embarazadas tienden a disminuir su consumo de alcohol si su pareja también lo hace. De hecho, las parejas casadas o convivientes tienden a tener patrones de consumo similares.

De forma general, el embarazo conduce a cambios en las actividades sociales, empleando el tiempo en actividades donde el alcohol no es la ocupación central (Schölin, Hughes, Bellis, Eriksson y Porcellato, 2018).

#### *4.3.3 Factores asociados al barrio o comunidad en el que viven*

El elevado consumo de alcohol en Europa puede ser explicado por una multitud de factores medioambientales incluida la efectividad y el marco regulador normativo sobre el alcohol (impuestos, anuncios y marketing), normas culturales sobre el consumo y la disponibilidad de los productos alcohólicos (Sureda et al., 2018).

Investigaciones recientes han demostrado una asociación positiva entre ciertas características del entorno urbano y el consumo de alcohol. Los residentes urbanos están constantemente expuestos a una amplia variedad de productos de alcohol, a su publicidad y promoción, y a la visibilidad de su consumo (Sureda, Villalbí, Espelt y Franco, 2017).

### **4.4 Métodos de detección del consumo de alcohol en el embarazo**

#### *4.4.1 Reporte materno y cuestionarios de detección del consumo de alcohol utilizados en el embarazo*

A pesar de la elevada prevalencia de consumo de alcohol durante el embarazo y del elevado número de afectados por TEAF, todavía hay una falta de formación de los profesionales sanitarios implicados y de herramientas para hacer una detección precoz eficiente del

consumo de alcohol y otras drogas en las parejas embarazadas y de sus efectos (Sánchez Sauco, Gómez Carrillo, Pernas Barahona y Ortega García, 2020).

Diferentes sociedades científicas señalan la importancia de identificar embarazos en riesgo para el diagnóstico de los TEAF y enfatizan en el cribado de exposición a alcohol en el embarazo (Bower et al., 2017; Cook et al., 2016; Ortega García, Jaimes Vega y Jiménez Roset, 2013).

Las guías de práctica clínica de consenso sobre alcohol y embarazo recomiendan que el cribado de consumo de alcohol también se realice en mujeres en edad fértil (Bower et al., 2017; Cook et al., 2016; Ortega García et al., 2013).

En la práctica clínica, el reporte materno es el patrón de oro en la detección del consumo de alcohol en la gestación, el cual se puede realizar preguntando directamente sobre cantidad y frecuencia o mediante cuestionarios estandarizados. En los últimos años ha habido un auge en la investigación sobre marcadores bioquímicos de detección del consumo de alcohol en la gestación (Bakhireva y Savage, 2011).

#### *4.4.2 Hoja verde de embarazo y lactancia*

La OMS promueve realizar un cribado para detectar los riesgos de salud medioambientales en el embarazo (WHO, 2018). En la Región de Murcia se han adaptado las recomendaciones de la OMS y se ha desarrollado una herramienta conocida como “Hoja Verde (HV) del embarazo y lactancia” para detectar los principales riesgos medioambientales que pueden tener lugar en el embarazo y la lactancia. La HV está formada por un conjunto de preguntas básicas y concisas que permite detectar los principales riesgos ambientales durante el embarazo y lactancia (Ortega García, Sánchez Sauco, Jaimes Vega y Pernas Barahona, 2013a, 2013b).

Se trata de una herramienta sencilla y versátil, ya que puede emplearse con relativa facilidad en diversas etapas clave del desarrollo del nuevo ser, como son las etapas de espermatogénesis, embarazo y lactancia (Sánchez Saucó, 2017).

Las esferas o aspectos medioambientales que contempla son las siguientes: factores socioeconómicos, antecedentes obstétricos-reproductivos, exposición a radiación ionizante, farmacia (incluye parafarmacia, homeopatía y suplementos vitamínicos), exposiciones laborales, hobbies relacionados con riesgo químico, drogas legales e ilegales, hogar, exposiciones a pesticidas intra/extradomiciliarios y percepción de riesgo medioambiental de los padres del barrio en el que residen (ver anexo 1).

La HV posee un manual de instrucciones para su utilización (Ortega García et al., 2013b). Además se ha adaptado a distintas lenguas y culturas (de Moura Ribeiro, Texeira de Siqueira, Umbelino de Freitas, Carneiro Gomes Ferreira y Imperi de Souza, 2016) y han sido reportadas numerosas publicaciones (Ortega García et al., 2010; Ortega García et al. 2015; Ortega García, Ferrís i Tortajada y López Andreu, 2007; Ortega García et al., 2012; Ortega García et al. 2018; Ortega García et al. 2016; Ortega García et al., 2013a, 2013b; Ortega García et al., 2013).

Esta herramienta se enmarca dentro de la entrevista motivacional, se realiza cara a cara con la pareja embarazada y la duración aproximada de realización es de 5-7 minutos en función de las necesidades detectadas (detección y manejo de riesgos). Requiere una formación básica en salud medioambiental infantil. La integración de la entrevista motivacional en el desarrollo de la HV con un enfoque global, no solo facilita detectar los factores de riesgo antes descritos, sino que además contribuye a identificar, conocer y orientar en las parejas embarazadas aspectos sociales de vulnerabilidad incluida la violencia estructural (Ortega-García et al., 2013).

#### 4.4.3 Marcadores bioquímicos de alcoholismo

La transferrina deficiente en carbohidratos (CDT) fue descubierta por Stibler y Kjellin en 1978 en el líquido cefalorraquídeo de pacientes alcohólicos con delirium tremens. Se definió como aquellas isoformas de la Tf que habían perdido de 2 a 4 cadenas sacáridas; estas son la di-, mono- y asialotransferrina (Stibler, 1991). Estudios posteriores concluyeron que la diasialo-Tf era la principal isoforma que se incrementaba en caso de excesivo consumo de alcohol, seguido por la asialo-Tf. Sin embargo, a partir de los años 90 el término CDT sólo incluye la asialo- y la diasialo-Tf (Bortolotti, Sorio, Bertaso y Tagliaro, 2018), considerándose éstas las principales isoformas de la CDT.

El consumo de alcohol induce la creación de formas menos glicosiladas en la Tf, mediante la pérdida de 1 o las 2 cadenas glicadas completas, no sólo de radicales siálicos aislados (Bergen, Lacey, O'Brien y Naylor, 2001; Weykamp et al., 2013), aumentando así los niveles de CDT. Respecto a cómo se produce, parece no tratarse sólo de un mecanismo bien definido, sino de un proceso complejo (Sillanaukee, Strid, Allen y Litten, 2013).

%CDT hace referencia a la medida de las distintas glicoformas de la transferrina, principalmente la disialotransferrina, como porcentaje de la cantidad total de transferrina sérica. Expresar CDT como una cantidad relativa supone normalizar el valor de CDT sobre la concentración de transferrina total, y por tanto, reducir falsos negativos y positivos por distintas circunstancias, ya sean fisiológicas, patológicas o farmacológicas, que produzcan variaciones en los niveles plasmáticos de transferrina (Helander, 1999).

En el año 2005 se estandarizó la medición de la CDT, concluyendo que la disialotransferrina es la principal glicoforma a medir de la CDT y HPLC el método de referencia de determinación de CDT (Jeppsson et al., 2007).

Otros métodos como la electroforesis capilar y la nefelometría son utilizados actualmente en la determinación de la CDT. Concretamente, las técnicas de electroforesis capilar Capillarys® y Minicap® CDT (Sebia, Lisses, France) dan resultados análogos a los obtenidos con el método de referencia (Schellenberg y Humeau, 2017).

A pesar de ser CDT un biomarcador establecido de alcoholismo, todavía no hay muchos estudios acerca de CDT durante el embarazo (Bakhireva et al., 2012; Bianchi, Ivaldi, Raspagni, Arfini y Vidali, 2011; Comasco, Hallberg, Helander, Oreland y Sundelin-Wahlsten, 2012; Howlett et al., 2018; Kenan, Larsson, Axelsson y Helander, 2011; Magnusson, Göransson y Heilig, 2005; Niemelä, 2016; Niemelä et al., 2016; Sarkola, Eriksson, Niemelä, Sillanaukee y Halmesmäki, 2000) (tabla 1, artículo 1).

El biomarcador CDT se ve afectado por varios factores como edad, tabaquismo, índice de masa corporal (IMC), deficiencia de hierro, anemia, hepatitis víricas y otras afectaciones hepáticas (Fleming, Anton y Spies, 2004).

#### *4.4.3.1 Marcadores clásicos de alcoholismo*

##### *Gamma-glutamyl transferasa*

El biomarcador gamma-glutamyltransferasa (GGT) es una glicoproteína que se encuentra en distintos tejidos, pero sólo la de origen hepático es detectable en suero (Hannuksela, Liisanantti, Nissinen y Savolainen, 2007). Suele ser el primer marcador de daño hepático debido al alcohol (Conigrave, Davies, Haber y Whitfield, 2003). Su vida media varía entre 14-26 días, los niveles se normalizan alrededor de las cuatro semanas tras cesación del hábito alcohólico (Sharpe, 2001). Habitualmente responde a niveles de ingesta regulares más que al consumo episódico (Meerkerk, Njoo, Bongers, Trienekens y van Oers, 1998).

Puede elevarse en casos de hepatopatía no alcohólica y en otras enfermedades: hipertiroidismo, pancreatitis, obesidad, diabetes, etc. (Conigrave et al., 2003; Niemelä, 2007) y suele disminuir en los casos de cirrosis avanzada (Conigrave et al., 2003).

También sus niveles aumentan con el tabaco y el IMC (Conigrave et al., 2003). La actividad es mayor en hombres que en mujeres (Niemelä, 2007). Los niveles parecen descender con el consumo de café y durante el embarazo (Hannuksela et al., 2007).

La combinación de los biomarcadores CDT y GGT mejora la identificación del consumo de alcohol prenatal y los embarazos de alto riesgo asociados (Niemelä et al., 2016).

#### *Volumen corpuscular medio*

Con el consumo alcohólico moderado suele producirse macrocitos (aumento del tamaño de los hematíes) con niveles normales de folato, sin anemia y sin respuesta al ácido fólico (Hannuksela et al., 2007).

Se requiere consumo regular mantenido para que la alteración de este marcador se refleje en la sangre. Tras el cese de la ingesta puede mantenerse elevado, posiblemente secundario al aumento del nivel reticulocitario (Conigrave et al., 2003). Además, debido a la larga vida media de los hematíes (hasta 120 días), la normalización de los niveles requiere entre 2 y 4 meses de abstinencia. Como marcador aislado, su sensibilidad es escasa (< 50%), aun así se atribuye una especificidad superior a la GGT en la mayoría de poblaciones estudiadas.

#### *Glutámico-oxalacético transaminasa*

El marcador glutámico-oxalacético transaminasa (GOT), también conocido como aspartato aminotransferasa (AST) es una enzima presente ampliamente en el hígado, pero también se encuentra en otros órganos, razón por la cual su especificidad es limitada para reflejar el consumo elevado de alcohol.

En personas alcohólicas puede aumentar más selectivamente, debido al daño mitocondrial hepático, en el músculo esquelético (miopatía alcohólica) y cardíaco (miocardiopatía alcohólica) (Niemelä, 2007).

#### *Glutámico-pirúvico transaminasa*

El biomarcador glutámico-pirúvico transaminasa (GPT), también conocido como alanino aminotransferasa (ALT) es una enzima predominantemente hepática, por tanto, es más específica que GOT. Aunque la causa más frecuente de elevación en sujetos sanos suele ser el consumo de alcohol, al igual que la GGT, su valor puede aumentarse en casos de obesidad, ejercicio intenso y verse afectada por medicación (antibióticos, estatinas, antiepilépticos) (Conigrave et al., 2003).

La elevación de la GOT y GPT reflejaría el daño en los hepatocitos más que el consumo alcohólico por sí mismo (Niemelä, 2007). Se encuentran niveles altos en el 40% de los bebedores dependientes (Hietala, Koivisto, Anttila y Niemelä, 2006), pero también en alcohólicos abstinentes que ya presentan alteración hepática. Ambas enzimas presentan una utilidad similar a la GGT aunque con menor sensibilidad (Conigrave et al., 2003). Su mayor rendimiento se basa en interpretarlos juntos.

#### **4.5 Proyecto Ecosistemas Saludables, Neurodesarrollo Saludable**

Se trata de un proyecto basado en la experiencia desarrollada en la Región de Murcia por la Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica desde 2009 en colaboración con la Dirección General de Salud Pública (DGSP) para mejorar el diagnóstico precoz, abordaje y prevención del TEAF o provocado por otras drogas en la Región de Murcia con un enfoque de salud global, ambiental y comunitaria. Es un proyecto de investigación integral de prevención, disminución de daño y manejo de los trastornos neurocomportamentales asociados con la exposición prenatal a alcohol y otras drogas a través de la salud medioambiental pediátrica desde el inicio del embarazo hasta el final de la adolescencia. Sus

premisas básicas son prevenir, detectar y disminuir daño por exposición a alcohol y otras drogas durante los periodos críticos del desarrollo (periconcepcional hasta el final de la adolescencia). El proyecto ha ido evolucionando en 3 etapas en estos 13 años de proceso de aprendizaje continuo de action-research (acción-conocimiento), desde Nacer y Crecer sin OH (desarrollo y pilotaje de herramientas de cribado para responder a la pregunta ¿Seremos capaces de detectar la exposición a alcohol en un abordaje global y de pareja?) a Elijo Más sano (seguimiento de los niños/as en riesgo -una vez desarrolladas las herramientas de cribado comenzar a responder a las expectativas de los afectados) a Ecosistemas Saludables, Neurodesarrollo Saludable (con una mirada más global que pretende evolucionar hacia una red colaborativa y multidisciplinar en salud, educación y aspectos sociales relacionados con el TEAF para mejorar la calidad de vida de los afectados incorporando los beneficios del contacto con la naturaleza en todas las etapas de prevención, manejo y terapéutica).

- Primera Etapa: **Hoja Verde del embarazo (cribado de salud medioambiental)**

Como se comentaba anteriormente, la Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica ha desarrollado la HV de embarazo y lactancia, una herramienta clínica que incluye un conjunto de preguntas básicas y concisas diseñadas para la detección y manejo de los riesgos medioambientales en los periodos críticos del embarazo y lactancia, permitiendo de una forma sistemática y organizada, identificar y modificar factores de riesgo medioambientales así como promover estilos de vida y ambientes más saludables para el embarazo y la infancia (Ortega García et al., 2013a). La HV se realiza durante la primera visita obstétrica por un enfermero ambiental con capacidades para la detección y el manejo de riesgos medioambientales en las parejas embarazadas. Las gestantes que cumplen criterios de alto riesgo por exposición a alcohol u otras drogas (ver más adelante) se

incluyen en una agenda de seguimiento. Durante esta etapa se inició la diseminación y formación de otros profesionales implicados, incluyendo talleres para el 100% de las matronas de la Región de Murcia. Y un proceso de adaptación y transferencia del conocimiento hacia Atención Primaria que todavía sigue en curso. Jornadas y cursos dirigidos a la capacitación de profesionales sanitarios en relación con la prevención de los riesgos asociados al consumo de alcohol y otras drogas durante la etapa periconcepcional, embarazo, lactancia y adolescencia.

- **Identificación y seguimiento de niños/as en riesgo o diagnosticados de TEAF.**

Con el acrónimo EMS de “Elijo Más Sano” se da continuidad a la identificación de “en riesgo” con la HV. Incluye la intervención precoz, cuidado, manejo y apoyo de pacientes en riesgo o diagnosticados de TEAF y otros trastornos neurocomportamentales por exposición prenatal a otras drogas con seguimiento hasta el final de la adolescencia.

La definición de embarazo de “alto riesgo medioambiental” o de forma estandarizada “en Riesgo” de desarrollar trastornos del neurodesarrollo por exposición prenatal a alcohol u otras drogas se realiza de acuerdo al consenso de expertos y se encuentra en el manual de abordaje del TEAF de la PEHSU (Ortega García et al., 2013):

1. Al menos exposición media  $> 20$  g/día de etanol y/o 3 atracones de  $\geq 40$  g/día durante la etapa periconcepcional (hasta que se entera que está embarazada) o en cualquier otro trimestre del embarazo o periodo de lactancia. (Henderson, Gray y Brocklehurst, 2007; Hoyme et al., 2016).

2. Cuando ha podido estar expuesta a cualquier droga ilegal: de forma directa al menos 1 vez al mes durante el embarazo o lactancia o porque otros lo fumen al menos 1 vez a la semana durante el embarazo o lactancia.

Las embarazadas detectadas en los dispositivos de Atención Primaria u hospitales con criterios de alto riesgo por exposición prenatal a alcohol y otras drogas son derivadas para su inclusión en el programa de seguimiento si cumplen los criterios anteriormente mencionados (Ortega García et al., 2013).

- Esto permite desarrollar **líneas de investigación-acción:**
  - Estudios epidemiológicos sobre el TEAF de prevalencia, intervención, identificación de buenas prácticas y efectos.
  - Estudios con Biomarcadores de exposición y efecto dirigidos a identificar grupos de riesgo.
  - Estudios sobre neurodesarrollo infanto-juvenil y exposición a alcohol u otras drogas durante el embarazo o lactancia.
  - Análisis espacial y estudio de perfiles de riesgo.
  - Estudiar los beneficios del contacto con la naturaleza en la prevención y disminución de la morbilidad en el TEAF.
- **Ecosistemas Saludables, Neurodesarrollo Saludables**

La evolución espiral, ha permitido evolucionar el proyecto, ampliando el alcance para crear redes de salud ambiental escolar en los centros educativos e iniciar la formación de educadores y orientadores (Dirección General de Formación Profesional e Innovación, Consejería de Educación, Región de Murcia, 2021) y a los orientadores recientemente (impartido en marzo de 2022). El convenio con Fundown (Boletín Oficial de la Región de Murcia [BORM], 2021) permite incorporar los servicios de la Naturaleza para el desarrollo de capacidades en los niños/as afectados con TEAF. Actualmente este subproyecto está en marcha (ver anexo 2) (Lucas, 2021).

## 4.6 JUSTIFICACIÓN

En las sociedades occidentales, el alcohol es una droga socialmente aceptada y fácilmente accesible (Howlett et al., 2018). Sin embargo, durante el embarazo no se ha podido establecer un nivel seguro de ingesta de alcohol (Schambra, Lewis y Harrison, 2017; Schuchat, 2017).

La prevalencia de consumo de alcohol en España en mujeres en edad fértil (15-44 años) en los últimos 12 meses y 30 días es del 74% y 54,6% respectivamente (OEDA, 2021). Al inicio del embarazo, en España, se han encontrado consumos de alcohol entorno al 40-70% (Blasco-Alonso et al., 2015; Ortega-García et al., 2012).

El alcohol durante el embarazo es teratógeno y un potente neurotóxico para la descendencia, pudiendo provocar un amplio rango de defectos físicos y del neurodesarrollo, todos ellos englobados bajo la denominación de TEAF (Hoyme et al., 2016). La prevalencia de los TEAF en los países occidentales se estima que se encuentra entre el 3-5% de la población escolar (CDC, 2019; May et al., 2018). A pesar de su elevada prevalencia, y de ser 100% prevenibles, tanto la exposición a alcohol prenatal y el TEAF está infradiagnosticados.

La OMS y el ACOG recomiendan realizar un cribado del consumo de alcohol y otras sustancias durante la gestación.

En la práctica clínica, la detección del consumo de alcohol en el embarazo se realiza preguntando directamente sobre la cantidad y/o la frecuencia y/o mediante cuestionarios estandarizados.

La OMS promueve el desarrollo de un cribado medioambiental para detectar y manejar los riesgos ambientales en la gestación y la infancia (WHO, 2018). En la Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica (PEHSU) de Murcia se utiliza la HV del embarazo y lactancia

desde 2009. La HV es una herramienta de cribado medioambiental, global y holística de la pareja embarazada, que incluye entre otros factores de riesgo la exposición a alcohol en cantidad y frecuencia durante el embarazo y la lactancia (Ortega García et al., 2007, 2013a, 2013b).

En las últimas décadas ha habido un auge en el estudio de biomarcadores de detección de exposición prenatal al alcohol en distintas matrices por la objetividad que aportan. CDT es un biomarcador sanguíneo bien establecido y altamente específico para la detección del consumo elevado de alcohol en la población general. Sin embargo, hay pocos estudios acerca de la CDT en la detección de exposición prenatal a alcohol en la mujer embarazada.

El consumo de alcohol en la embarazada está influenciado por diversos factores. Entre los distintos factores de riesgo individuales para el consumo prenatal de alcohol caben citar edad, nivel de estudios, nivel de ingresos mensual familiar, raza, número previo de embarazos/hijos, hábito tabáquico y consumo de alcohol previo al embarazo (Haynes et al., 2003; Skagerström et al., 2011).

Existen otros factores de riesgo para el consumo de alcohol por parte de la gestante, como es el comportamiento de la pareja de ésta. El consumo de alcohol paterno durante el periodo preconcepcional o durante el embarazo tiene impacto en el hábito alcohólico de la madre (McBride y Johnson, 2016).

Como parte de los factores individuales y asociados a la pareja, la influencia del barrio donde viven las embarazadas también requiere estudio, ya que el consumo de alcohol es una actividad conductual muy influenciada tanto a nivel cultural como social.

En los últimos tiempos, ha aumentado la preocupación acerca de cómo las características del vecindario influyen en los hábitos de consumo de alcohol de sus habitantes. Algunos autores han estudiado las relaciones entre los puntos de consumo de alcohol y los hechos

resultantes de éste (Gmel, Holmes, y Studer, 2016). Las investigaciones respecto al alcohol en entornos urbanos muestran como su población está continuamente expuesta a productos con alcohol (Sureda et al., 2018, 2017). Además, el consumo de alcohol, como comportamiento individual está relacionado al proceso de toma de decisiones a nivel individual.

Los beneficios de incluir factores geográficos en análisis espaciales ya han sido identificados en la investigación en torno al consumo de alcohol (Brännström, Trolldal y Menke, 2016), sin embargo, hasta donde podemos saber, ningún estudio todavía ha incluido georeferenciación a nivel individual. El revisar las herramientas de cribado de alcohol en el embarazo en comparación con la HV, conocer el perfil de la bebedora o consumidora de alcohol embarazada en la Región de Murcia y explorar las posibilidades de diagnóstico precoz con la HV conjuntamente con biomarcadores bioquímicos en embarazadas contribuiría a mejorar las políticas de salud pública de la Región de Murcia, el marco estratégico y operativo en la prevención, diagnóstico precoz y manejo de los TEAF.

## **OBJETIVOS**



## 5 OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Estudiar los cuestionarios y biomarcadores existentes para la detección del consumo de alcohol en el embarazo. Analizar cuáles son los factores que influyen en el consumo de alcohol en la mujer al inicio del embarazo.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Revisión de los cuestionarios de detección del consumo de alcohol en la gestación y la Hoja Verde, así como la comparación entre ellos.
2. Evaluar el papel de factores individuales, de la pareja, de las influencias sociales del vecindario y de medioambiente construido (densidad de bares/restaurantes) en el consumo de alcohol en la mujer embarazada.
3. Analizar la utilidad de CDT como marcador bioquímico durante el primer trimestre de la gestación para identificar mujeres con alto riesgo de tener descendencia con TEAF.



## **RESULTADOS**



## 6 RESUMEN GLOBAL DE RESULTADOS

### RESULTADO ARTÍCULO 1 (OBJETIVO ESPECÍFICO 1):

Se llevó a cabo una revisión de la literatura científica y comparación de los cuestionarios de detección del consumo de alcohol en las embarazadas y la HV. Se realizó una búsqueda de la literatura científica publicada en los últimos 10 años de los artículos indexados en Medline. Estrategia de búsqueda combinada con los descriptores MeSH: ‘pregnancy, alcohol drinking, surveys and/or questionnaires’.

Los cuestionarios detectan el consumo de alcohol de 3 formas diferentes: en base a una escala de puntuación y punto de corte; valoración cualitativa y valoración cuantitativa (Unidades de Bebida Estándar (UBEs)/gramos de alcohol consumidos). Los cuestionarios con valoración del consumo de alcohol en base a una escala con punto de corte son universalmente conocidos como es el caso de AUDIT, AUDIT-C y ASSIST 3.0, entre otros. Mayoritariamente se realizan autoinformados, no requieren personal entrenado, permiten cribado masivo y se requiere poco tiempo para su cumplimentación. Algunos están validados en embarazadas, como sucede con T-ACE y TWEAK. Sin embargo no cuantifican el consumo de alcohol, conduciendo al infrarreporte del mismo, no contempla a la pareja de la embarazada, tampoco otras drogas ni otros factores de riesgo medioambiental.

Los cuestionarios que valoran el consumo de alcohol de forma cualitativa están validados en el embarazo. En este grupo cabe citar a SURP-P y 4P’s Plus. Al igual que ocurre con el grupo de cuestionarios anteriormente descritos, permiten el cribado masivo, se requiere poco tiempo en su cumplimentación pero no cuantifican el consumo de alcohol.

Entre el grupo de cuestionarios que valoran el consumo de alcohol de forma cuantitativa (frecuencia y cantidad) cabe citar RD, TLFB, ACOG antepertum record y la HV del

embarazo. No están validados en gestantes, aunque ACOG antepartum record y la HV son específicos para embarazadas. En este tipo de cuestionarios se requiere algo más de tiempo en su realización y personal entrenado. La HV es la única herramienta que hace una evaluación global del embarazo, está integrada en la entrevista motivacional, permite obtener los grados de alcohol diarios consumidos tanto en la espermatogénesis, embarazo y periodo de lactancia, posee perspectiva de género (incluye exposición o consumo de la pareja) y enfoque global conjunto facilitando las intervenciones.

La sensibilidad y especificidad de los distintos cuestionarios va a variar en función de la definición de consumo de riesgo escogida en cada caso, punto de corte seleccionado y de la aplicación en la etapa periconcepcional o durante el embarazo, así como la población estudiada y el estándar de referencia de bebida alcohólica empleado.

Un cuidadoso registro de la ingesta de alcohol en la mujer en edad fértil o embarazada es un acto clínico que contribuye a mejorar la prevención primaria y cribado de embarazos de riesgo para TEAF.

La HV es una herramienta global y holística que permite identificar y manejar las exposiciones de riesgo de salud medioambiental (con especial atención a la exposición a drogas legales e ilegales), además promueve los factores de protección de la salud en los periodos críticos del embarazo y lactancia. Integrar la salud medioambiental en la práctica clínica ayudará al desarrollo de nuevas capacidades y perfiles profesionales de enfermeras y matronas medioambientales.

---

**RESULTADO ARTÍCULO 2 (OBJETIVO ESPECÍFICO 2):**

En el segundo artículo se estudia el rol que ejerce tanto la pareja de la embarazada como el vecindario y el medioambiente construido (densidad de bares/restaurantes) de ésta en el consumo de alcohol durante al inicio del embarazo a nivel individual en un ambiente urbano.

La muestra de este estudio estuvo formada por un total de 1745 parejas embarazadas procedentes del entorno urbano de la ciudad de Murcia, estudiadas durante el primer trimestre de gestación, entre Diciembre de 2009 y Julio de 2010. La variable dependiente fue el consumo de alcohol (ingesta diaria) durante la etapa periconcepcional hasta el momento de la entrevista al inicio del embarazo. Las variables de control fueron sociodemográficas, estilos de vida y datos reproductivos en ambos miembros de la pareja recogidas a través de la HV. Además, se geolocalizaron los domicilios durante el embarazo de las mujeres gestantes mediante Google Maps. También fueron georreferenciados los bares/restaurantes mediante sistema SABI (Iberian Balance Analysis System) database. La distancia entre cada embarazada y cada bar/restaurante se calculó mediante el paquete R de Geosphere.

Se aplicaron dos modelos estadísticos, uno de autocorrelación espacial (Join-Count test) y otro de regresión probit ponderada con pesos espaciales (spatial probit). El modelo Joint-Count se basa en admitir una distancia espacial entre una pareja embarazada y otra, por debajo de la cual consideramos que puede existir una interacción social entre ambas relacionada con el consumo de alcohol, formándose tres tipos de uniones (abstemia-abstemia, abstemia-bebedora y bebedora-bebedora). El modelo spatial-probit realiza una regresión lineal múltiple de la variable dicotómica del consumo de alcohol, pero teniendo

en cuenta la distribución espacial de dicha variable, a través de una matriz de correlación espacial.

El Join-Count test mostró un efecto clúster entre las parejas bebedoras, con una asociación espacial entre los lugares de residencia de éstas. Por otro lado el modelo spatial-probit mostró un efecto significativo de la cercanía de bares y restaurantes al domicilio de las embarazadas en el consumo de alcohol.

A pesar de las recomendaciones generales, muchas mujeres y hombres consumen algo de alcohol al inicio del embarazo; 68% y 85% respectivamente. Las nativas de origen español beben más que las mujeres originarias en otras áreas del planeta como ocurre con las gestantes de etnia/religión Magrebí/Árabe ( $\beta = -1,684$ ,  $p = 0,000$ ) y con las gestantes de América Latina ( $\beta = -0,311$ ,  $p = 0,033$ ).

El perfil de la mujer bebedora (toma algo de alcohol) embarazada en el análisis multivariable es el de una mujer en su primer embarazo (Número de embarazos previos  $\beta = -0.054$ ,  $p = 0.014$ ), de más edad (Edad,  $\beta = 0,022$ ,  $p = 0,016$ ), fumadora (consumo de tabaco materno,  $\beta = 0,324$ ,  $p = 0,000$ ), con estudios primarios o secundarios y universitarios o superiores (estudios primarios o secundarios,  $\beta = 0,293$ ,  $p = 0,042$ ); estudios universitarios  $\beta = 0,383$ ,  $p = 0,018$ ) y con un nivel socioeconómico medio-alto (ingresos familiares netos altos  $\beta = 0,417$ ,  $p = 0,008$ ). El rol de la pareja es muy importante. Si él bebe ella bebe (Consumo de alcohol paterno  $<40$  gr/día,  $\beta = 0,656$ ,  $p = 0,000$ ; Consumo de alcohol paterno  $\geq 40$  gr/diarios,  $\beta = 0,981$ ,  $p = 0,000$ ). Si las vecinas embarazadas de su barrio beben, la embarazada tiene más riesgo de beber (Parámetro espacial autorregresivo  $\lambda$ ,  $\beta = 0,154$ ,  $p = 0,04$ ). Es lo que podríamos llamar 'efecto vecina'. El riesgo de beber la embarazada se asocia también a la densidad de bares restaurante en el barrio en el que ella vive (Número de bares/restaurantes a  $<0.5$  Km,  $\beta = 0,006$ ,  $p = 0,049$ ).

---

**RESULTADO ARTÍCULO 3 (OBJETIVO ESPECÍFICO 3):**

En el tercer artículo se analiza la utilidad del marcador sanguíneo CDT durante el primer trimestre del embarazo para identificar a aquellas gestantes con riesgo de trastornos del neurodesarrollo en su descendencia. En este estudio participaron un total de 91 mujeres del primer trimestre de gestación incluidas en el Proyecto Nacer y Crecer sin OH, a las cuales se les realizó la HV del embarazo y se le extrajo sangre para determinar biomarcadores de alcoholismo, en concreto se estudiaron CDT, GOT, GPT, GGT Y VCM.

En cuanto a los datos de exposición a drogas legales e ilegales encontramos que durante el periodo periconcepcional un 70% de las gestantes consumieron alcohol, con un consumo medio de 9,1 gramos de alcohol por día (IC 95%, 5,41–12,77) y un 32% (N=29) tuvieron al menos un atracón de  $\geq 40$  gramos de alcohol con una media de 5 atracones (IC95% 3,1-6,8). El 22% de las mujeres tenían criterios de alto riesgo por exposición prenatal a alcohol. El 52% y 16,5% de las gestantes estaban expuestas a humo ambiental de tabaco y cannabis respectivamente. Tras conocer que estaban embarazadas, la mayoría abandonan la exposición o consumo de alcohol, aunque un 11% siguieron tomando algo de alcohol, con un consumo medio de 1,43 gramos de alcohol por día (IC 95%, 0,18-2,67). Respecto a las parejas de ellas encontramos que un 18% eran abstemios y los bebedores tuvieron un consumo medio de 10,43 gramos diarios de alcohol (IC95%, 6,02-14,84).

En el análisis multivariante el número de atracones correlacionó significativamente con el biomarcador CDT, coeficiente de regresión 0,015 (IC 95% 0,002-0,027).

Respecto a %CDT se observa un incremento de sus niveles conforme aumenta el número de atracones de alcohol (0,27,  $p=0,01$ ). El número de atracones o borracheras, el IMC materno al inicio del embarazo y la raza blanca europea son los predictores más significativos de cambio en el valor de CDT. Las mujeres de etnocultura blanca europea

tienen niveles de CDT mayores que el resto de etnias estudiadas, y lo mismo ocurre con aquellas que tienen un IMC elevado y que tienen mayor número de borracheras. Estos 2 últimos variables son las que más contribuyen a tener mayores niveles de CDT. Las mujeres que tuvieron una búsqueda activa de embarazo y tomaban ácido fólico de forma preconcepcional tenían valores más bajos en el análisis univariante. Estas diferencias no fueron significativas en el estudio multivariante.

La eficacia diagnóstica de los biomarcadores de alcoholismo se estudió mediante el AUC. El biomarcador CDT obtiene un valor de AUC de 0,745 ( $p < 0.05$ ). El resto de biomarcadores sanguíneos de alcoholismo estudiados (AST, ALT, GGT y VCM) presentan un AUC menor que CDT siendo no significativamente estadísticos: 0,47; 0,54; 0,42 y 0,38 respectivamente.

Al realizar el área bajo la curva (AUC) del biomarcador CDT frente a los criterios de embarazo de riesgo por exposición prenatal a alcohol se obtiene un valor de 0,71 ( $p < 0,005$ ). Para un punto de corte de 0,95% de CDT, se obtiene una sensibilidad del 25% (IC 95%, 84,3-97,7), una especificidad del 93% (IC95%, 8,7-49,1), razón de verosimilitud positiva de 3,55 (IC 95%, 1,1-11,1) y razón de verosimilitud negativa de 81,5% (IC95%, 77,2-85,1).

## **CONCLUSIONES**



## 7 CONCLUSIONES

- i. A pesar de las recomendaciones acerca de evitar el uso de alcohol en la gestación, un elevado número de mujeres beben alcohol al inicio del embarazo. Además de factores individuales, la influencia de la pareja, las características del medioambiente construido y las redes sociales del vecindario se asocian con la probabilidad de que la mujer embarazada consuma alcohol y, por tanto, tener su descendencia un mayor riesgo de TEAF.
- ii. Un modelo ecológico para la promoción de la salud en el embarazo debe contemplar factores individuales, sociales, de la naturaleza y del medioambiente construido en el que viven como dianas de las intervenciones.
- iii. Involucrar a los hombres en los programas de salud reproductiva, desarrollar políticas urbanas que se centren en el medioambiente construido y mejorar las redes sociales de apoyo en el barrio o comunidad de la mujer embarazada podrían ser elementos importantes en los programas de salud pública dirigidos al control y la prevención del consumo de alcohol durante el embarazo.
- iv. La HV es una herramienta sencilla, global y holística que permite identificar y manejar exposiciones de riesgos medioambientales durante el embarazo en ambos progenitores (con especial atención a la exposición a drogas legales e ilegales), además permite estimular factores protección y promoción de salud en los periodos críticos del embarazo.
- v. El nivel de CDT durante el análisis de rutina que se hace la embarazada en el primer trimestre, es una prueba específica (93%) y podría ser adecuada para seleccionar a mujeres que no están en “alto riesgo medioambiental”.
- vi. Un cribado mixto bioquímico (CDT) y clínico (HV) al inicio del embarazo puede ayudar a mejorar la eficacia para detectar embarazos de riesgo de TEAF

en la descendencia. Las mujeres embarazadas con CDT >95% al inicio del embarazo serían buenas candidatas a realizar la HV.

- vii. Las gestantes con mayor IMC y con modelo de ingesta de alcohol en atracón o borrachera tienen mayores niveles de %CDT.
- viii. Integrar la salud medioambiental en la práctica clínica de los programas de embarazo y prevención de alcohol ayudará al desarrollo de nuevas capacidades y perfiles profesionales de enfermería o matronas medioambientales.

## **TRABAJOS PUBLICADOS**



## 8 TRABAJOS PUBLICADOS

### ARTÍCULO 1

#### Referencia:

Azurmendi Funes ML, Sánchez Sauco MF, Campillo-López, F, Aguilar-Ros E, Díaz Martínez F, Pascual Pastor F., Ortega-García JA. Revisión de los cuestionarios utilizados para la detección del consumo de alcohol durante el embarazo y la Hoja Verde. Adicciones. Aceptado 11 de Enero de 2022. En publicación.

#### Información e indicadores de calidad:

- Revista: Adicciones. ISSN: 2604-6334.
- Manuscrito recibido el 23 de junio de 2021; aceptado el 11 de enero de 2022.
- Factor de impacto (JCR, 2021): 3,167
- Área temática y posición: Substance abuse (en la edición SSCI); 19/37 (Q3).

#### Abstract:

Alcohol consumption during pregnancy is a leading cause of fetal alcohol spectrum disorder (FASD). Maternal report in childbearing women or pregnant women is the standard for the early detection of alcohol consumption. The HV is a specific questionnaire of environmental health which includes the alcohol intake recording during pregnancy and/or lactation period. The aim of this paper is to review the features of the different questionnaires for the detection of alcohol consumption during the gestation period and the HV, as well as to make a comparison between them. Review of the scientific literature

published over the last 10 years of indexed articles in Medline. Combined searching strategy with MeSH descriptors: 'pregnancy, alcohol drinking, surveys and/or questionnaires. AUDIT, AUDIT-C and SURP-P are mainly self-administered and do not require training. SURP-P and 4P's are validated in pregnant women. Others detect quantity and frequency of exposure, need specific training and are administered face to face: TLFB, RD, ACOG antepartum record and the HV. ACOG antepartum record and HV are specific for pregnant population. HV detects alcohol consumption at the beginning of pregnancy on an environmental and global basis and includes the partner. A careful face-to-face recording of alcohol exposure with trained staff, in an integrative and global focus on the risks throughout pregnancy, may help to improve prevention and screening of pregnancy at risk for FASD.

Enlace a revista:

En edición

**ARTÍCULO 2.**Referencia:

Ortega-García JA, López-Hernández FA, Azurmendi Funes ML, Sánchez Sauco MF, Ramis R. My partner and my neighbourhood: The built environment and social networks' impact on alcohol consumption during early pregnancy. *Health Place*. 2020 Jan;61:102239. doi: 10.1016/j.healthplace.2019.102239. Epub 2019 Nov 28.

Información e indicadores de calidad:

- Revista: *Health y Place*. ISSN: 1353-8292.
- Manuscrito recibido el 19 de marzo de 2019; aceptado el 1 de noviembre de 2019.
- Factor de impacto (JCR, 2019): 3,29.
- Área temática y posición: Public, Environmental y Occupational Health (en la edición SSCI); 22/171 (Q1).

Abstract:

Maternal alcohol consumption during pregnancy is responsible for negative health outcomes. The literature shows that socio-economic and lifestyle factors are both related with alcohol consumption during pregnancy; nevertheless, the role of other factors is unclear. The objective of this study is to assess the role that partners' alcohol consumption plays, that played by accessibility to alcohol, and by social influence - when considering pregnant women's behaviour as regards alcohol. It presents the results from a follow-up study of children at risk of negative health outcomes associated with prenatal alcohol exposure; it shows that 68% of pregnant women included in the study reported alcohol consumption during early pregnancy. Results of the analysis showed association with partners' alcohol use, with density of bars and/or restaurants and with the number of pregnant women who drank in the neighbourhood. We concluded that the involvement of men in pregnancy healthcare, and urban policies which target the built environment and

improve social networks could be important aspects for the control and prevention alcohol consumption during pregnancy in public health programs. Interventions and recommendations should include an ecological perspective on prenatal community health programs focusing on individual, social, and natural factors as well as the built environment.

Enlace a revista:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1353829219302850>

**ARTÍCULO 3.****Referencia:**

Azurmendi-Funes ML, Martínez-Villanueva M, Delgado-Marín JL, Ramis R, Sánchez-Sauco MF, López-Hernández FA, Sánchez-Solís M, Monteagudo-Piqueras O, Noguera-Velasco JA, Claudio L, Ortega-García JA. An Integrative Screening Tool of Alcohol Exposure During Early Pregnancy: Combining of the CDT Biomarker with Green Page Questionnaire. *Alcohol*. 2019 Dec 1;54(6):599-608. doi: 10.1093/alcalc/agz073.

**Información e indicadores de calidad:**

- Revista: *Alcohol and alcoholism*. ISSN: 0735-0414
- Manuscrito recibido el 29 de enero de 2019; aceptado el 8 de agosto de 2019
- Factor de impacto (JCR, 2019): 2,078
- Área temática y posición: Substance Abuse (en la edición SSCI); 21/36 (Q3).

**Abstract:**

**Aims:** In current clinical practice, prenatal alcohol exposure is usually assessed by interviewing the pregnant woman by applying questionnaires. An alternative method for detecting alcohol use is to measure the biomarker carbohydrate-deficient transferrin (CDT). However, few studies measure CDT during pregnancy. This study examines the utility of CDT biomarker in the screening of alcohol exposure during early pregnancy.

**Methods:** A cohort of 91, first-trimester pregnant women assigned to a public reference maternity hospital, was screened using the Green Page (GP) questionnaire, an environmental exposure tool. CDT levels and other biomarkers of alcohol use were measured and compared with questionnaire data.

Results: About 70% of the mothers in the study consumed alcohol during early pregnancy and 22% met high-risk criteria for prenatal exposure to alcohol. CDT measurement showed a statistically significant area under the receiver operating characteristic curve with a value of 0.70. For a value of 0.95% of CDT, a specificity of 93% was observed. The most significant predictors of CDT were the number of binge drinking episodes, women's body mass index and European white race.

Conclusion: Pregnant women with a CDT value >0.95% would be good candidates for the performance of the GP questionnaire during early pregnancy in order to detect potential high-risk pregnancy due to alcohol exposure.

Enlace a revista:

<https://academic.oup.com/alcalc/article/54/6/599/5586936?searchresult=1>

## **BIBLIOGRAFÍA**



## 9 BIBLIOGRAFÍA

- Alvik, A., Heyerdahl, S., Haldorsen, T. y Lindemann, R. (2006). Alcohol use before and during pregnancy: A population-based study. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*, 85(11), 1292-1298. doi: 10.1080/00016340600589958
- Bakhireva, L. N., Cano, S., Rayburn, W. F., Savich, R. D., Leeman, L., Anton, R. F. y Savage, D. D. (2012). Advanced gestational age increases serum carbohydrate-deficient transferrin levels in abstinent pregnant women. *Alcohol and Alcoholism*, 47(6), 683-687. doi: 10.1093/alcalc/ags087
- Bakhireva, L. N. y Savage, D. D. (2011). Focus on: Biomarkers of fetal alcohol exposure and fetal alcohol effects. *Alcohol research & health: the Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, 34(1), 56-63.
- Bakhireva, L. N., Wilsnack, S. C., Kristjanson, A., Yevtushok, L., Onishenko, S., Wertelecki, W. y Chambers, C. D. (2011). Paternal drinking, intimate relationship quality, and alcohol consumption in pregnant Ukrainian women. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 72(4), 536-544. doi: 10.15288/jsad.2011.72.536
- Balachova, T., Bonner, B., Chaffin, M., Bard, D., Isurina, G., Tsvetkova, L. y Volkova, E. (2012). Women's alcohol consumption and risk for alcohol-exposed pregnancies in Russia. *Addiction*, 107(1), 109-117. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03569.x
- Bergen, H. R., Lacey, J. M., O'Brien, J. F. y Naylor, S. (2001). Online single-step analysis of blood proteins: The transferrin story. *Analytical Biochemistry*, 296(1), 122-129. doi: 10.1006/abio.2001.5232
- Bianchi, V., Ivaldi, A., Raspagni, A., Arfini, C. y Vidali, M. (2011). Pregnancy and variations of carbohydrate-deficient transferrin levels measured by the candidate reference HPLC method. *Alcohol and Alcoholism*, 46(2), 123-127. doi: 10.1093/alcalc/agq092
- Blasco-Alonso, M., González-Mesa, E., Gálvez Montes, M., Lozano Bravo, I., Merino Galdón, F., Cuenca Campos, F., ... Bellido Estévez, I. (2015). Exposure to tobacco, alcohol and drugs

of abuse during pregnancy. A study of prevalence among pregnant women in Malaga (Spain). *Adicciones*, 27(2), 99-108.

Boletín Oficial de la Región de Murcia [BORM] (2021). *Resolución de 21 de enero 2021, del Director Gerente del Servicio Murciano de Salud, por la que se da publicidad al convenio de colaboración suscrito el 2 de enero de 2021, entre el Servicio Murciano de Salud y la Fundación Síndrome de Down (FUNDOWN) para la realización de actividades de innovación, formación, voluntariado y promoción de la salud medioambiental en el Área I de Salud (Murcia-Oeste)*. (N.º 4656-4662). Murcia, España. Recuperado de <https://www.borm.es/services/anuncio/ano/2021/numero/947/pdf?id=791493>

Bortolotti, F., Sorio, D., Bertaso, A. y Tagliaro, F. (2018). Analytical and diagnostic aspects of carbohydrate deficient transferrin (CDT): A critical review over years 2007-2017. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 147, 2-12. doi: 10.1016/j.jpba.2017.09.006

Bower, C., Elliott, E. J., Zimmet, M., Doorey, J., Wilkins, A., Russell, V., ... Watkins, R. (2017). Australian guide to the diagnosis of foetal alcohol spectrum disorder: A summary. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 53(10), 1021-1023. doi: 10.1111/jpc.13625

Brännström, L., Trolldal, B. y Menke, M. (2016). Spatial spillover effects of a community action programme targeting on-licensed premises on violent assaults: Evidence from a natural experiment. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 70(3), 226-230. doi: 10.1136/jech-2015-206124

Carson, G., Cox, L. V., Crane, J., Croteau, P., Graves, L., Kluka, S., ... Wood, R. (2017). No. 245- Alcohol Use and Pregnancy Consensus Clinical Guidelines. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 39(9), 220-254. doi: 10.1016/j.jogc.2017.06.005

Centers for Disease Control and Prevention [CDC] (2019). Prevalence of Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASDs). Recuperado de <https://www.cdc.gov/ncbddd/fasd/data.html>

- Chai, J., Guo, T., Deng, Y., Jiang, L., Zhang, J., Xu, Q., ... Ma, X. (2022). Preconception alcohol consumption and risk of miscarriage in over 4.5 million Chinese women aged 20-49 years. *BMJ Sexual & Reproductive Health*, 48(e1), e53-e59. doi: org/10.1136/bmjshr-2020-201012
- Comasco, E., Hallberg, G., Helander, A., Orelund, L. y Sundelin-Wahlsten, V. (2012). Alcohol consumption among pregnant women in a Swedish sample and its effects on the newborn outcomes. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 36(10), 1779-1786. doi: 10.1111/j.1530-0277.2012.01783.x
- Conigrave, K. M., Davies, P., Haber, P. y Whitfield, J. B. (2003). Traditional markers of excessive alcohol use. *Addiction*, 98 (Supl.2), 31-43. doi: 10.1046/j.1359-6357.2003.00581.x
- Conner, K. E., Bottom, R. T. y Huffman, K. J. (2020). The Impact of Paternal Alcohol Consumption on Offspring Brain and Behavioral Development. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 44(1), 125-140. doi: 10.1111/acer.14245
- Cook, J. L., Green, C. R., Lilley, C. M., Anderson, S. M., Baldwin, M. E., Chudley, A. E., ... Canada Fetal Alcohol Spectrum Disorder Research Network. (2016). Fetal alcohol spectrum disorder: A guideline for diagnosis across the lifespan. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 188(3), 191-197. doi: 10.1503/cmaj.141593
- de Moura Ribeiro, S. D., Texeira de Siqueira, M., Umbelino de Freitas, C., Carneiro Gomes Ferreira, A. L. y Imperi de Souza, A. (2016). Translation and cross-cultural adaptation of «Hoja Verde de Salud Medioambiental Reproductiva» in Brazil. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, 16(4), 379-388.
- Dirección General de Formación Profesional e Innovación, Consejería de Educación, Región de Murcia. (2021). *Programa educativo: «Aire limpio»*. Dirección General de Formación Profesional e Innovación, Consejería de Educación, Región de Murcia. Recuperado de [https://sede.carm.es/web/pagina?!DCONTENIDO=3448&IDTIPO=240&RASTRO=c\\$m40](https://sede.carm.es/web/pagina?!DCONTENIDO=3448&IDTIPO=240&RASTRO=c$m40)

- Ebrahim, S. H., Diekman, S. T., Floyd, R. L. y Decoufle, P. (1999). Comparison of binge drinking among pregnant and nonpregnant women, United States, 1991-1995. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 180(1 Pt 1), 1-7. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70139-0
- Fleming, M. F., Anton, R. F. y Spies, C. D. (2004). A review of genetic, biological, pharmacological, and clinical factors that affect carbohydrate-deficient transferrin levels. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 28(9), 1347-1355.
- Floyd, R. L., Decouflé, P. y Hungerford, D. W. (1999). Alcohol use prior to pregnancy recognition. *American Journal of Preventive Medicine*, 17(2), 101-107. doi: 10.1016/s0749-3797(99)00059-8
- Garcia-Algar, O., Kulaga, V., Gareri, J., Koren, G., Vall, O., Zuccaro, P., ... Pichini, S. (2008). Alarming prevalence of fetal alcohol exposure in a Mediterranean city. *Therapeutic Drug Monitoring*, 30(2), 249-254. doi: 10.1097/FTD.0b013e31816a8657
- Gmel, G., Holmes, J. y Studer, J. (2016). Are alcohol outlet densities strongly associated with alcohol-related outcomes? A critical review of recent evidence. *Drug and Alcohol Review*, 35(1), 40-54. doi: 10.1111/dar.12304
- Göransson, M., Magnusson, A., Bergman, H., Rydberg, U. y Heilig, M. (2003). Fetus at risk: Prevalence of alcohol consumption during pregnancy estimated with a simple screening method in Swedish antenatal clinics. *Addiction*, 98(11), 1513-1520. doi: 10.1046/j.1360-0443.2003.00498.x
- Hannuksela, M. L., Liisanantti, M. K., Nissinen, A. E. T. y Savolainen, M. J. (2007). Biochemical markers of alcoholism. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 45(8), 953-961. doi: 10.1515/CCLM.2007.190
- Harrison, P. A. y Sidebottom, A. C. (2009). Alcohol and drug use before and during pregnancy: An examination of use patterns and predictors of cessation. *Maternal and Child Health Journal*, 13(3), 386-394. doi: 10.1007/s10995-008-0355-z

- Haynes, G., Dunnagan, T. y Christopher, S. (2003). Determinants of alcohol use in pregnant women at risk for alcohol consumption. *Neurotoxicology and Teratology*, 25(6), 659-666. doi: 10.1016/j.ntt.2003.07.003
- Helander, A. (1999). Absolute or relative measurement of carbohydrate-deficient transferrin in serum? Experiences with three immunological assays. *Clinical Chemistry*, 45(1), 131-135.
- Henderson, J., Gray, R. y Brocklehurst, P. (2007). Systematic review of effects of low-moderate prenatal alcohol exposure on pregnancy outcome. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 114(3), 243-252. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01163.x
- Hietala, J., Koivisto, H., Anttila, P. y Niemelä, O. (2006). Comparison of the combined marker GGT-CDT and the conventional laboratory markers of alcohol abuse in heavy drinkers, moderate drinkers and abstainers. *Alcohol and Alcoholism*, 41(5), 528-533. doi: 10.1093/alcalc/agl050
- Howlett, H., Mackenzie, S., Gray, W. K., Rankin, J., Nixon, L., Richardson, A., ... Brown, N. W. (2018). Assessing prevalence of alcohol consumption in early pregnancy: Self-report compared to blood biomarker analysis. *European Journal of Medical Genetics*, 61(9), 531-538. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.05.009
- Hoyme, H. E., Kalberg, W. O., Elliott, A. J., Blankenship, J., Buckley, D., Marais, A. S., ... May, P. A. (2016). Updated Clinical Guidelines for Diagnosing Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Pediatrics*, 138(2), e20154256. doi: 10.1542/peds.2015-4256
- Jeppsson, J. O., Arndt, T., Schellenberg, F., Wielders, J. P. M., Anton, R. F., Whitfield, J. B., ... International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Working Group on Standardization of Carbohydrate-deficient Transferin (IFCC-WG-CDT). (2007). Toward standardization of carbohydrate-deficient transferrin (CDT) measurements: I. Analyte definition and proposal of a candidate reference method. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 45(4), 558-562. doi: 10.1515/CCLM.2007.107

- Kenan, N., Larsson, A., Axelsson, O. y Helander, A. (2011). Changes in transferrin glycosylation during pregnancy may lead to false-positive carbohydrate-deficient transferrin (CDT) results in testing for riskful alcohol consumption. *Clinica Chimica Acta*, 412(1-2), 129-133. doi: 10.1016/j.cca.2010.09.022
- Liang, F., Diao, L., Liu, J., Jiang, N., Zhang, J., Wang, H., ... Ma, D. (2014). Paternal ethanol exposure and behavioral abnormalities in offspring: Associated alterations in imprinted gene methylation. *Neuropharmacology*, 81, 126-133. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.01.025
- Lucas, A. (12 de febrero de 2021). La naturaleza como medicina para niños supervivientes. *La Opinión de Murcia*.  
<https://www.laopiniondemurcia.es/comunidad/2021/12/12/naturaleza-medicina-ninos-supervivientes-60557126.html>
- Magnusson, A., Göransson, M. y Heilig, M. (2005). Unexpectedly high prevalence of alcohol use among pregnant Swedish women: Failed detection by antenatal care and simple tools that improve detection. *Journal of Studies on Alcohol*, 66(2), 157-164. doi: 10.15288/jsa.2005.66.157
- May, P. A., Chambers, C. D., Kalberg, W. O., Zellner, J., Feldman, H., Buckley, D., ... Hoyme, H. E. (2018). Prevalence of Fetal Alcohol Spectrum Disorders in 4 US Communities. *JAMA*, 319(5), 474-482. doi: 10.1001/jama.2017.21896
- McBride, N., Carruthers, S. y Hutchinson, D. (2012). Reducing alcohol use during pregnancy: Listening to women who drink as an intervention starting point. *Global Health Promotion*, 19(2), 6-18. doi: 10.1177/1757975912441225
- McBride, N. y Johnson, S. (2016). Fathers' Role in Alcohol-Exposed Pregnancies: Systematic Review of Human Studies. *American Journal of Preventive Medicine*, 51(2), 240-248. doi: 10.1016/j.amepre.2016.02.009

- McLeod, D., Pullon, S., Cookson, T. y Cornford, E. (2002). Factors influencing alcohol consumption during pregnancy and after giving birth. *The New Zealand Medical Journal*, 115(1157), U29.
- Meerkerk, G. J., Njoo, K. H., Bongers, I. M., Trienekens, P. y van Oers, J. A. (1998). The specificity of the CDT assay in general practice: The influence of common chronic diseases and medication on the serum CDT concentration. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 22(4), 908-913.
- Monteiro, M. G. (2008). Alcohol y atención primaria de la salud: informaciones clínicas básicas para la identificación y el manejo de riesgos y problemas. Washington D.C., EE. UU.: Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS).
- Niemelä, O. (2007). Biomarkers in alcoholism. *Clinica Chimica Acta*, 377(1-2), 39-49.  
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.08.035>
- Niemelä, O. (2016). Biomarker-Based Approaches for Assessing Alcohol Use Disorders. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13(2), 166. doi: 10.3390/ijerph13020166
- Niemelä, O., Niemelä, S., Ritvanen, A., Gissler, M., Bloigu, A., Vääräsmäki, M., ... Surcel, H. M. (2016). Assays of Gamma-Glutamyl Transferase and Carbohydrate-Deficient Transferrin Combination from Maternal Serum Improve the Detection of Prenatal Alcohol Exposure. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 40(11), 2385-2393. doi: 10.1111/acer.13207
- Niemelä, S., Niemelä, O., Ritvanen, A., Gissler, M., Bloigu, A., Werler, M. y Surcel, H. M. (2016). Fetal Alcohol Syndrome and Maternal Alcohol Biomarkers in Sera: A Register-Based Case-Control Study. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 40(7), 1507-1514. doi: 10.1111/acer.13101
- Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones [OEDA] (2021). Informe 2021: EDADES, Encuesta sobre alcohol y drogas en España. Delegación del Gobierno para el Plan

- Nacional sobre Drogas. Madrid, España: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Recuperado de <https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/2021OEDA-INFORME.pdf>
- Ortega-García, J. A., Cárceles-Álvarez, A., Cotton-Caballero, A., Pastor-Torres, E., Cánovas-Conesa, C. A., Martínez-Cayuelas, E., ... Sánchez-Solís, M. (2015.). Factores ambientales relacionados con la duración de la lactancia: Estudio de seguimiento a 1 año. *Acta Pediátrica Española*, 73(4), 97-104.
- Ortega García, J. A., Ferrís i Tortajada, J. y López Andreu, J. A. (2007). Paediatric environmental health speciality units in Europe: Integrating a missing element into medical care. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 210(5), 527-529. doi: 10.1016/j.ijheh.2007.07.008
- Ortega-García, J. A., Gutierrez-Churango, J. E., Sánchez-Sauco, M. F., Martínez-Aroca, M., Delgado-Marín, J. L., Sánchez-Solis, M., ... Martínez-Lage, J. F. (2012). Head circumference at birth and exposure to tobacco, alcohol and illegal drugs during early pregnancy. *Child's Nervous System*, 28(3), 433-439. doi: 10.1007/s00381-011-1607-6
- Ortega García, J. A., Jaimes Vega, D. C. y Jiménez Roset, J. (2013). *Elijo Más Sano. Exposición a alcohol y drogas ilegales durante el embarazo y lactancia. Guía de seguimiento*. Consejería de Sanidad y Política Social, Murcia. Disponible en: [https://pehsu.org/wp/?page\\_id=1391](https://pehsu.org/wp/?page_id=1391)
- Ortega-García, J. A., Kloosterman, N., Alvarez, L., Tobarra-Sánchez, E., Cárceles-Álvarez, A., Pastor-Valero, R., ... Claudio, L. (2018). Full Breastfeeding and Obesity in Children: A Prospective Study from Birth to 6 Years. *Childhood Obesity (Print)*, 14(5), 327-337. doi: 10.1089/chi.2017.0335
- Ortega García, J. A., Martín, M., Brea Lamas, A., De Paco-Matallana, C., Ruiz Jiménez, J. I. y Soldin, O. P. (2010). Integrating the environmental clinic history into prenatal

- counseling and health care in gastroschisis: 2 case reports. *Anales de Pediatría*, 72(3), 215-219. doi: 10.1016/j.anpedi.2009.10.016
- Ortega-García, J. A., Olano-Soler, H. A., Martínez-Álvarez, A., Campillo-López, F., Gomariz-Peñalver, V., Mendiola-Olivares, J., ... Escribano-Muñoz, A. (2016). Breastfeeding Duration and Anogenital Distance in 2-Year-Old Infants. *Breastfeeding Medicine*, 11, 350-355. doi: 10.1089/bfm.2016.0034
- Ortega García, J. A., Sánchez Sauco, M. F., Jaimes Vega, D. C. y Pernas Barahona, A. (2013a). *Hoja Verde. Creando ambientes más saludables durante el embarazo y lactancia materna*. Recuperado de [http://pehsu.org/wp/wp-content/uploads/hoja\\_verde\\_reproductiva.pdf](http://pehsu.org/wp/wp-content/uploads/hoja_verde_reproductiva.pdf)
- Ortega García, J. A., Sánchez Sauco, M. F., Jaimes Vega, D. C. y Pernas Barahona, A. (2013b). *Manual de la Hoja Verde de Salud Medioambiental Reproductiva. Creando ambientes más saludables durante el embarazo y lactancia*. Recuperado de <http://pehsu.org/wp/wp-content/uploads/MANUAL-DE-HOJA-VERDE.pdf>
- Ortega-García, J. A., Soldin, O. P., Sánchez-Sauco, M. F., Cánovas-Conesa, A., Gomariz-Peñalver, V., Jaimes-Vega, D. C., ... Ruiz, D. (2013). Violence against Women and Gastroschisis: A Case-Control Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10(10), 5178-5190. doi: 10.3390/ijerph10105178
- Popova, S., Lange, S., Probst, C., Gmel, G. y Rehm, J. (2017). Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 5(3), e290-e299. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30021-9
- Sampson, P. D., Streissguth, A. P., Bookstein, F. L., Little, R. E., Clarren, S. K., Dehaene, P., ... Graham, J. M. (1997). Incidence of fetal alcohol syndrome and prevalence of alcohol-related neurodevelopmental disorder. *Teratology*, 56(5), 317-326. doi: 10.1002/(SICI)1096-9926(199711)56:5<317::AID-TERA5>3.0.CO;2-U

- Sánchez Sauco, M. F. (2017). *Enfermería Medioambiental: Hoja Verde de embarazo*. [Tesis de Doctorado, Universidad de Murcia].  
<http://digitum.um.es/digitum/bitstream/10201/55743/1/Miguel%20Felipe%20S%c3%a1nchez%20%20Sauco%20.pdf>
- Sánchez Sauco, M. F., Gómez Carrillo, J., Pernas Barahona, A. y Ortega García, J. A. (2020). Enfermería Medioambiental: Recuperando el vínculo con la salud reproductiva. *Cultura de los cuidados*. (58), 296-303. doi: 10.14198/cuid.2020.58.24
- Sánchez-Sauco, M. F., Villalona, S. y Ortega-García, J. A. (2019). Sociocultural aspects of drug dependency during early pregnancy and considerations for screening: Case studies of social networks and structural violence. *Midwifery*, 78, 123-130. doi: 10.1016/j.midw.2019.07.017
- Sarkola, T., Eriksson, C. J., Niemelä, O., Sillanauke, P. y Halmesmäki, E. (2000). Mean cell volume and gamma-glutamyl transferase are superior to carbohydrate-deficient transferrin and hemoglobin-acetaldehyde adducts in the follow-up of pregnant women with alcohol abuse. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*, 79(5), 359-366.
- Schambra, U. B., Lewis, C. N. y Harrison, T. A. (2017). Deficits in spatial learning and memory in adult mice following acute, low or moderate levels of prenatal ethanol exposure during gastrulation or neurulation. *Neurotoxicology and Teratology*, 62, 42-54. doi: 10.1016/j.ntt.2017.05.001
- Schellenberg, F. y Humeau, C. (2017). Standardization of the capillary electrophoresis procedures Capillarys® CDT and Minicap® CDT in comparison to the IFCC reference measurement procedure. *Annales De Biologie Clinique*, 75(3), 319-326. doi: 10.1684/abc.2017.1243
- Schölin, L., Hughes, K., Bellis, M. A., Eriksson, C. y Porcellato, L. (2018). Exploring practices and perceptions of alcohol use during pregnancy in England and Sweden through a cross-

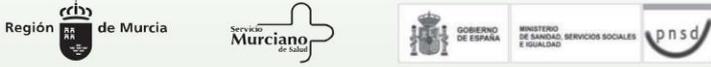
- cultural lens. *European Journal of Public Health*, 28(3), 533-537. doi: 10.1093/eurpub/ckx208
- Schuchat, A. (2017). The CDC's Recommendations to Help Prevent Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *American Family Physician*, 95(1), 6-7.
- Sharpe, P. C. (2001). Biochemical detection and monitoring of alcohol abuse and abstinence. *Annals of Clinical Biochemistry*, 38(Pt 6), 652-664. doi: 10.1258/0004563011901064
- Sillanauke, P., Strid, N., Allen, J. P. y Litten, R. Z. (2013). Possible reasons why heavy drinking increases carbohydrate-deficient transferrin. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 25(1), 34-40.
- Skagerström, J., Chang, G. y Nilsen, P. (2011). Predictors of Drinking During Pregnancy: A Systematic Review. *Journal of Women's Health*, 20(6), 901-913. doi: 10.1089/jwh.2010.2216
- Stibler, H. (1991). Carbohydrate-deficient transferrin in serum: A new marker of potentially harmful alcohol consumption reviewed. *Clinical Chemistry*, 37(12), 2029-2037.
- Sureda, X., Carreño, V., Espelt, A., Villalbí, J. R., Pearce, J. y Franco, M. (2018). Alcohol in the city: Wherever and whenever. *Gaceta Sanitaria*, 32(2), 172-175. doi: 10.1016/j.gaceta.2017.06.008
- Sureda, X., Villalbí, J. R., Espelt, A. y Franco, M. (2017). Living under the influence: Normalisation of alcohol consumption in our cities. *Gaceta Sanitaria*, 31(1), 66-68. doi: 10.1016/j.gaceta.2016.07.018
- Tough, S., Tofflemire, K., Clarke, M. y Newburn-Cook, C. (2006). Do women change their drinking behaviors while trying to conceive? An opportunity for preconception counseling. *Clinical Medicine y Research*, 4(2), 97-105. doi: 10.3121/cm.4.2.97
- Weykamp, C., Wielders, J. P. M., Helander, A., Anton, R. F., Bianchi, V., Jeppsson, J.O., ... IFCC Working Group on Standardization of Carbohydrate-Deficient Transferrin (WG-CDT). (2013). Toward standardization of carbohydrate-deficient transferrin (CDT)

- measurements: III. Performance of native serum and serum spiked with disialotransferrin proves that harmonization of CDT assays is possible. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 51(5), 991-996. doi: 10.1515/cclm-2012-0767
- World Health Organization [WHO] (2014). *Global Status Report on Alcohol and Health 2014*. Recuperado de [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112736/9789240692763\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112736/9789240692763_eng.pdf)
- World Health Organization [WHO] (2018). *Global Status Report on Alcohol and Health 2018*. Recuperado de <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639>
- Wright, R. O. (2017). Environment, susceptibility windows, development, and child health. *Current Opinion in Pediatrics*, 29(2), 211-217. doi: 10.1097/MOP.0000000000000465
- Zammit, S. L., Skouteris, H., Wertheim, E. H., Paxton, S. J. y Milgrom, J. (2008). Pregnant women's alcohol consumption: The predictive utility of intention to drink and prepregnancy drinking behavior. *Journal of Women's Health*, 17(9), 1513-1522. doi: 10.1089/jwh.2007.0595

## **ANEXOS**



ANEXO 1



## HOJA VERDE

**CREANDO  
AMBIENTES  
MÁS SALUDABLES  
DURANTE  
EL EMBARAZO  
Y LACTANCIA**

Espacio reservado para la etiqueta

Realizado por: \_\_\_\_\_

**A. DATOS PERSONALES**

|   |                        |   |
|---|------------------------|---|
| Teléfono móvil:   | E-mail:                | Fecha atención: <u>  </u> / <u>  </u> / <u>  </u><br><small>d m a</small> |
| Semana gestación actual:  | Fecha nacimiento niño: |   |
| FUR:  | Edad madre:            | Nivel estudios madre:   |
| Nombre padre:   | Edad padre:            | Nivel estudios padre:   |
| <b>Raza:</b><br>Blanca <input type="checkbox"/> Eslava <input type="checkbox"/> Latinoamericana <input type="checkbox"/> Magrebí/árabe <input type="checkbox"/> Negra <input type="checkbox"/> Gitana <input type="checkbox"/><br>Indígena americano <input type="checkbox"/> Asiática <input type="checkbox"/> Otra <input type="checkbox"/> País procedencia: ..... |                        |   |
| <b>Ingresos netos mensuales de la familia:</b><br>< 800€ <input type="checkbox"/> 800-1.500€ <input type="checkbox"/> 1.500-2.000€ <input type="checkbox"/> 2.000-2.500€ <input type="checkbox"/> 2.500-3.500 € <input type="checkbox"/> >3.500€ <input type="checkbox"/>   |                        |   |



**PEHSU**  
Pediatric Environmental Health  
Specialty Unit, Murcia, España

Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica (PEHSU-Murcia) Servicio de Pediatría  
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia España. Telf: 0034-968369031  
Red Latinoamericana de Salud Ambiental Infantil



**Sambi**

## B. ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS

Nº Embarazos previos a éste:

|  | Aborto<br>(espontáneo/IVE) | Año | RN (vivo/<br>muerto) | SG | PN | Sex<br>(F/M) | Semanas<br>Lactancia<br>(comple-<br>ta/total) | Malformación<br>(sí/no) | Vive (sí/no) |
|--|----------------------------|-----|----------------------|----|----|--------------|---|-------------------------|--------------|
|  |                            |     |                      |    |    |              |   |                         |              |
|  |                            |     |                      |    |    |              |   |                         |              |
|  |                            |     |                      |    |    |              |   |                         |              |
|  |                            |     |                      |    |    |              |   |                         |              |
|  |                            |     |                      |    |    |              |   |                         |              |

Cuando quedó embarazada, ¿lo estaba buscando?: Sí  No  No se lo había planteado  Ns/Nc

¿Siguió algún tratamiento para conseguir el embarazo actual?: Sí  No  Ns/Nc

¿Cuál?: FIV  ICSI  Inseminación  Estimulación ovárica

Fecha Inseminación / transferencia: \_d / \_m / \_a

Uso previo de Anticonceptivos hormonales (indique fecha inicio y final): \_d / \_m / \_a - \_d / \_m / \_a

## C. RADIACIÓN IONIZANTE

Pruebas médicas de radiaciones ionizantes en la etapa periconcepcional y embarazo: Sí  No

¿Cuál prueba? (RX, TAC, dentista, otra): \_\_\_\_\_

Fecha de realización de la prueba: \_d / \_m / \_a

## D. FÁRMACOS / HOMEOPATÍA / HERBORISTERÍA / SUPLEMENTOS

¿Ha tomado alguna medicación de forma esporádica o habitual? (desde un mes antes del embarazo o lactancia).

| Fármaco o producto | Motivo | Posología | Fecha inicio | Fecha final o actual |
|--------------------|--------|-----------|--------------|----------------------|
|                    |        |           |              |                      |
|                    |        |           |              |                      |
|                    |        |           |              |                      |
|                    |        |           |              |                      |
|                    |        |           |              |                      |

## E. EXPOSICIONES EN EL TRABAJO Y AFICIONES

Indicar ocupación de los padres 3 meses antes de la FUR y especificar en caso de cambio.



Riesgos ambientales asociados a las ocupaciones de los que viven en casa: .....

¿Le preocupa alguna exposición a tóxicos medioambientales en el trabajo?: Sí  No  No lo sé

En caso afirmativo explicar: .....

¿Se llevan la ropa o zapatos del trabajo a la casa?: Sí  No  No lo sé

Tienen alguna afición que le exponga a algunas sustancias químicas:

Aeromodelismo  Fotografía/revelado  Maquetación  Restauración muebles

Motociclismo  Mecánica  Pintura  Ninguna  Otros: .....

## F. TABACO Y OTRAS DROGAS

| TABACO   |   | Madre                        | Padre | Otro en domicilio |
|--|---|------------------------------|-------|-------------------|
| Fumaba algo antes del embarazo (periconcepcional)  | Sí/No/Nunca   |                              |       |                   |
| ¿Cuánto fumaba?  | cigarrillos/día   |                              |       |                   |
| Edad inicio  | años  |                              |       |                   |
| ¿Cambió el consumo debido al embarazo?   | Sí/No   |                              |       |                   |
| ¿Cuándo cambio?  | SG  |                              |       |                   |
| ¿Cuánto fuma ahora?  | cigarrillos/día   |                              |       |                   |
| ¿Le gustaría dejar de fumar?   | Sí/No   |                              |       |                   |
| ¿Ha pensando en hacerlo próximamente?  | Sí/No   |                              |       |                   |
| Exposición a humo de tabaco de formas pasiva (amigos o familiares)   | Nada<br>Poco<br>Bastante<br>Mucho   |                              |       |                   |
| ¿Ha podido estar expuesta a otras drogas en algún momento del embarazo o desde 3 meses antes del embarazo? | Cannabis <input type="checkbox"/><br>Cocaína <input type="checkbox"/><br>Heroína <input type="checkbox"/><br>Otras <input type="checkbox"/><br>Ninguno <input type="checkbox"/> | En caso afirmativo explique: |       |                   |

## G. EXPOSICIÓN AL ALCOHOL

Por favor, indique el número de vasos o copas que bebía en cada etapa (señale debajo de donde correspondía...1-3 por mes, 1 por semana, 1 día, etc.).

| Madre periconcepcional 3 meses antes del embarazo                                     | Nunca o <1 mes | 1-3 x mes | 1 x sem   | 2-4 x sem | 5-6 x sem  | 1 x día | 2-3 x día | 4-5 x día | + 6 x día | gramos OH/día |
|---|----------------|-----------|-----------|-----------|------------|---------|-----------|-----------|-----------|---------------|
| a Vino tinto, blanco, rosado y vermú (1 vaso, 125 cc)                                 | ①<br>0         | ②<br>0.6  | ③<br>1.42 | ④<br>4.28 | ⑤<br>7.85  | ⑥<br>10 | ⑦<br>25   | ⑧<br>45   | ⑨<br>60   | a             |
| b Cerveza (1 caña o botellín 1/5, 200 cc)   | ①<br>0         | ②<br>0.6  | ③<br>1.42 | ④<br>4.28 | ⑤<br>7.85  | ⑥<br>10 | ⑦<br>25   | ⑧<br>45   | ⑨<br>60   | b             |
| c Licores (20-25%): de frutas (manzana), de crema (Catalana, Bayleys) (1 copa, 50 cc) | ①<br>0         | ②<br>0.75 | ③<br>2.1  | ④<br>6.43 | ⑤<br>11.78 | ⑥<br>15 | ⑦<br>37.5 | ⑧<br>67.5 | ⑨<br>90   | c             |
| d Brandy, ginebra, ron, whisky, vodka, aguardientes 40° (1 copa, 50 cc)               | ①<br>0         | ②<br>1.2  | ③<br>2.84 | ④<br>8.56 | ⑤<br>15.7  | ⑥<br>20 | ⑦<br>50   | ⑧<br>90   | ⑨<br>120  | d             |
| e Cerveza sin alcohol (200 cc)  | ①<br>0         | ②<br>0.13 | ③<br>0.28 | ④<br>0.85 | ⑤<br>1.57  | ⑥<br>2  | ⑦<br>5    | ⑧<br>9    | ⑨<br>12   | e             |
| <b>a + b + c + d + e gramos total de alcohol/día</b>                                  |                |           |           |           |            |         |           |           |           |               |

Número de atracones (>= 5 UBE = 50 gr) desde FUR a la fecha actual: \_\_\_\_\_

¿Cambió el consumo debido al embarazo? Sí  Lo eliminó  No   
Disminuyó

¿Cuándo cambió? Antes de FUR  Indique semanas de gestación

Durante el embarazo  Semanas de gestación  Durante la lactancia

| Madre actualmente   | Nunca o <1 mes | 1-3 x mes | 1 x sem   | 2-4 x sem | 5-6 x sem  | 1 x día | 2-3 x día | 4-5 x día | + 6 x día | gramos OH/día |
|---|----------------|-----------|-----------|-----------|------------|---------|-----------|-----------|-----------|---------------|
| a Vino tinto, blanco, rosado y vermú (1 vaso, 125 cc)                                 | ①<br>0         | ②<br>0.6  | ③<br>1.42 | ④<br>4.28 | ⑤<br>7.85  | ⑥<br>10 | ⑦<br>25   | ⑧<br>45   | ⑨<br>60   | a             |
| b Cerveza (1 caña o botellín 1/5, 200 cc)   | ①<br>0         | ②<br>0.6  | ③<br>1.42 | ④<br>4.28 | ⑤<br>7.85  | ⑥<br>10 | ⑦<br>25   | ⑧<br>45   | ⑨<br>60   | b             |
| c Licores (20-25%): de frutas (manzana), de crema (Catalana, Bayleys) (1 copa, 50 cc) | ①<br>0         | ②<br>0.75 | ③<br>2.1  | ④<br>6.43 | ⑤<br>11.78 | ⑥<br>15 | ⑦<br>37.5 | ⑧<br>67.5 | ⑨<br>90   | c             |
| d Brandy, ginebra, ron, whisky, vodka, aguardientes 40° (1 copa, 50 cc)               | ①<br>0         | ②<br>1.2  | ③<br>2.84 | ④<br>8.56 | ⑤<br>15.7  | ⑥<br>20 | ⑦<br>50   | ⑧<br>90   | ⑨<br>120  | d             |
| e Cerveza sin alcohol (200 cc)  | ①<br>0         | ②<br>0.13 | ③<br>0.28 | ④<br>0.85 | ⑤<br>1.57  | ⑥<br>2  | ⑦<br>5    | ⑧<br>9    | ⑨<br>12   | e             |
| <b>a + b + c + d + e gramos total de alcohol/día</b>                                  |                |           |           |           |            |         |           |           |           |               |

| El padre durante la espermatogénesis  | Nunca o <1 mes | 1-3 x mes | 1 x sem   | 2-4 x sem | 5-6 x sem  | 1 x día | 2-3 x día | 4-5 x día | + 6 x día | gramos OH/día |
|---|----------------|-----------|-----------|-----------|------------|---------|-----------|-----------|-----------|---------------|
| a Vino tinto, blanco, rosado y vermú (1 vaso, 125 cc)                                 | ①<br>0         | ②<br>0.6  | ③<br>1.42 | ④<br>4.28 | ⑤<br>7.85  | ⑥<br>10 | ⑦<br>25   | ⑧<br>45   | ⑨<br>60   | a             |
| b Cerveza (1 caña o botellín 1/5, 200 cc)   | ①<br>0         | ②<br>0.6  | ③<br>1.42 | ④<br>4.28 | ⑤<br>7.85  | ⑥<br>10 | ⑦<br>25   | ⑧<br>45   | ⑨<br>60   | b             |
| c Licores (20-25%): de frutas (manzana), de crema (Catalana, Bayleys) (1 copa, 50 cc) | ①<br>0         | ②<br>0.75 | ③<br>2.1  | ④<br>6.43 | ⑤<br>11.78 | ⑥<br>15 | ⑦<br>37.5 | ⑧<br>67.5 | ⑨<br>90   | c             |
| d Brandy, ginebra, ron, whisky, vodka, aguardientes 40° (1 copa, 50 cc)               | ①<br>0         | ②<br>1.2  | ③<br>2.84 | ④<br>8.56 | ⑤<br>15.7  | ⑥<br>20 | ⑦<br>50   | ⑧<br>90   | ⑨<br>120  | d             |
| e Cerveza sin alcohol (200 cc)  | ①<br>0         | ②<br>0.13 | ③<br>0.28 | ④<br>0.85 | ⑤<br>1.57  | ⑥<br>2  | ⑦<br>5    | ⑧<br>9    | ⑨<br>12   | e             |
| <b>a + b + c + d + e gramos total de alcohol/día</b>                                  |                |           |           |           |            |         |           |           |           |               |

El padre actualmente ha cambiado su consumo: Sí  Ha aumentado  No   
Ha disminuido

## H. EXPOSICIONES EN EL HOGAR, JARDÍN Y HUERTO

Años construcción de la vivienda: \_\_\_\_\_ ¿Tipo de vivienda?: Piso (altura)  Dúplex  Casa de pueblo

¿Ha tenido problemas en casa de hormigas, cucarachas, roedores, etc...?: Sí  No

Utiliza spray, polvos, enchufes u otros plaguicidas en casa o huerto: Sí  No

Cuáles: \_\_\_\_\_ ¿Cuánto le dura un envase de pesticida 1.000 cc? \_\_\_\_\_

## I. PERCEPCIÓN DE RIESGOS

¿Están preocupados por algunos riesgos ambientales en su casa o barrio? Madre: \_\_\_\_\_ Padre: \_\_\_\_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_

## ANEXO 2



Dr. D. Antonio Piñero Madrona  
Presidente del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca

## CERTIFICA

Que el CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 29/06/2021, acta 06/2021 ha evaluado la propuesta del investigador **Dr. Juan Antonio Ortega García** referida al estudio:

**Título:** Beneficios en la salud del contacto con la naturaleza en población infantil y adolescente con enfermedades crónicas

**Código Interno:** 2021-6-10-HCUVA

1º. Considera que

- El ensayo se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIm emite un **DICTAMEN FAVORABLE** y acepta que dicho estudio sea realizado por el **Dr. Juan Antonio Ortega García** como investigador principal en el *Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca*.

Lo que firmo en Murcia, a 29 de junio de 2021

Fdo:

Dr. D. Antonio Piñero Madrona  
Presidente del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca