

Meconio y exposición prenatal a neurotóxicos

J.A. Ortega García, D. Carrizo Gallardo¹, J. Ferris i Tortajada, A. Marco Macián, J.O. Grimalt¹

Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica. Pediatric Environmental Health Speciality Unit (PEHSU). Hospital Materno Infantil Universitario La Fe. Valencia. ¹Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Department of Environmental Chemistry. Institute of Chemical and Environmental Research. Barcelona

RESUMEN

Introducción. La ubicuidad con la que se encuentran la mayoría de las sustancias neurotóxicas en el medio ambiente implica a los pediatras en la necesidad de desarrollar métodos para medir la magnitud de la exposición durante los periodos vulnerables del desarrollo. Una forma útil de abordar este problema consiste en analizar muestras biológicas que acumulen las sustancias neurotóxicas o sus metabolitos durante el periodo fetal.

Método. Revisión bibliográfica sistemática de los últimos 20 años obtenida principalmente de Medline; Science Citation Index y Embase sobre los estudios con meconio como matriz de exposición prenatal a sustancias neurotóxicas. El perfil de búsqueda utilizado fue: *meconium, prenatal exposure, biological markers, matrices, environmental pollutants, nervous system poisonings, neurotoxicity syndromes*. Hemos seleccionado los trabajos más importantes y de sus referencias se han obtenido los más relevantes de los años previos a la búsqueda.

Resultados. Tradicionalmente, los esfuerzos para determinar la exposición fetal se han centrado en el análisis de sangre de cordón u orina de la madre o el neonato. El meconio es fácilmente disponible, es inerte, acumula los neurotóxicos y/o sus metabolitos desde la semana 12 de gestación donde quedan "fossilizados" hasta el nacimiento. Puede constituir un instrumento muy importante para investigar la exposición fetal a los distintos contaminantes ambientales y en particular a neurotóxicos.

Correspondencia: Juan Antonio Ortega García. Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica. Pediatric Environmental Health Speciality Unit (PEHSU). Hospital Materno-Infantil Universitario La Fe. Planta 11 (maternal). Avda. Campanar 21. 46009 Valencia
E-mail: ortega@pehsu.org
Recibido: Enero 2004

REV ESP PEDIATR 2002;60(4):291-296.

Conclusiones.

1. Las exposiciones fetales a los distintos neurotóxicos estudiados a través de sangre materna, de cordón, pelo, uña, placenta y orina parecen ser menos predictivas sobre los efectos neurológicos que las mediciones de los mismos realizadas en meconio. Son necesarios más estudios en este campo.

2. Implementar y desarrollar la medida en meconio de una amplia gama de sustancias neurotóxicas ayudará en la práctica pediátrica a una intervención e identificación temprana mostrando las exposiciones que puedan provocar daño y facilitando el desarrollo de medidas preventivas y rehabilitadoras.

Palabras Clave: Meconio; Exposición prenatal; Marcadores biológicos; Matrices; Contaminantes ambientales; Intoxicaciones del sistema nervioso central; Neurotoxicología.

ABSTRACT

Background. The environmental ubiquity of most neurotoxicants implies the pediatricians in the development of methods for exposure measurement during the vulnerable periods of development. The analysis of biological samples able to accumulate the neurotoxicant substances or its metabolites during the fetal period is a useful approach to fulfil this objective.

Material and methods. A systematic literature review of the last 20 years in Medline, Science Citation Index and Embase on the studies with meconium like womb of prenatal exposure to neurotoxicants has been undertaken. The search profile was: "meconium", "prenatal exposure", "biological markers", "matrices", "environmental pollutants", "nervous system poisonings", "neurotoxicity syndromes". We selected the most relevant articles and retrieved more from their references.

Results. Traditionally, the efforts to determine the fetal exposure have been centered in the analysis of cord blood, urinates of the mother or of the neonato. Meconium is ea-

sily available, inert, accumulates the neurotoxicants and/or its metabolites from week 12 of gestation where they are "fossilized" until the birth. It can constitute a very important instrument for the investigation of the fetal exposure to the different environmental pollutants and in particular to neurotoxicants.

Conclusions.

1. Foetal exposure to different neurotoxicants monitored from maternal blood, cord blood, hair, fingernail, placenta and urinates seem to be less predictive for neurological effects than meconium. However, more studies are needed to confirm this hypothesis.

2. Implementation and measurement in meconium of a wide range of neurotoxic substances will be of help in the pediatric practice for intervention and early identification as it will reveal harmful exposures and facilitate the implementation of preventive measures.

Key Words: Meconium; Prenatal exposure; Biological markers; Matrices; Environmental pollutants; Nervous system poisonings; Neurotoxicity syndromes.

INTRODUCCIÓN

Los pediatras diagnosticamos pacientes con patologías neurológicas (cognitivas, conductuales, motoras, sensoriales y malformativas). Determinar sus causas es, con frecuencia, extremadamente difícil⁽¹⁾. Como en otras patologías, estas enfermedades son claramente el resultado de interacciones complejas entre factores ambientales (físicos, químicos, biológicos, psicológicos y sociales) y genéticos durante los periodos vulnerables del desarrollo^(2,3). Los factores de riesgo implicados en su etiopatogenia incluyen la exposición prenatal a monóxido de carbono, pesticidas, metales pesados, alcohol, tabaco...

Los neurotóxicos no son simplemente una amenaza potencial para los niños pues a veces los efectos adversos aparecen con exposiciones a niveles actualmente aceptados como seguros. La ubicuidad en la que se encuentran estas sustancias en el medio ambiente requiere la necesidad de desarrollar métodos para medir la magnitud de la exposición. Una forma útil de abordar este problema consiste en analizar muestras biológicas que acumulen las sustancias neurotóxicas o sus metabolitos durante el período fetal (Tabla 1)⁽⁴⁾.

El meconio, además de su utilidad e importancia en el diagnóstico de determinadas patologías pediátricas (fibrosis quística, ileo meconial, atresia o estenosis ileal, atresia colónica, enfermedad de Hirschprung o síndrome de meconio espeso...) por su carácter de depósito acumulativo durante el embarazo, puede constituir un instrumento muy importante para investigar la exposición fetal a los neurotóxicos⁽⁵⁾.

En el estudio de cohortes INMA (Infancia y Medio Ambiente, <http://www.infanciaymedioambiente.org>)⁽⁶⁾, nuestros objetivos con meconio:

1. Buscan ampliar la lista de compuestos químicos que pueden ser detectados.

2. Intentan determinar la relación entre la exposición materna (determinada a través de cuestionarios o muestras biológicas de sangre/orina de la madre) y la cantidad de neurotóxicos o sus metabolitos encontrados en meconio.

3. Intentan determinar la asociación entre los niveles de tóxico / metabolitos encontrados en el meconio con el desarrollo posterior de enfermedades neurológicas.

Pocos trabajos se han planteado en la actualidad estos objetivos. En el futuro, los pediatras podrán estudiar el meconio para determinar la naturaleza y extensión de la exposición de un niño a una amplia cantidad de neurotóxicos y predecir el impacto de estas exposiciones en los niños. Hoy ello ya se lleva a cabo con algunas drogas como el tabaco, cocaína u opiodes.

El proceso para desarrollar cualquier biomarcador comienza con la identificación de una sustancia química específica en un medio biológico concreto (Fig. 1)⁽⁷⁾. Hay limitaciones éticas y prácticas para obtener muestras biológicas adecuadas para el análisis de biomarcadores en las poblaciones humanas, especialmente en mujeres embarazadas, fetos y recién nacidos. La recogida y manejo de las muestras debe ser lo menos invasiva posible y en periodos concretos de tiempo. La obtención no debe ser costosa, y el tamaño de la muestra biológica tiene que ser lo suficientemente grande para incrementar la sensibilidad del test.

MECONIO

El meconio está constituido por las primeras deposiciones del recién nacido. Alrededor del 70% de los recién nacidos a término inician la expulsión en las primeras 12 h de vida; el 93% en las primeras 24 h y el 99,8% en el curso de las 48 h de vida⁽⁸⁾. Algunos niños en situaciones de estrés expulsan meconio al líquido amniótico antes de nacer, pero incluso en estos niños la mayoría de meconio permanece en el intestino. Tiene un aspecto verde-negrucoso viscoso, y es muy pegajoso. El meconio está formado por agua, lípidos, proteínas, esteroides y precursores del colesterol, ácidos grasos libres entre otros productos derivados de la deglución del líquido amniótico, células epiteliales, bilis y secreciones intestinales^(9,10,11). Comienza a formarse y a acumularse a partir de la semana 13 de gestación. La defecación fetal de pequeñas cantidades de meconio con carácter fisiológico es común durante el segundo trimestre hasta la 34 semana de gestación^(12,13). Las principales ventajas del meconio como matriz biológica son las siguientes^(14,15): a) material de desecho fácilmente obtenible; b) muestra biológica de tamaño grande; c) acumulación desde el inicio del segundo trimestre; y d) metabólicamente inerte.

TABLA 1. Muestras biológicas apropiadas para medir biomarcadores de exposición prenatal⁽⁴⁾.

	Ventajas	Desventajas
Muestras maternas		
Orina	Muestra grande	Requiere colaboración, posible contaminación
Pelo	Puede indicar periodo de exposición	Requiere cooperación y técnicas analíticas especiales
Sangre	Puede usarse una batería de biomarcadores	Invasiva, dolorosa
Respiración	Fácil de obtener, cantidades grandes	Equipamiento especial, tecnología limitada, requiere cooperación
Saliva	Fácil de obtener	Requiere colaboración, limitado tamaño de la muestra
Transdérmica	Fácil de obtener	Equipamiento especial, tecnología limitada, requiere cooperación
Muestras fetales		
Sangre	Exposiciones recientes a la toma de muestras	Tamaño limitado de la muestra, requiere colaboración, extremadamente invasiva
Vellosidades coriónicas	Medidas de exposiciones muy tempranas	Tamaño limitado de la muestra, requiere colaboración, extremadamente invasiva
Líquido amniótico	A partir de la 18 semana	Tamaño limitado de la muestra, requiere colaboración, extremadamente invasiva
Líquido folicular	Medida de exposición preconcepcional	Tamaño limitado de la muestra, requiere colaboración, extremadamente invasiva
Recién Nacido		
Sangre de cordón	Disponibles tamaño grande de muestra, pueden ser usadas baterías de biomarcadores	Periodo corto y a veces difícil de predecir para tomar la muestra
Placenta	Muestra de gran tamaño y desechable	Periodo corto y a veces difícil de predecir para tomar la muestra
Cordón umbilical	Muestra de gran tamaño y desechable	Periodo corto y a veces difícil de predecir para tomar la muestra
Líquido amniótico	Muestra de gran tamaño y desechable	Difícil de recoger, periodo corto y a veces difícil de predecir para tomar la muestra
Orina	Concentración de metabolitos, muestra de desecho	Difícil de recoger y molesto para el niño
Pelo	Puede indicar periodo de exposición	Puede no estar disponible, puede no ser aceptado por los padres
Respiración	Fácil de obtener	Equipamiento especial, tecnología limitada
Saliva	Fácil de obtener	Tamaño limitado de la muestra
Transdérmica	Fácil de obtener	Equipamiento especial, tecnología limitada
Vernix Caseosa	Fácil de obtener	Tecnología limitada
Meconio	Fácil de obtener, puede indicar periodo de exposición. Muestra de gran tamaño y desechable	No mide exposiciones antes del 2º trimestre

MECONIO COMO TRANSPORTADOR DE SUSTANCIAS QUÍMICAS Y METABOLITOS

Los biomarcadores aparecen en el periodo de tiempo que abarca desde la exposición a la aparición de la enfermedad. Se dividen en tres categorías: biomarcadores de exposición, de efecto, y de susceptibilidad. Los primeros están más próximos a la exposición y los segundos a la enfermedad clínica. A veces, puede existir un fenómeno de

solapamiento. Los biomarcadores de susceptibilidad indican un incremento de la vulnerabilidad en algún punto de la trayectoria entre la exposición y la enfermedad clínica. Estos compuestos se encuentran en las muestras biológicas⁽⁴⁾.

En el meconio se han encontrado muchas sustancias químicas (Tabla 2)⁽¹⁶⁻³¹⁾. Tradicionalmente, los esfuerzos para determinar la exposición fetal se han centrado en el análisis

TABLA 2. Sustancias químicas que se han encontrado en el meconio⁽¹⁶⁻³¹⁾.

Pesticidas	Metales	PCBs	Medicamentos	Drogas
Lindane ⁽¹⁶⁾	Plomo ⁽¹⁸⁾	PCBs ⁽¹⁶⁾	Antihistaminas ⁽²⁰⁾ (Diphenhydramine, terfenadine, hydroxyzine, pormethazine)	Metabolitos del Alcohol (22-26)
Pentachlorophenol ⁽¹⁶⁾	Mercurio ⁽¹⁸⁾	Aroclor ⁽¹⁸⁾	Antidepresivos (sertraline) ⁽²⁰⁾	Cotinina (16, 24, 27,28)
Chlorpyrifos ⁽¹⁶⁾	Cadmio ^(18,19)		Anticonvulsiantes (beclamide) ⁽²¹⁾	Cannabinoides ⁽¹⁶⁾
Malathion ⁽¹⁶⁾			Adrenérgicos (Tyramine) ⁽²⁰⁾	Opiáceos (16,28)
Chlordane ⁽¹⁶⁾			Analgésicos (Meperidine, codeine, dextromethorphan) ⁽²⁰⁾	Cocaína (14, 15,28-31)
DDT ⁽¹⁶⁾			Anestésicos Locales (Ketamine, lidocaine, mepivacaine, procaine, bupivacaine) ⁽²⁰⁾	Anfetamina (20)
Parathion ⁽¹⁶⁾			Aditivos alimentarios (BHT) ⁽²⁰⁾	
Metabolitos de organofosfatos ⁽¹⁷⁾			Expectorantes (guaifenesin) ⁽²⁰⁾	
			Antibacterianos (methenaine) ⁽²⁰⁾	
			Cardiotónicos (heptaminol) ⁽²⁰⁾	
			Aines (aspirin, indomethacin, ibuprofen, naproxen) ⁽²¹⁾	

sis de sangre de cordón u orina de la madre o el neonato. Sin embargo, con frecuencia estas muestras reflejan exposiciones de solo unos días previos al parto (por ejemplo cotinina). La orina neonatal es difícil de recoger y la sangre de cordón solo está disponible en los periodos concretos y precisos del parto, lo que hacen difícil y costosa la infraestructura para su recogida.

Los neurotóxicos y sus metabolitos alcanzan el meconio por varias vías:

1. Difusión a través del transporte sanguíneo.
2. Deglución del líquido amniótico en aquellas sustancias excretadas por la piel, riñón y defecación fetal.
3. Excreción en el tracto intestinal a través de la bilis después de su metabolismo hepático u otras secreciones intestinales. Diversos estudios sugieren que el meconio es metabólicamente inerte; una vez que los tóxicos o metabolitos alcanzan el meconio permanecen "fosilizados" permitiendo el estudio posterior^(14,29).

La recogida de meconio es fácil y constituye una forma de implicar en el estudio a los padres. Se puede recoger acumulativamente durante varios días. A partir de una misma muestra se pueden analizar múltiples sustancias químicas. Los estudios preliminares realizados con muestras recogidas en nuestra maternidad indican que con muy poca cantidad de material biológico, aproximadamente un gramo, se puede obtener resultados de exposición. Estos datos sugieren que este tipo de muestra puede resultar de gran interés para detectar sustancias de exposición prenatal en comparación con otros tipos de muestras⁽³²⁻³⁵⁾.

MECONIO COMO "DOSÍMETRO" DE EXPOSICIÓN O EFECTO

Después de establecer el método de medida del biomarcador en la matriz escogida, el siguiente paso consiste en determinar los niveles del biomarcador en la población seleccionada.

La presencia de drogas ilegales (p. ej., cocaína) en meconio es clínicamente relevante y constituye un indicador fiable de consumo materno^(33,36). Sin embargo, la relevancia clínica del efecto de la mayoría de los neurotóxicos exige mucho más que la simple presencia o ausencia de la sustancia o sus metabolitos. Diversos autores han correlacionado la presencia de sustancias químicas en meconio con efectos a corto, medio y largo plazo. En algunos trabajos la presencia de varias sustancias químicas se asoció con efectos ya observables durante el nacimiento, como por ejemplo menor tamaño para la edad gestacional, menor perímetro craneal y presentación de nalgas⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. Los niveles elevados de cocaína en meconio se asocian con hemorragias cerebrales, tal como está documentado en las ecografías cerebrales⁽³⁷⁾. Asimismo la mayor frecuencia de infecciones respiratorias del tracto inferior está relacionada con altas concentraciones de cotinina en meconio⁽³⁸⁾. Se ha descrito una asociación entre la cantidad de los metabolitos del alcohol y los resultados en la escala de desarrollo infantil de Bayley⁽²⁵⁾.

Por lo tanto, la cantidad de neurotóxicos y/o sus metabolitos en meconio puede ser útil para estimar las dosis de exposición y los efectos derivados de la exposición simultánea.

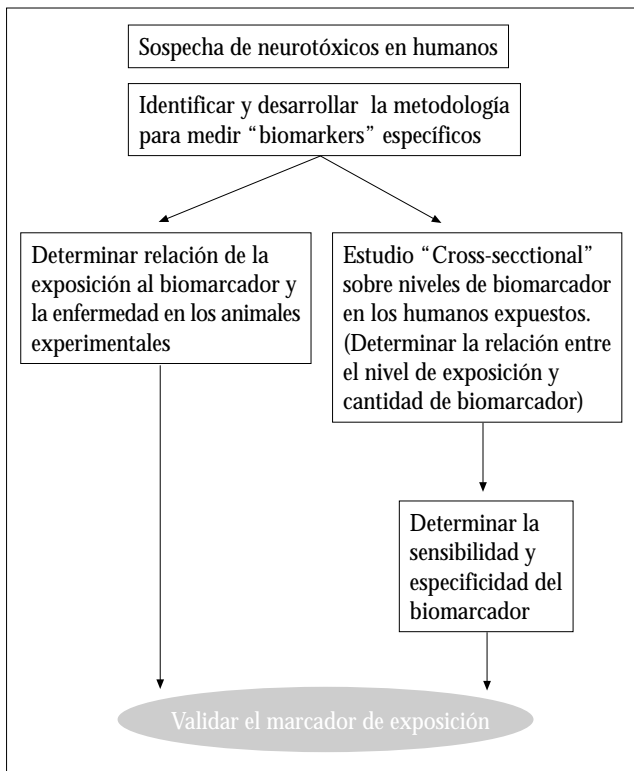


FIGURA 1. Pasos para la validación de biomarcadores⁽⁷⁾.

COMENTARIOS FINALES

El meconio es fácilmente disponible, inerte, y acumula los neurotóxicos y/o sus metabolitos desde la semana 12 de gestación donde quedan “fossilizados” hasta el nacimiento. Con este proyecto se evaluará en la cohorte INMA- Infancia y Medio Ambiente – (<http://www.infanciaymedioambiente.org>) los efectos adversos de exposiciones a bajas dosis y simultáneas a distintos neurotóxicos y validará el uso de meconio como una medida de las exposiciones intrauterinas a múltiples neurotóxicos medioambientales.

El estudio de neurotóxicos en meconio es un objetivo de investigación que esperamos que amplíe las posibilidades actuales de aplicación clínica que por el momento presente están limitadas a algunas drogas de abuso. Para ello, es necesario medir los efectos adversos de exposiciones a dosis bajas y simultáneas a distintos neurotóxicos y validar el uso de meconio como una medida de las exposiciones intrauterinas a múltiples neurotóxicos medioambientales.

Para que el meconio pueda ser considerado como un biomarcador de exposición fetal a neurotóxicos, necesitamos:

1. Desarrollar la metodología necesaria para medir cuantitativamente una amplia variedad de neurotóxicos (metilmercurio, plomo, cadmio, fluor, manganeso, arsénico, pesticidas, PCBs, PBDEs, solventes).

2. Determinar la relación entre la exposición ambiental materna y los niveles de tóxicos contenidos en el meconio.

3. Determinar la relación entre los “efectos neurológicos” encontrados en los niños a lo largo del desarrollo y los niveles de neurotóxicos en meconio, en comparación con otros predictores de “efectos neurológicos” en la infancia.

El análisis de las concentraciones meconiales de una amplia gama de sustancias neurotóxicas ayudará en la práctica pediátrica a una intervención e identificación temprana mostrando las exposiciones que puedan provocar daño y facilitando el desarrollo de medidas preventivas.

Agradecimientos

Los autores quieren expresar su agradecimiento a los miembros de la red de Investigación Colaborativa INMA, y en especial a Amparo Quiles Latorre, Elena Romero Aliaga y Sandra Pérez Aliaga, por su apoyo y colaboración en la realización del trabajo de campo; al equipo de enfermería de la 7^a, 8^a y 9^a de la maternidad del Hospital Materno-Infantil Universitario La Fe y a los recién nacidos y sus felices padres que con su colaboración y entusiasmo hacen posible llevar a término estos estudios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mash EJ, Terdal LG. Assessment of child and family disturbance: a behavioral-system approach. In: Mash EM, Terdal LG, eds. *Assessment of Childhood Disorders*. Third Edition. New York: Guilford Press, 1997. p. 21-2.
2. Mann CC. Behavioral genetics in transition. *Science* 1994; 264: 1686-9.
3. Bouchard TJ. Genes, environment, and personality. *Science* 1994; 264: 1700-1.
4. Subcommittee on Reproductive and Neurodevelopment Toxicology Committee on Biological Markers. *Biologic Markers in Reproductive Toxicology*. Washington, DC: National Academy Press; 1989.
5. Halamek LP. Fetal and neonatal injury as a consequence of maternal substance abuse. En: Stevenson DK, Benitz WE, Sonshine P, eds. *Fetal and Neonatal Brain Injury: mechanisms, management and the risks of practice*. Third Edition. London: Cambridge University Press, 2003. p. 274-302.
6. INMA. Infancia y Medio Ambiente. Red Temática de Investigación Colaborativa. Disponible on-line: <http://www.infanciaymedioambiente.org> (acceso 23 de enero de 2004).
7. Groopman JD, Kensler TW. The light at the end of the tunnel for chemical-specific biomarkers: daylight or headlight? *Carcinogenesis* 1999; 20: 1-11.
8. Weaver LT, Lucas A. Development of bowel habit in preterm infants. *Arch Dis Child* 1993; 68: 317-20.
9. Harries JT. Meconium in health and disease. *Br Med Bull* 1978; 34: 75-8.
10. Terasaka D, Clark DA, Singh BN, Rokahr J. Free fatty acids of human meconium. *Biol Neonate* 1986; 50: 16-20.
11. Kaapa P, Kytola J, Soukka H, Ahotupa M. Human meconium has potent antioxidative properties. *Biol Neonate* 1997; 72: 71-5.
12. Kimble RM, Trudinger B, Cass D. Fetal defaecation: is it a normal physiological process? *J Paediatr Child Health* 1999; 35: 116-9.

13. Ramon y Cajal CL, Martínez RO. Defecation in utero: a physiologic fetal function. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 153-6.
14. Ostrea EM Jr, Romero A, Knapp DK, Ostrea AR, Lucena JE, Utarnachitt RB. Postmortem drug analysis of meconium in early-gestation human fetuses exposed to cocaine: clinical implications. *J Pediatr* 1994; 124: 477-9.
15. Ryan RM, Wagner CL, Schultz JM, Varley J, DiPrea J, Sherer DM, et al. Meconium analysis for improved identification of infants exposed to cocaine in utero. *J Pediatr* 1994; 125: 435-40.
16. Whitehall JS, Ostrea EM, Bolisetty S. Fetal exposure to pollutants in Townsville, Australia, detected in meconium. *Pediatr Res* 2000; 47: 299A. Abstract 1767.
17. Whyatt RM, Barr DB. Measurement of organophosphate metabolites in postpartum meconium as a potential biomarker of prenatal exposure: a validation study. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 417-20.
18. Ostrea EMJ, Tan E, Hernández E, et al. Exposure to environmental pollutants adversely affects fetal outcome. *Pediatr Res* 1998; 43: 224A.
19. Ramirez GB, Cruz CV, Pagulayan O, et al. The Tagum Study I: analysis and clinical correlates of mercury in maternal and cord blood, breast milk, meconium, and infant's hair. *Pediatrics* 2000; 106: 774-81.
20. Ostrea EM, Matias O, Keane C, et al. Spectrum of gestational exposure to illicit drugs and other xenobiotic agents in newborn infants by meconium analysis. *J Pediatr* 1998; 133: 513-5.
21. Alano M, Ngoumgna E, Ostrea EM, Konduri G. Meconium analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and its relationship to persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2001; 107: 519-23.
22. Bearer CF, Jacobson JL, Jacobson SW, Barr D, Croxford J, Molteno CD, et al. Validation of a new biomarker of fetal exposure to alcohol. *J Pediatr* 2003; 143: 463-9.
23. Bearer CF, Lee S, Salvator AE, Minnes S, Swick A, Yamashita T, et al. Ethyl linoleate in meconium: a biomarker for prenatal ethanol exposure. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23: 487-93.
24. Derauf C, Katz AR, Easa D. Agreement between maternal self-reported ethanol intake and tobacco use during pregnancy and meconium assays for fatty acid ethyl esters and cotinine. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 705-9.
25. Bearer CF, Salvator AE, Lee S. FAEE in meconium predicts outcome. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24: 102A. Abstract 572.
26. Mac E, Pacis M, García G, Ostrea EMJ. A marker of fetal exposure to alcohol by meconium analysis. *Pediatr Res* 1994; 35: 238A.
27. Ostrea EMJ, Knapp DK, Romero A, Montes M, Ostrea AR. Meconium analysis to assess fetal exposure to nicotine by active and passive maternal smoking. *J Pediatr* 1994; 124: 471-6.
28. Pichini S, Pacifici R, Pellegrini M, Marchei E, Perez-Alarcon E, Puig C, et al. Development and validation of a liquid chromatography-mass spectrometry assay for the determination of opiates and cocaine in meconium. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2003; 794: 281-92.
29. Callahan CM, Grant TM, Phipps P, Clark G, Novack AH, Streissguth AP, et al. Measurement of gestational cocaine exposure: sensitivity of infant's hair, meconium and urine. *J Pediatr* 1992; 120: 763-8.
30. Browne S, Moore C, Negrusz A, Tebbett I, Covert R, Dusick A. Detection of cocaine, norcocaine, and cocaethylene in the meconium of premature neonates. *J Forensic Sci* 1994; 39: 1515-9.
31. Nair P, Rothblum S, Hebel R. Neonatal outcome in infants with evidence of fetal exposure to opiates, cocaine, and cannabinoids. *Clin Pediatr* 1994; 280-5.
32. Ostrea EM, Brady MJ, Parks PM, Asensio DC, Naluz A. Drug screening of meconium in infants of drug dependent mothers: an alternative to urine screening. *J Pediatr* 1989; 115: 474-7.
33. Ostrea EMJ. Testing of exposure to illicit drugs and other agents in the neonate: a review of laboratory methods and the role of meconium analysis. *Curr Probl Pediatr* 1999; 29: 41-56.
34. Bar-Oz B, Klein J, Karaskov T, Koren G. Comparison of meconium and neonatal hair analysis for detection of gestational exposure to drugs of abuse. *Arch Dis Child* 2003; 88: 98-100.
35. Samperiz S, Millet V, Arditti J, Lacroze V, Masset D, Bourdon H, et al. Value of toxicological research in newborn infants of addicted mothers by the study of several samples (urine, meconium, hair). *Arch Pediatr* 1996; 3: 440-4.
36. Ostrea EMJ, Knapp DK, Tannenbaum L, Ostrea AR, Romero A, Salari V, et al. Estimates of illicit drug use during pregnancy by maternal interview, hair analysis, and meconium analysis. *J Pediatr* 2001; 138: 344-8.
37. Frank DA, McCarten KM, Robson CD, Mirochnick M, Cabral H, Park H, et al. Level of in utero cocaine exposure and neonatal ultrasound findings. *Pediatrics* 1999; 104: 1101-5.
38. Nuesslein TG, Beckers D, Rieger CHL. Cotinine in meconium indicates risk for early respiratory tract infections. *Hum Exp Toxicol* 1999; 18: 283-90.