

TESE DE DOUTORAMENTO

**EXPOSICIÓN INTRAÚTERO A
DROGAS: NUEVOS MÉTODOS DE
DETECCIÓN Y CONSECUENCIAS EN
LA SALUD DEL RECIÉN NACIDO**

Eva González Colmenero

ESCOLA DE DOUTORAMENTO INTERNACIONAL

PROGRAMA DE DOUTORAMENTO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2018



DECLARACIÓN DO AUTOR/A DA TESE

Exposición intraútero a drogas: Nuevos métodos de detección y consecuencias en la salud del recién nacido

Dna. Eva González Colmenero

Presento a miña tese, seguindo o procedemento axeitado ao Regulamento, e declaro que:

- 1) A tese abarca os resultados da elaboración do meu traballo.
- 2) De selo caso, na tese faise referencia ás colaboracións que tivo este traballo.
- 3) A tese é a versión definitiva presentada para a súa defensa e coincide coa versión enviada en formato electrónico.
- 4) Confirmo que a tese non incorre en ningún tipo de plaxio doutros autores nin de traballos presentados por min para a obtención doutros títulos.

En Santiago de Compostela, 17 de Julio de 2018

Asdo. Eva González Colmenero





AUTORIZACIÓN DO DIRECTOR / TITOR DA TESE

Exposición intraútero a drogas: Nuevos métodos de detección y consecuencias en la salud del recién nacido

D. José Ramón Fernández Lorenzo

Dna. Ana Concheiro Guisán

INFORMAN:

Que a presente tese, correspóndese co traballo realizado por D/Dna. Eva González Colmenero, baixo a nosa dirección, e autorizamos a súa presentación, considerando que reúne os requisitos esixidos no Regulamento de Estudos de Doutoramento da USC, e que como directores desta non incorre nas causas de abstención establecidas na Lei 40/2015.

En Santiago de Compostela, 17 de Julio de 2018

Asdo. D. José Ramón Fernández Lorenzo

Asdo. Dna. Ana Concheiro Guisán



AGRADECIMIENTOS

Estar escribiendo estas líneas significa que sí, que he llegado al final. Ha sido largo, difícil y con muchas renunciaciones personales por el camino y conseguirlo habría sido imposible sin la colaboración de muchas personas a las que ahora toca dar las gracias.

Ana Concheiro, gracias. Por todo el tiempo dedicado a esta locura, pero sobre todo, gracias por la confianza y por tus palabras cuando no tenía muy claro si esto merecía la pena.

Jefe, gracias. Por darme la oportunidad de hacerlo posible y por confiar en mí.

Marta Concheiro, gracias. Por la idea original, por el trabajo compartido, por las conversaciones y por el tiempo extra dedicado desde "las Américas".

Ana de Castro, Elena Lendoiro, Manuel López-Rivadulla y personal del Laboratorio de Toxicología de la Universidad de Santiago de Compostela, gracias. Por todo el trabajo de analizar semejante cantidad de muestras. Ana y Elena, gracias por estar siempre dispuestas a responder a mis mil y una dudas.

Marta y Débora, "mis niñas", gracias. Por todos y cada uno de los pelos recogidos y de los botes congelados durante tantos meses, sin vuestra ayuda esto no habría sido posible. Pero sobre todo, gracias por las risas y por todos los momentos que no son esto.

Rosa, Pili y Begoña, supervisoras de partos, maternidad y neonatos, gracias. Por permitir que el personal dedicase un ratito a este trabajo. Bego, gracias por los cafés y por tus abrazos.

Gracias a cada matrona, enfermera y auxiliar de partos, maternidad y neonatos, que dedicó un minuto de su tiempo a recoger muestras.

Ana y personal de archivo, gracias. Por las miles de historias depositadas en aquellos carros.

Residentes de pediatría y adjuntos de la columna de guardias de neonatos, gracias. Por buscar un hueco para ayudar. Nerea y Natalia, gracias.

Marce, Luisa, María y Cris, gracias. Por hacer que venir a trabajar cada mañana no sea un horror después de no haber conseguido dormir una hora seguida. La neonatología es mucho más divertida compartida con vosotros.

Marita, gracias. Por enseñarme la medicina que no está en los libros. Por confiar en mí. Trabajar a tu lado ha sido un honor y conocerte como persona un placer.

Ángel y Cristina, gracias. Cristina, gracias por todas las horas dedicadas a darle sentido a todos estos números y por no poner ni una mala cara cada vez que me daba cuenta de que había metido la pata y había que repetir. Ángel, gracias por no ponerme siempre en el final del post-it.

Papá, mamá, GRACIAS. Sodes o motivo de todo isto. Ser a vosa filla é un orgullo xa que sodes as mellores persoas que coñezo. Oxalá algún día chegue a parecerme un pouco a vós. Gracias por todo o esforzo que fixestes ao longo da vosa vida para darnos sempre o mellor, pero sobre todo, gracias por facer familia. Quérovos.

Neno, nena, GRACIAS. Cada día convosco é unha aventura. Sen vós a vida sería moi aburrida. Perdoade se algunha vez me necesitástedes e non souben estar. Miguel, gracias por esa reflexión final e oxalá entendas pronto que es unha desas persoas que ilumina o mundo só coa súa presenza. Chos, gracias polas risas e por ensinarme que é posible seguir cara adiante aínda que a vida cho poña todo a favor para non facelo. Quérovos.

Miguel, Afri, Carmen, Noe, Pablo, gracias. Por ser y hacer familia. Miguel, Afri y Carmen, veros crecer es maravilloso. Noe, gracias por tus dibujos y por tu tiempo.

Luigi, gracias. Por ensinarme a parte divertida do mundo. Por dedicarnos tempo a dous mocosos cando o que che tocaba era non preocuparte por nada. Descubrir o mundo ao teu carón foi sempre fantástico.

Tito, Cris, gracias. Por ser mis referentes intelectuales. Tito, gracias por tu tiempo y por tus consejos. Cris, gracias por ser mi persona, por compartirlo todo conmigo, haces que el mundo sea diferente.

Nona, Álex, Mario, Miguelín, Marta, gracias. Por tantos momentos.

Evita, gracias. Compartir contigo los "duros" años universitarios lo hizo todo diferente.

Jorjón, gracias. Estés donde estés, ahora soy yo la que te echa de menos.

Pablo, GRACIAS. Por caminar a mi lado. Por hacerte cargo de todo y con ello permitirme que esto haya sido posible. Cada día junto a ti hace que todo tenga sentido. Ser tu amiga era un honor, seguir siéndolo y ser tu mujer, es maravilloso. Te quiero.

Mario, Celia, GRACIAS E PERDÓN. Gracias por completar a nosa vida. Perdón por todo o tempo que vos roubei por isto. Sodes o mellor que fixen. Espero saber ensinarvos a ser felices. Quérovos.

Aos meus pais
Aos meus irmáns
A Mario, a Celia
A Pablo





FINANCIACIÓN

Este estudio ha sido financiado por la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, perteneciente al Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad (Proyecto Q1518001A).

CONFLICTO DE INTERESES

La autora declara que no tiene ningún conflicto de intereses y que la entidad financiadora no ha participado en el diseño, elaboración y análisis de los resultados de este trabajo.





RESUMEN

El consumo de drogas durante la gestación es un problema real, de escala mundial y que causa patologías de diferente índole, tanto en la mujer gestante como en el niño expuesto. Realizar un diagnóstico precoz del problema es fundamental para tomar medidas de intervención con la madre y para prestar una atención adecuada al niño expuesto, con el objeto de minimizar en lo posible el desarrollo de los problemas que se puedan derivar a corto y largo plazo. La práctica actual más habitual en las unidades neonatales es la de realizar el cribado de la exposición prenatal a drogas y tóxicos únicamente en los neonatos con sospecha clínica. Por este motivo, esta exposición está claramente infradiagnosticada y muchos niños expuestos pasan desapercibidos. En los últimos años se han iniciado diferentes líneas de investigación en busca de métodos diagnósticos alternativos a los utilizados en la actualidad (entrevista sobre hábitos de consumo a la gestante y cribado de tóxicos en orina).

Uno de los principales objetivos de este trabajo ha sido cuantificar en diferentes matrices (cabello de la madre, meconio del neonato, placenta y cordón umbilical del binomio materno-fetal) y de una forma objetiva el consumo real de sustancias de abuso entre las gestantes de nuestro medio. Además, se ha analizado la relación del consumo con variables socioeconómicas que permitan definir un perfil de riesgo y se ha estudiado la morbilidad derivada del consumo de tóxicos durante la gestación y el parto. Por último, se han estudiado los efectos durante el período neonatal y también en los tres primeros años de vida del niño, con especial hincapié en el desarrollo somático, neurosensorial y la patología respiratoria.

En este estudio, realizado entre los años 2011 y 2015, han participado un total de 867 mujeres puérperas (y sus respectivos hijos) de los Complejos Hospitalarios Universitarios de Vigo y Santiago. El 33,5% de las muestras biológicas analizadas han dado un resultado positivo para alguna sustancia de abuso (13,61% tabaco; 8,4% alcohol; 6,4% cannabis; 8,3% cocaína; 2% anfetaminas; 5,7% opioides; 0,4% escopolamina y 9,8% fármacos). Un porcentaje muy elevado de los positivos (63,9%) lo fue a más de una sustancia. No se ha podido definir un perfil específico entre las consumidoras que permita identificar una conducta de riesgo. El consumo de sustancias de abuso durante la gestación ha demostrado relacionarse con efectos negativos en la mujer y en el niño en los diferentes momentos en que estos han sido evaluados, tanto a corto como a largo plazo, tales como una mayor tasa de abortos, alteraciones del desarrollo somático en el recién nacido o rasgos neuroconductuales detectados a los 3 años, entre otros.

El pelo de la madre ha resultado ser la matriz más sensible, siendo la que tiene una mayor ventana de detección y la única que nos permite conocer el consumo durante el primer trimestre. El meconio se ha mostrado más sensible que la placenta y el cordón para el diagnóstico de la exposición intraútero a opioides, cocaína y cannabis. Las nuevas matrices, placenta y cordón, no parecen aportar mejoras sustanciales frente a las ya utilizadas.

Palabras clave: droga, neonato, exposición intraútero, meconio, placenta, cordón umbilical.

RESUMO

O consumo de drogas durante a xestación é un problema real, de escala mundial e que causa patoloxías de diferente índole, tanto na muller xestante como no neno exposto. Realizar un diagnóstico precoz do problema é fundamental para tomar medidas de intervención coa nai e para prestar unha atención adecuada ao neno exposto, co obxecto de minimizar no posible o desenvolvemento dos problemas que se poidan derivar a curto e longo prazo. A práctica actual máis habitual nas unidades neonatais é a de realizar o cribado da exposición prenatal a drogas e tóxicos unicamente nos neonatos con sospeita clínica. Por este motivo, esta exposición está claramente infradiagnosticada e moitos nenos expostos pasan desapercibidos. Nos últimos anos iniciáronse diferentes liñas de investigación en busca de métodos diagnósticos alternativos aos utilizados na actualidade (entrevista sobre hábitos de consumo á xestante e cribado de tóxicos en ouriños).

Un dos principais obxectivos deste traballo foi cuantificar en diferentes matrices (cabelo da nai, meconio do neonato, placenta e cordón umbilical do binomio materno-fetal) e dunha forma obxectiva o consumo real de substancias de abuso entre as xestantes do noso medio. Ademais, analizouse a relación do consumo con variables socioeconómicas que permitan definir un perfil de risco e estudouse a morbilidade derivada do consumo de tóxicos durante a xestación e o parto. Por último, estudáronse os efectos durante o período neonatal e tamén nos tres primeiros anos de vida do neno, con especial fincapé no desenvolvemento somático, neurosensorial e a patoloxía respiratoria.

Neste estudo, realizado entre os anos 2011 e 2015, participaron un total de 867 mulleres puérperas (e os seus respectivos fillos) dos Complexos Hospitalarios Universitarios de Vigo e Santiago. O 33,5% das mostras biolóxicas analizadas deron un resultado positivo para algunha substancia de abuso (13,61% tabaco; 8,4% alcol; 6,4% cannabis; 8,3% cocaína; 2% anfetaminas; 5,7% opioides; 0,4% escopolamina e 9,8% fármacos). Unha porcentaxe moi elevada dos positivos (63,9%) foino a máis dunha substancia. Non se puido definir un perfil específico entre as consumidoras que permita identificar unha conduta de risco. O consumo de substancias de abuso durante a xestación demostrou relacionarse con efectos negativos na muller e no neno nos diferentes momentos en que estes foron avaliados, tanto a curto como a longo prazo, tales como unha maior taxa de abortos, alteracións do desenvolvemento somático no recentemente nado ou trazos neuroconductuais detectados aos 3 anos, entre outros.

O pelo da nai resultou ser a matriz máis sensible sendo a que ten unha maior xanela de detección e a única que nos permite coñecer o consumo durante o primeiro trimestre. O meconio mostrouse máis sensible que a placenta e o cordón para o diagnóstico da exposición intraútero a opioides, cocaína e cannabis. As novas matrices, placenta e cordón, non parecen achegar melloras substanciais fronte ás xa utilizadas.

Palabras clave: droga, neonato, exposición intraútero, meconio, placenta, cordón umbilical.

ABSTRACT

Drug use and abuse during pregnancy is a real, worldwide problem with deleterious effects affecting both pregnant women and exposed newborns. An early diagnose of this condition is key to take interventions measures with the mother, and to monitor the degree of exposure of the fetus, in order to minimize the eventual appearance of short and long-term pathologies. The most widespread procedure in neonatal units to date is to screen for prenatal exposure to drugs of abuse and toxic substances only when there is a clinical suspicion. This current situation leads to the infra-diagnose of early fetal drug exposure and many affected children go unnoticed. Several research lines have been developed in the last few years in search of alternative diagnostic methods different to those currently used (interviews to pregnant women and urine drug tests).

One of the main goals of this work was to objectively quantify the actual drug use and abuse by pregnant women of our environment, analyzing different biological matrices (mother's hair, neonate meconium, placenta and umbilical cord of the binomial mother-fetus). This work also intended to investigate any possible relation between drug abuse and socioeconomic factors (which might help to define risk profiles) and to evaluate the morbidity associated to substance abuse during pregnancy and birth. Finally, the effects of drugs in the neonatal period and during the first three years of life have been studied, with a particular focus on the effects on somatic and sensorineural development, and on respiratory pathologies.

This work was developed between 2011 and 2015, and it included 867 pregnant women (and their children) followed at the University Hospitals of Vigo and Santiago. Up to 33.5% of the biological samples analyzed tested positive for at least one substance (13.61% tobacco; 8.4% alcohol; 6.4% cannabis; 8.3% cocaine; 2% amphetamines; 5.7% opioids; 0.4% scopolamine; and 9.8% pharmaceutical drugs). A high percentage of the samples tested positive to more than one substance (63.9%). Although it was not possible to define a profile of drug abusers allowing the identification of specific risk behaviors. A clear relation was observed between the use of drugs during pregnancy and the appearance of negative effects in both the mother and the child. These negative outcomes included higher miscarriage rates, alterations in the somatic development of newborns or behavioral changes at the age of three, among others.

The mother's hair proved to be the most sensitive matrix. It also showed the widest window of detection, being the only one allowing to detection of drug use during the first three months of pregnancy. Meconium showed a higher sensitivity compared to placenta and umbilical cord to diagnose intrauterine exposure to opioids, cocaine and cannabis. The new matrices (placenta and umbilical cord) did not perform significantly better than the ones used to date.

Keywords: drugs, neonate, intrauterine exposure, meconium, placenta, umbilical cord.



ABREVIATURAS

6-AM: 6-acetil-morfina.
A: Anfetamina.
ACN: Acetonitrilo.
ADN: Ácido desoxirribonucleico.
APP: Amenaza de parto prematuro.
BE: Benzoilecgonina.
BE-OH: Hidroxi-benzoilecgonina.
CBD: Cannabidiol.
CBN: Cannabinol.
CI: Coeficiente intelectual.
diOHTHC: 8- β -11-di-hidroxi-tetrahidrocannabinol.
DSM: Manual diagnóstico y estadístico de los Trastornos Mentales.
EDADES: Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España.
EDDP: 2-etilideno-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina.
EEG: Electroencefalograma.
EEUU: Estados Unidos.
EG: Edad gestacional.
EMCDDA: *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Adiction*.
EME: Ecgoninametiléster
EOXI: Estructura organizada de gestión integrada.
EtG: Etilglucurónido.
FAEEs: Ácidos grasos etil-éster.
HTA: Hipertensión arterial.
IMC: Índice de masa corporal.
IVE: Interrupción voluntaria del embarazo.
LC-MS/MS: Cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas en tándem.
LOD: Límite de detección.
LOQ: Límite de cuantificación.
LSD: Dietilamina del ácido lisérgico.
M-3-G: Morfina-3-glucurónido.
M-6-G: Morfina-6-glucurónido.
MA: Metanfetamina.
M-CHAT: Modified check list for autism in toddlers.
MDA: Metilendioxianfetamina.
MDMA: Metilendioximetanfetamina .
MHPCD: The Maternal Health Practices an Child Development Study.
MRM: Multiple reaction monitoring.
OEDA: Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones.
OH-THC: 11-hidroxi-tetrahidrocannabinol

OMS: Organización Mundial de la Salud.
OPPS: Ottawa Prenatal Prospective Study.
PC: Perímetro craneal.
Pc: Percentil.
PRN: Peso recién nacido.
pSAF: Síndrome alcohol fetal parcial.
RCIU: Retraso de crecimiento intrauterino.
RCP: Reanimación cardiopulmonar.
SAF: Síndrome alcohólico fetal.
SAN: Síndrome de abstinencia neonatal.
SICRI: Sistema de información sobre conductas de riesgo.
SNC: Sistema nervioso central.
SNPs: Polimorfismos de un solo nucleótido.
SoHT: Society of Hair Testing.
SPE: Extracción en fase sólida.
TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad.
TEA: Trastorno del espectro autista.
TEAF: Trastornos del espectro alcohólico fetal .
THC: δ -9-tetrahidrocannabinol.
THCCOOH: 11-nor-9-carboxi-tetrahidrocannabinol.
THCCOOH-Gluc: Glucurónido de 11-nor-9-carboxitetrahidrocannabinol.
VHB: Virus de la hepatitis B.
VHC: Virus de la hepatitis C.
VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

ÍNDICE

1. Introducción.....	3
1.1. Epidemiología	6
1.2. Efectos del consumo/exposición a sustancias de abuso durante la gestación	9
1.2.1. Efectos sobre la mujer gestante	9
1.2.2. Efectos sobre el niño en sus diferentes etapas de desarrollo	10
1.2.2.1. Efectos a corto plazo. Periodo neonatal	11
1.2.2.2. Efectos a medio/largo plazo	12
1.3. Síndrome de abstinencia neonatal	15
1.4. Efectos de drogas específicas	19
1.4.1. Nicotina	19
1.4.2. Alcohol	24
1.4.3. Cannabis	29
1.4.4. Cocaína	32
1.4.5. Metanfetamina.....	34
1.4.6. Opioides.....	35
1.4.7. Fármacos	37
1.5. Diagnóstico del consumo de sustancias de abuso durante la gestación	41
1.5.1. Matrices biológicas.....	43
2. Justificación y objetivos	49
2.1. Justificación.....	49
2.2. Objetivos	50
3. Material y métodos.....	53
3.1. Diseño del estudio	53
3.2. Ámbito del estudio	53
3.3. Población de referencia y población de estudio	53
3.4. Periodo de inclusión	53
3.5. Criterios de inclusión y de exclusión	54
3.6. Tamaño muestral	55
3.7. Recogida y almacenaje de las muestras. Consentimiento informado.....	55
3.8. Encuesta sobre hábitos de consumo	56
3.9. Datos clínicos. Revisión de las historias clínicas	57
3.10. Análisis de las muestras	58
3.10.1. Pelo: Sustancias determinadas y método de análisis.....	58
3.10.2. Meconio: Sustancias determinadas y método de análisis.....	60
3.10.2.1. Análisis de drogas básicas.....	61
3.10.2.2. Análisis de cannabis	62
3.10.2.3. Análisis de alcohol	63

3.10.3. Placenta y cordón umbilical: Sustancias determinadas y método de análisis ..	64
3.11. Definición de resultado positivo.....	67
3.12. Subestudio 1. Estudio de casos-controles anidado	69
3.13. Subestudio 2. Cohorte de seguimiento a los 3 años	69
3.14. Registro y gestión de los datos	71
3.15. Interpretación de los resultados. Análisis estadístico	71
3.16. Aspectos éticos y legales	74
4. Resultados	77
4.1. Descripción de la población y de las muestras incluídas	77
4.2. Objetivo 1. Consumo real de sustancias de abuso entre las mujeres gestantes de nuestro medio	79
4.2.1. Epidemiología	79
4.2.2. Encuesta de hábitos de consumo	80
4.2.3. Determinación analítica	82
4.3. Objetivo 2. Determinación de los diferentes grupos de sustancias de abuso en las diferentes matrices biológicas analizadas. Comparación de las matrices meconio, placenta y cordón umbilical para el diagnóstico de exposición intraútero a sustancias de abuso	86
4.3.1. Determinación de sustancias de abuso en las diferentes matrices analizadas ...	86
4.3.2. Comparación de las matrices meconio, placenta y cordón umbilical	92
4.4. Objetivo 3. Repercusión del estado socioeconómico sobre el consumo de sustancias de abuso. Influencia del conocimiento del estado de gestación sobre los hábitos de consumo. Grado de correlación entre la encuesta de consumo durante la gestación y los análisis biológicos.....	94
4.4.1. Repercusión del estado socioeconómico sobre el consumo de sustancia.....	94
4.4.2. Influencia del conocimiento del embarazo sobre los hábitos de consumo.....	98
4.4.3. Correlación testimonio de consumo durante la gestación y análisis	103
4.5. Objetivo 4. Efectos de la exposición intraútero a las diferentes sustancias de abuso analizadas sobre la gestación, el parto, el periodo neonatal y los dos primeros años de vida del niño	105
4.5.1. Efecto del consumo de sustancias de abuso sobre la gestación	106
4.5.2. Efecto de la exposición intraútero sobre el periodo perinatal	113
4.5.3. Efecto de la exposición intraútero sobre el niño en sus dos primeros años de vida.....	119
4.5.3.1. Periodo neonatal	119
4.5.3.2. Periodo lactante	138
4.6. Objetivo 5. Efecto de la exposición intraútero a sustancias de abuso sobre el neurodesarrollo temprano.....	165
4.6.1. Influencia sobre la aparición de rasgos precoces de TDAH.....	167
4.6.2. Influencia sobre la aparición de rasgos precoces de TEA	168
4.6.3. Influencia sobre el desarrollo psicomotor	170

4.7. Objetivo 6. Efecto de la exposición prenatal a tabaco y/o cannabis sobre el desarrollo de patología respiratoria hasta los tres años de vida	171
4.7.1. Sibilancias	173
4.7.2. Infección de vías respiratorias	174
5. Discusión.....	181
5.1. Diseño del estudio, matrices biológicas y método de análisis utilizado.....	181
5.1.1. Diseño del estudio	181
5.1.2. Matrices biológicas.....	182
5.1.3. Método de análisis	182
5.2. Limitaciones y fortalezas del estudio	182
5.3. Diagnóstico del consumo de sustancias de abuso durante la gestación	184
5.4. Epidemiología	186
5.5. Efectos de la exposición a sustancias de abuso durante la gestación.....	191
5.5.1. Efectos del consumo sobre la mujer.....	191
5.5.2. Efectos de la exposición intraútero a sustancias de abuso sobre el periodo perinatal.....	193
5.5.3. Efectos de la exposición intraútero a sustancias de abuso sobre el periodo neonatal	196
5.5.4. Efectos de la exposición intraútero a sustancias de abuso durante los dos primeros años de vida.....	201
5.5.5. Efecto de la exposición intraútero a sustancias de abuso sobre el neurodesarrollo temprano.....	202
5.5.6. Efecto de la exposición intraútero a tabaco y/o cannabis sobre el desarrollo de patología respiratoria hasta los tres años de edad del niño	205
5.6. Efectos específicos asociados a cada tóxico.....	207
5.6.1. Nicotina	207
5.6.2. Alcohol	210
5.6.3. Cannabis	213
5.6.4. Cocaína.....	214
5.6.5. Anfetaminas.....	216
5.6.6. Opioides (heroína y metadona)	217
5.6.7. Fármacos	218
5.7. Futuro	220
5.8. Reflexión	221
6. Conclusiones.....	225
7. Propuestas	229
8. Bibliografía.....	233
9. Anexos.....	259





1

Introducción



1 Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define droga como “toda sustancia que, introducida en el organismo por cualquier vía de administración, produce una alteración de algún modo, del natural funcionamiento del sistema nervioso central (SNC) del individuo y es, además, susceptible de crear dependencia, ya sea psicológica, física o ambas”.

El consumo de drogas por el hombre es un hecho tan antiguo como la propia humanidad. Hace varios siglos se pensaba que el consumo de opioides durante la gestación no afectaba al feto, hasta que, en 1875 se publica el primer caso de "morfinismo congénito", o lo que es lo mismo, el primer caso de síndrome de abstinencia neonatal (SAN) [1, 2]. Tras éste se publicaron varios casos similares, lo que puso en evidencia que el consumo de sustancias de abuso durante la gestación sí puede tener efectos sobre el feto. En aquel momento, la mayoría de estos neonatos morían y no había ningún tratamiento específico que se les pudiera ofrecer [1]. En 1903 se comunica el primer caso de supervivencia a un SAN en un neonato, tras recibir tratamiento con cloruro mórfico, y es a partir de entonces cuando se empieza a prestar atención a esta entidad, tanto por parte de obstetras como de pediatras [1, 3]. En 1975, Loretta Finnegan publicó una escala para la valoración del SAN [2, 4] y posteriormente, se han ido publicando modificaciones de la misma, adaptándola según sucesivas investigaciones [2, 5].

Existen diferentes criterios de clasificación de las drogas. Se pueden agrupar según su origen, los efectos que producen, la intensidad de la adicción que provocan, el tipo de dependencia, su condición legal, etc. En función de su origen, existen drogas naturales, semisintéticas y sintéticas. En relación a sus efectos sobre el SNC, se clasifican en drogas estimulantes, que causan conductas de hiperactividad, locuacidad, aceleración a nivel físico y psíquico, etc.; drogas depresoras, que producen aletargamiento, lentitud de movimientos, alteración de funciones cognitivas, somnolencia, nistagmus, depresión respiratoria, etc.; y drogas alucinógenas, que causan distorsión de la realidad y alucinaciones acompañadas de cambios emocionales intensos y variados, así como alteraciones de la personalidad. Si se tiene en cuenta el aspecto jurídico, se pueden clasificar en legales e ilegales, si bien, esta clasificación va a depender de factores culturales, económicos e incluso políticos. En la Tabla 1, se resume la clasificación de las diferentes drogas atendiendo a estos aspectos.

El consumo de sustancias de abuso (legales o ilegales) es uno de los grandes problemas de nuestra época por las graves repercusiones que lleva asociado en diferentes ámbitos: social, sanitario, económico y legal. Afecta tanto al individuo y su familia como a toda la sociedad,

directa o indirectamente, suponiendo una elevada fuente de gasto económico para el sistema sanitario.

Tabla 1. Clasificación de los diferentes tipos de drogas

a) Según su origen		
NATURALES	SEMISINTÉTICAS	SINTÉTICAS
Opio Cannabis Cocaína Tabaco Café	Heroína Buprenorfina	Metadona Barbitúricos Metanfetamina (MA) Metilendioxfanfetamina (MDA) Metilendioximetanfetamina (MDMA) Éxtasis
b) Según sus efectos sobre el SNC		
ESTIMULANTES	DEPRESORAS	ALUCINÓGENAS
Té Café Anfetaminas Cocaína	Alcohol Tranquilizantes Hipnóticos Sedantes Morfina Codeína Heroína	Dietilamina del ácido lisérgico (LSD) Marihuana Mescalina
c) Según su condición jurídica		
LEGALES	ILEGALES	
Café Té Mate Chocolate Tabaco Alcohol	Cannabis Cocaína Heroína LSD Éxtasis Anfetaminas	

En ocasiones, los problemas creados por la dependencia a las drogas cobran una dimensión aún más dramática al afectar a personas especialmente vulnerables. El embarazo es una de esas situaciones en las que además del daño a la propia mujer, se suma el daño que se va a producir sobre el feto. Muchas mujeres consumen drogas durante su embarazo sin tener en cuenta los efectos adversos que estas sustancias pueden ocasionar sobre el desarrollo de sus hijos.

El consumo de drogas por parte de las mujeres embarazadas es una situación relativamente frecuente y tiene una prevalencia mayor de la que se podría esperar. Este problema es muy preocupante debido a la importante morbi-mortalidad que genera, tanto en el período pre/perinatal, como en el neonatal y en el posterior desarrollo del niño a lo largo de toda su infancia. El período prenatal es el momento de mayor vulnerabilidad biológica y cualquier situación que altere el correcto desarrollo de este proceso, repercutirá en el futuro

del niño. No sorprende el gran efecto deletéreo que las drogas tienen sobre el feto, si tenemos en cuenta que está siendo sometido a concentraciones de sustancias que, ajustadas a su peso, son muy superiores de las que estarían pensadas para un adulto.

Muchos de los embarazos de mujeres consumidoras de sustancias de abuso no son planificados y, por tanto, al desconocer su estado gestante, las mujeres abusan de sustancias en los estadios iniciales, que son momentos críticos del desarrollo embrionario y fetal. Todas las sustancias psicoactivas cruzan libremente la barrera placentaria y tienen una vida media más larga en el feto que en la madre, debido a que las vías metabólicas fetales no han madurado completamente. Los efectos teratogénicos tienen su máxima incidencia en el primer trimestre, pero otros efectos (desarrollo somatométrico, problemas respiratorios, neurológicos,...) pueden no hacerse evidentes hasta pasados varios años, incluso en niños que no presentan problemas al nacimiento.

En los últimos años se ha incrementado la dificultad en la identificación de las situaciones de riesgo debido a la modificación de los hábitos en el consumo de drogas y al cambio del perfil de la mujer consumidora. Esta situación supone un importante hándicap para identificar a los niños sometidos a este maltrato prenatal y, por tanto, dificulta o directamente impide (porque no se diagnostica) la toma de medidas oportunas para vigilar el correcto desarrollo de los niños expuestos intraútero a sustancias de abuso.

Actualmente disponemos de conocimientos muy limitados sobre los efectos producidos por las diferentes drogas, así como sobre su prevalencia real de consumo en las distintas poblaciones. El efecto sobre la exposición prenatal a nicotina se empezó a estudiar en 1960, los efectos del alcohol y los opiáceos en 1970 y los efectos de gran variedad de otras drogas ilegales, a partir de 1980 [6].

La investigación en este campo es muy compleja por los múltiples factores que influyen en el desarrollo de una gestación. Saber exactamente cuáles son los daños que producen las diferentes drogas sobre el feto es prácticamente imposible en este momento por el elevado número de factores de confusión al que nos enfrentamos [7-10]. Además, está pendiente definir métodos claros que nos permitan diferenciar el uso del abuso de sustancias.

Son muchos los profesionales e instituciones que han dedicado y dedican tiempo y esfuerzo al conocimiento de este problema y a buscar propuestas para la erradicación del mismo desde diferentes áreas de conocimiento e intervención, poniendo cada vez más atención en el área de la prevención. Para que esto pueda tener éxito es necesaria la realización de trabajos que expongan las dimensiones reales del consumo para poder empezar a articular intervenciones necesariamente eficaces.

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

Estimar la prevalencia real del consumo de sustancias de abuso es difícil. Diferentes agencias elaboran informes periódicos sobre el consumo de drogas en la población general, tanto a nivel mundial como en distintas subpoblaciones y en diferentes periodos de tiempo. La *United Nation Office on Drugs and Crime* (UNODC) determina en su "Informe mundial sobre las drogas" de 2014, que el uso de drogas ilícitas parece haberse estabilizado en los últimos años en los países desarrollados, aunque continúa en aumento en los países en desarrollo. Se estima que unos 243 millones de personas del total de la población mundial adulta, entre 15 y 64 años, han consumido drogas ilegales al menos una vez en el último año [12].

El *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* (EMCDDA), en su "Informe anual europeo" de 2015, objetiva que la droga ilegal más consumida en todos los grupos de edad es el cannabis (75,1 millones), siendo más bajas las estimaciones referentes a la cocaína (14,9 millones), las anfetaminas (11,7 millones), el MDMA (11,5 millones) y la heroína (1,3 millones de consumidores problemáticos). Estos datos se refieren a la población europea global, pero no aportan información sobre la prevalencia de consumo entre las mujeres embarazadas [13]. También recogen datos sobre las novedades en las pautas de consumo actuales y hacen referencia a que cada vez resulta más difícil definir la frontera entre las "viejas" y las "nuevas" drogas, puesto que estas últimas imitan, cada vez más, distintos tipos de sustancias ya conocidas y establecidas. Por ejemplo, preocupa la posibilidad de innovación en la oferta de heroína, ya que podría existir un resurgimiento de esta droga, cuando en los últimos años se han observado los niveles más bajos notificados.

La exposición intraútero a drogas de abuso es un problema reconocido y que preocupa en todos los países del mundo [14]. Los datos de los que se dispone son muy variables de unos lugares a otros y el porqué de esta variabilidad depende a su vez de muchos factores. Por ejemplo, la prevalencia que se obtiene en los diferentes trabajos depende de si se estima a partir de la historia clínica o del análisis de muestras biológicas, al igual que depende de qué muestra se utilice para determinar el consumo (pelo, orina, meconio), de si se realiza el análisis como *screening* o para confirmar un dato obtenido en la historia, etc. Finalmente, la prevalencia de consumo debe interpretarse teniendo en cuenta que el uso de las diferentes drogas aumenta y disminuye con el tiempo, en función del cambio de popularidad de cada sustancia [6]. Así, se objetiva que en las dos últimas décadas existe una tendencia a la disminución en el consumo de heroína en los países desarrollados, pero empieza a ser un problema creciente y alarmante en países en vías de desarrollo [15].

Existen pocos estudios de gran magnitud que estimen la prevalencia de consumo entre las mujeres embarazadas. En 2013 se publica en Estados Unidos (EEUU), por parte del *United State Department of Health and Human Services*, la "National survey on drug use and health", donde se informa de un 5,4% de consumo de drogas ilegales en las mujeres embarazadas entre los 15-44 años, siendo del 11,4% entre las mujeres no embarazadas en ese mismo rango de edad [16]. En las Tablas 2 y 3 se refleja el porcentaje de consumo entre mujeres con edades

comprendidas entre los 15 y los 44 años en función de si están o no embarazadas y el de consumo de sustancias de abuso por trimestre de gestación. En el mismo informe se refleja el descenso significativo del consumo de tabaco entre las mujeres no embarazadas (30,7 a 24%), al comparar el período de 2002-2003 con el del 2013, no siendo tan significativo entre las mujeres embarazadas (18 a 15,4%) [16].

Tabla 2. Consumo de sustancias en EEUU, en 2013, en mujeres entre 15 y 44 años de edad [16]

15-44 años	EMBARAZADA (%)	NO EMBARAZADA (%)
Drogas ilegales	5,4	11,4
Alcohol	9,4 (Grave: 0,4)	55,4 (Grave: 5,3%)
Tabaco	15,4	24

Tabla 3. Consumo de sustancias de abuso en EEUU, en 2013, según el trimestre de gestación [16]

EMBARAZADA	1º TRIMESTRE (%)	2º TRIMESTRE (%)	3º TRIMESTRE (%)
Drogas ilegales	9	4,8	2,4
Alcohol	19	5	4,4
Tabaco	19,9	13,4	12,8

En Sudáfrica, Petersen Williams *et al.* [17], realizaron en 2010-2011 una encuesta de consumo y obtuvieron un 36,9% de confesión de consumo de alcohol durante la gestación y un 3,6% de drogas ilegales. Tras realizar un análisis de orina a 684 gestantes, objetivaron una positividad para el alcohol de tan solo el 19,6% de los casos (por debajo del porcentaje de confesión de consumo) y un 8,8% de las muestras fueron positivas al menos a una sustancia de abuso, porcentaje que supera en más del doble al de confesión de consumo.

En el sur de Londres, en 1999, Sherwood *et al.* [18], realizaron un *screening* de drogas de abuso (análisis de orina) a 807 embarazadas y encontraron que aproximadamente el 16% de su población consumía drogas ilegales (117 positivos para cannabinoides, 11 para opiáceos, 4 benzodiacepinas, 3 cocaína, 1 anfetaminas, 1 metadona), y que el 34,3% de estas gestantes eran fumadoras activas.

En España no existen estudios de gran magnitud en este supuesto. Se conocen datos de consumo en la población general y existen estudios parciales realizados en determinadas poblaciones. El *Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones* (OEDA) realiza una encuesta cada 2 años, denominada "Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España" (EDADES), a más de 20.000 personas residentes en España, hombres y mujeres, con edades entre los 15 y los 64 años, para elaborar un informe periódico sobre el consumo de drogas. Según los datos de 2015, la prevalencia de consumo de drogas, en los últimos 12 meses, de las mujeres españolas entre 15-24, 25-34 y 35-44 años de edad, fue del 76,1, 73,4 y 72,6% para el alcohol; 14,2, 8,7, 4,6% para el cannabis; 1,6, 1,3 y 1% para la cocaína y el 22,4, 29,4 y 29,2% de las

encuestadas en esos grupos de edad referían consumo diario de tabaco en los últimos 30 días [19].

Tabla 4. Evolución del consumo de sustancias de abuso desde el año 2011, en mujeres entre 15 y 44 años de edad según el OEDA (consumo en los 12 meses anteriores a la encuesta) [19-21]

	15-24 años (%)			25-34 años (%)			35-44 años (%)		
	2011	2013	2015	2011	2013	2015	2011	2013	2015
Tabaco*	24,8	25,6	22,4	31	30,3	29,4	25,6	28,9	29,2
Alcohol	75	79,4	76,1	72,8	75,9	73,4	71,6	73,5	72,6
Cannabis	13,5	14,5	14,2	8,5	7,3	8,7	-	3,9	4,6
Cocaína	1,9	2,2	1,6	1,3	1,3	1,3	0,9	1,3	1
Anfetaminas	1	1,2	0,8	0,4	0,7	0,5	0,1	0,2	0,2
Opioides	PR**	PR	PR	PR	PR	PR	PR	PR	PR

*Para el tabaco se muestra la prevalencia de consumo en los últimos 30 días.

**PR: Prevalencia residual

En Galicia, en los años 2015 y 2016, se realizó una entrevista sobre diferentes conductas, entre las que se incluía el consumo de sustancias de abuso, a más de 6000 mujeres que habían dado a luz durante ese periodo. El 11,9% de las mujeres participantes declararon fumar durante la gestación, el 0,7% consumir cannabis, el 2,7% haber ingerido algún tipo de bebida alcohólica y el 1,3% tomar antidepresivos [22].

García Algar *et al.* [23], en el Hospital del Mar en Barcelona, realizaron un estudio entre octubre de 2002 y febrero de 2004, que formaba parte del "Proyecto Meconio" y que incluyó a 1.209 diadas madre/recién nacido. Demostraron una positividad para drogas de abuso en meconio del 10,9% del total, con una prevalencia específica de exposición fetal a heroína, cocaína y cannabis del 4,7, 2,6 y 5,3%, respectivamente. Estos datos contrastaban con los obtenidos a través del cuestionario estructurado realizado en la misma población que solo detectó consumos para las mismas drogas del 0,3, 1,2 y 1,5%.

En 2005, el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), en su revisión retrospectiva de la historia de 31.056 mujeres, entre 1995 y 2002, publicó una prevalencia global de consumo de tabaco en torno al 30%, mayor entre las madres más jóvenes (> 10 cigarrillos/día), dato estimado desde las entrevistas realizadas a las madres. Este grupo de trabajo también concluyó que las embarazadas consumidoras de drogas tienen el doble de riesgo que las no consumidoras de que su descendencia tenga algún tipo de defecto congénito [24].

En 2007, en el Hospital La Candelaria (Santa Cruz de Tenerife), Joya *et al.* [25], analizaron 347 muestras de cabello materno en el momento del nacimiento del recién nacido, y obtuvieron una prevalencia de consumo de cocaína del 2,6%.

En el Hospital de Can Misses de Ibiza, en 2010, se analizaron 3 cm de cabello materno (último trimestre de gestación) y meconio del neonato. Se encontraron 17 casos positivos (15,9%) entre los 107 analizados (11 positivos para cannabis, 7 para cocaína y 1 para MDMA). En la entrevista realizada a la madre, sólo 2 mujeres habían reconocido consumir drogas durante la gestación [26].

En 2011, tratando de estimar la magnitud de este problema en nuestra área sanitaria (Vigo), realizamos un estudio en el que se analizaban muestras de cabello de la madre y muestras de meconio del recién nacido. De un total de 209 muestras analizadas se obtuvo un 15,4% de positividad a drogas de abuso con una prevalencia específica de 12,4, 3,8, 1, 0,5 y 1% a cocaína, cannabis, opiáceos, anfetaminas y ketamina respectivamente. Asimismo, se objetivó que un 22,5% de los análisis fueron positivos para fármacos, incluida la metadona, siendo las benzodiazepinas las más frecuentes con un 11%. El alcohol pudo analizarse en 51 casos y se encontraron 2 muestras positivas [27].

1.2 EFECTOS DEL CONSUMO DE SUSTANCIAS DE ABUSO DURANTE LA GESTACIÓN

El consumo de sustancias de abuso durante la gestación afecta, por un lado, a la mujer, tanto durante su embarazo como antes y después de que éste finalice y, por otro lado, al niño en sus diferentes etapas de desarrollo [28, 29]. Las consecuencias del consumo de drogas durante el período de gestación no van a depender sólo de la sustancia consumida, sino también del momento del consumo y de otros factores relacionados con los cambios en la biodisponibilidad y fármaco-cinética de las drogas, debidos a los cambios fisiológicos que ocurren durante el embarazo. La mayoría de los fármacos y drogas de abuso van a ser capaces de atravesar la barrera placentaria por su bajo peso molecular y van a actuar como sustancias teratogénicas, van a afectar al aporte de oxígeno y nutrientes, y/o van a causar dependencia en el feto [30]. Además, la placenta e hígado fetal pueden generar metabolitos más activos que la propia droga de abuso [30, 31].

El período de la gestación en el cual ocurre la exposición es determinante para el efecto tóxico que tendrán las diferentes sustancias. El primer trimestre (período embrionario) constituye una ventana crítica de vulnerabilidad para la aparición de malformaciones congénitas. Se debe tener en cuenta que el concepto actual de agente teratógeno no se limita a la capacidad de inducir malformaciones morfológicas o estructurales de un órgano en desarrollo, sino también a la de producir alteraciones bioquímicas o funcionales [6]. El período de máximo crecimiento tiene lugar durante el tercer trimestre y cualquier alteración en este momento generará una restricción de crecimiento intrauterino [32].

1.2.1 Efectos sobre la mujer gestante

- Se ha descrito una elevada tasa de abortos con respecto a la población general, espontáneos como consecuencia del propio consumo (fundamentalmente consumo de

cocaína), o interrupciones voluntarias del embarazo (IVE). Falcon *et al.* [33], en Murcia, entre los años 2007-2009, analizaron el suero y el cabello de las mujeres que solicitaban una IVE, y constataron un 30% de casos positivos a drogas de abuso: 20,4% cannabis, 14,1% cocaína y 4,2% opiáceos. El 5,6% eran policonsumidoras.

- También se ha documentado un aumento del número de desprendimientos de placenta, de rotura prematura de membranas y de partos prematuros [7, 34].
- En el caso de consumo de cocaína y/o de drogas con efectos similares, tenemos mayor incidencia de hipertensión arterial (HTA), vasoconstricción, trombosis venosa profunda, taquicardia en la gestante y en el feto, con una mayor disfunción placentaria [32].
- En general, se observa una mayor frecuencia de enfermedades infecto-contagiosas [34-36]. Según el OEDA, una proporción muy alta de los usuarios de drogas por vía intravenosa, entre la población general, están infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (20-30%), por el virus de la hepatitis B (VHB) (20-35%), y/o por el virus de la hepatitis C (VHC) (65-90%) [37].
- Por último, hay que destacar una notable incidencia de problemas psico-sociales [35], así como una mayor prevalencia de malos tratos y rechazo social.

1.2.2 Efectos sobre el niño en sus diferentes etapas de desarrollo

El consumo de sustancias por parte de la mujer embarazada puede ocasionar numerosas alteraciones en las diferentes etapas de desarrollo del niño: embrión, feto, peri y neonatal, lactante, pre y escolar [38] y podemos hablar por tanto de efectos deletéreos a corto y/o a largo plazo [32, 39, 40]. El 75% de los niños expuestos presentará algún tipo de complicación médica, frente al 27% de los no expuestos y según algunas series, el 17% de los expuestos serán prematuros, frente al 6% de los no expuestos [34].

Durante la vida prenatal las drogas pueden afectar al embrión/feto de múltiples maneras. En la gestación temprana, durante el estado embrionario, las drogas tienen un potente efecto teratogénico pudiendo producir diferentes malformaciones, y durante el período fetal, cuando las estructuras mayores ya están formadas, tienen otros efectos como son la alteración del patrón de crecimiento, del fenómeno de maduración con alteraciones en los neurotransmisores y sus receptores y la alteración de la organización cerebral [6, 7, 41, 42]. Aunque el espectro completo del daño físico que producen las drogas en el feto en desarrollo no está documentado, sí se puede afirmar que el efecto más crítico y el más estudiado es el daño en el desarrollo cerebral y que los dos tipos de daño que pueden producir van a depender del momento en el que se produzca la agresión, de manera que si ocurre en las primeras 20 semanas de gestación, el daño se efectuará sobre la citogénesis y la migración celular y si se produce en la segunda mitad de la gestación, el daño ocurrirá sobre el crecimiento y la diferenciación cerebral [32].

Al efecto directo de las sustancias de abuso hay que añadir una serie de variables que pueden concurrir en estas situaciones, como son el pobre estado nutricional de la madre, situaciones de pobreza, alteraciones psicopatológicas maternas y situaciones de estrés a las que pueden estar sometidas, etc. Estas situaciones pueden derivar en un menor tiempo dedicado al cuidado de los hijos, en una estimulación inadecuada, en manifestar hostilidad e insensibilidad hacia sus hijos, dificultando la interacción madre-hijo [43, 44]. Todos estos factores van a contribuir en la modulación del neurodesarrollo de los niños [7, 43].

1.2.2.1 Efectos a corto plazo. Periodo neonatal

- **Malformaciones congénitas** [6, 46]. La exposición prenatal a nicotina se ha asociado con la aparición de fisuras palatinas [6, 47, 48], aunque los datos son poco consistentes. Sí hay mucha literatura que documenta el efecto teratogénico del alcohol, que produce el conocido como síndrome alcohólico fetal (SAF), descrito por primera vez en 1973 y que comprende un amplio espectro de alteraciones, desde cardiopatías hasta retraso mental [6, 28, 49]. Este apartado se comentará con detalle más adelante, en el apartado 1.4.2. La aparición de malformaciones en relación con la exposición a otras drogas no está bien documentada [6].
- **Prematuridad.** La exposición prenatal a cocaína y opiáceos es la combinación con mayor riesgo para desencadenar un parto prematuro [49-52].
- Al momento del nacimiento, **depresión neonatal precoz**, siendo en ocasiones necesarias medidas de reanimación cardiopulmonar (RCP) neonatal. Esto es más frecuente como consecuencia del consumo de drogas depresoras del SNC, como los opiáceos [53, 54].
- **Retraso de crecimiento intrauterino (RCIU)** [6, 46, 55]. La asociación entre la exposición fetal al tabaco y el bajo peso al nacer se conoce hace más de 50 años [6, 49], así como su relación directa con el número de cigarrillos consumidos por la madre [6]. El RCIU es uno de los marcadores de la exposición prenatal a alcohol [49, 56] y debe estar presente para etiquetar a un niño de SAF, aunque pequeñas cantidades de alcohol durante la gestación también se asocian con bajo peso al nacer [6]. En general, el cannabis no se asocia con RCIU, sobre todo si se analiza excluyendo la exposición concomitante a otras sustancias como el tabaco [6, 57]. Sí lo produce la exposición a opiáceos, aunque debemos tener en cuenta que hay otros factores que ayudan a la aparición de este problema, como son el policonsumo, el bajo nivel socioeconómico, el estado de desnutrición materno, etc [6, 58]. La exposición prenatal a cocaína sí tiene un claro efecto sobre el crecimiento intrauterino siendo este uno de los efectos más contrastados [6, 59].
- **Microcefalia** [6, 46, 55].
- **Ictus neonatal** o cualquier infarto en otra localización distinta del SNC. Más frecuente en el consumo de cocaína.

- Transmisión vertical de **enfermedades infecciosas** (VIH, VHB, VHC) [60, 61].
- **Síndrome de abstinencia neonatal**. Se produce al nacimiento cuando el paso de drogas a través de la placenta es interrumpido bruscamente [1, 32]. Este apartado se comentará con detalle más adelante, en el apartado 1.3.
- **Alteraciones neuroconductuales**. Se han identificado alteraciones en la regulación autonómica y en el tono muscular en niños con exposición prenatal a nicotina [6, 62, 63]. Se han relacionado con el consumo excesivo de alcohol durante la gestación una escasa habituación al medio, poca reactividad a estímulos y alteraciones motoras [6, 64]. La exposición prenatal a cannabis se ha asociado con sobresaltos frecuentes y temblores en el recién nacido [6]. Los efectos del consumo de cocaína durante la gestación producen en el neonato alteraciones que incluyen irritabilidad, labilidad emocional, alteración de la regulación autonómica, alteraciones en el estado de alerta y la orientación [6, 53, 59].
- Posible **contraindicación para la lactancia materna**. El consumo de diferentes drogas durante el período de lactancia hace que los efectos negativos de éstas puedan superar a los efectos positivos de la leche materna sobre el lactante [6], de modo que en muchas ocasiones tendremos que desaconsejar la lactancia. El cannabis, la cocaína y la MA, tienen mucha afinidad por los lípidos y se acumulan en la leche materna [6, 65, 66], de manera que la *Academia Americana de Pediatría* llega a desaconsejar la lactancia cuando existe consumo de alguna de esas sustancias. Sí se recomienda mantenerla en el caso de mujeres en programas de deshabituación con metadona que tengan buena adherencia a los mismos, porque disminuye la sintomatología del SAN.

1.2.2.2 Efectos a medio/largo plazo

- Se ha descrito que los lactantes expuestos prenatalmente a drogas desarrollan **trastornos neuroconductuales** (llanto, irritabilidad...), tienen más problemas de alimentación y presentan más dificultades para su cuidado que los niños no expuestos a sustancias de abuso intraútero.
- Mayor incidencia del **síndrome de muerte súbita del lactante** [46, 67].
- Mayor número de **ingresos** y/o de necesidad de controles hospitalarios, realización de pruebas complementarias, etc., en los primeros años de vida debido a la comorbilidad que presentan estos niños (prematuridad, infecciones de transmisión vertical...) [61, 68].
- **Afectación del crecimiento a largo plazo**. Sólo se ha descrito asociada a la exposición intraútero a alcohol [6, 32]. Los estudios a largo plazo realizados sobre la exposición prenatal a nicotina no muestran un efecto significativo sobre los parámetros antropométricos a los 24 meses [6, 69-72], si bien, sí han demostrado alteraciones en la relación peso/talla siendo niños con mayor índice de obesidad que los no expuestos, y presentando mayores índices de masa corporal (IMC) [6, 70, 72, 73]. No hay literatura

concluyente sobre la relación entre la exposición prenatal a cannabis [6, 73], opioides [6, 29] y cocaína [6, 74] y problemas de crecimiento a largo plazo.

- **Alteraciones en el neurodesarrollo, psicológicas y de comportamiento.** Trastornos por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastornos del espectro autista (TEA), trastornos del lenguaje, déficits motores, déficits cognitivos, microcefalia [75, 76], impulsividad en edad preescolar y problemas de comportamiento en edad escolar [77, 78].

Las alteraciones en el neurodesarrollo y en la esfera psicológica y del comportamiento se derivarán especialmente del consumo realizado durante el primer trimestre de la gestación, período de máxima vulnerabilidad fetal [79, 80].

La exposición prenatal a nicotina se ha asociado con impulsividad, problemas de atención e hiperactividad y problemas de conducta en niños [6, 81-84], que continúan en la adolescencia y la edad adulta en forma de mayores índices de delincuencia, comportamiento criminal y abuso de sustancias [6]. Kelly *et al.* [85] publicaron una extensa revisión sobre la relación entre la exposición prenatal a alcohol y problemas de conducta y relación social. Estudios realizados a los 10 años de edad en niños expuestos a cannabis muestran problemas de inatención e impulsividad [86]. En adolescentes expuestos a opiáceos se han descrito también problemas de hiperactividad y falta de atención [6]. En lo relativo a la cocaína, hay algunos estudios que afirman que sólo tendrá efecto si se asocia a otros factores de riesgo [87, 88], mientras que otros como el de Bada *et al.* [89], afirman que tiene un papel independiente para el desarrollo de problemas de comportamiento tras evaluar a 1388 niños, nacidos entre 1993 y 1995, en 4 centros diferentes, a los 3, 5 y 7 años ("Maternal Lifestyle Study").

- **Problemas de aprendizaje y alteración de funciones ejecutivas.** La exposición prenatal a nicotina se asocia con problemas de aprendizaje, de memoria y con menores puntuaciones en los índices de coeficiente intelectual (CI) [6, 90]. La exposición a alcohol es la más frecuentemente citada como causa prevenible, no genética, de retraso intelectual; también se asocia con peor memoria y funciones ejecutivas [6, 91]. El cannabis no se ha asociado con menores CI, pero sí con dificultades para la resolución de problemas que requieran memoria visual, análisis e integración [90, 92]. La exposición a cocaína se ha relacionado con menor habilidad visual-motora, peor función ejecutiva, problemas de atención y problemas de memoria [6, 93-95]. Ackerman *et al.* [10] publican en 2010 una revisión de los trabajos realizados sobre el impacto de la exposición intraútero a cocaína en la edad escolar y encuentran un impacto negativo sobre la atención, la capacidad de regular su comportamiento, el coeficiente intelectual, los logros académicos y el lenguaje, pero añaden en sus conclusiones la imposibilidad de separar los efectos de la propia sustancia de los factores ambientales que rodearon a los niños.
- **Alteraciones del lenguaje.** La exposición a nicotina se ha asociado con una peor adquisición del lenguaje en la infancia temprana y con peor lenguaje y habilidad lectora

en niños de 9 a 12 años [6]. El alcohol también tiene su papel en la interferencia en la adquisición del lenguaje [6]. El cannabis no mostró ningún efecto en este sentido en niños de 12 años [6]. Retrasos sutiles en el lenguaje sí se han relacionado con la exposición prenatal a cocaína [96].

- **Logros académicos.** La literatura a este respecto es limitada. Bastra *et al.* [84] refieren peores resultados en aritmética y conversación. Howell *et al.* [91] peores resultados en matemáticas en expuestos a alcohol; y Streissguth *et al.* [97] describen una variedad de problemas escolares en los expuestos a alcohol, fundamentalmente déficits de lectura y resolución matemática. La exposición prenatal a cannabis se ha asociado con escasos logros académicos sobre todo en áreas de lectura y conversación [98]. En lo relativo a la cocaína, Morrow *et al.* en 2006 [99] refirieron 2,8 veces más riesgo de tener problemas de aprendizaje entre los niños expuestos; y Levine *et al.* en 2008 [100] encontraron que niños de siete años expuestos intraútero a cocaína tenían 1,59 veces más riesgo de necesitar un plan educativo individualizado que los niños no expuestos. Sin embargo, otros estudios no encuentran diferencias significativas entre los expuestos o no a cocaína [6, 101].
- **Alteraciones oftalmológicas.** Se ha descrito mayor probabilidad de tener nistagmus, estrabismo y defectos de refracción en niños expuestos a opioides [1, 102].
- **Alteración del ámbito socio-familiar.** En ocasiones, los hijos de madres consumidoras de sustancias se enfrentan a familias desestructuradas en las que los estímulos mínimos necesarios para el correcto desarrollo social se encuentran ausentes. Un alto porcentaje de estos niños cambiará de hogar repetidamente por adopción, acogimiento, cambio de tutela, etc., con las dificultades que esto añade al desarrollo de un adecuado apego en los primeros años de vida. Al efecto nocivo directo de la exposición intraútero a sustancias de abuso, hay que sumarle la alteración de la relación social y del entorno familiar que provoca el consumo. Ambos efectos influirán significativamente en el desarrollo somático y neurosensorial de estos niños [43]. Además son niños con un riesgo elevado de sufrir malos tratos, tanto físicos como psicológicos.

Los efectos concretos de la exposición fetal a las drogas sobre el desarrollo neurosensorial del niño no están todavía claros. Muchos estudios han sido objeto de una gran variedad de limitaciones metodológicas debido al elevado número de factores de confusión existentes [103]. La asociación más contrastada es la exposición prenatal a alcohol y la aparición del SAF, que se asocia con retraso mental en un porcentaje elevado de casos.

Por otro lado, hay que recordar que los niños expuestos prenatalmente a drogas pueden seguir estándolo toda su infancia, con el consecuente riesgo de intoxicación aguda accidental y de exposición crónica a estas sustancias. Las vías de exposición son diversas y dependen de la forma de consumo: por inhalación de humo, ingesta accidental o por contaminación del mobiliario del entorno [104]. En Barcelona, en un servicio de urgencias en el que se analizó una muestra de pelo a niños de cinco años de edad que acudían a urgencias por diferentes motivos, se encontró una prevalencia del 24% de exposición pasiva a cocaína [104].

Tratando de esclarecer los efectos reales de las sustancias de abuso y aislarlos del entorno se han realizado multitud de estudios de experimentación animal. Hasta la fecha no han sido capaces de aprobar o rechazar diferentes efectos como el efecto del consumo materno de opioides sobre el crecimiento dendrítico y el desarrollo del feto [1, 105]. Usando modelo animal y neuroimagen se han demostrado alteraciones en estructuras cerebrales (hipocampo, sustancia gris y blanca) y deterioro en la función de los neurotransmisores. Varios estudios han documentado efectos en áreas de funciones específicas, como son la memoria, la atención, el lenguaje, el aprendizaje y el comportamiento en niños expuestos a drogas intraútero frente a niños no expuestos, siendo del mismo nivel socioeconómico [32, 106].

1.3 SÍNDROME DE ABSTINENCIA NEONATAL

Definición: El SAN es un conjunto de signos y síntomas que aparecen tras la interrupción brusca del paso de las sustancias de abuso consumidas por la madre a través de la placenta y el cordón umbilical. El síndrome de abstinencia clásico es el que produce la interrupción del consumo de opiáceos, siendo éste el más fácilmente reconocible por los clínicos [1]. Su fisiopatología se representa en la Figura 1.



Figura 1. Fisiopatología SAN. Imagen traducida y adaptada de Kocherlakota *et al.* [1], con el permiso de la Academia Americana de Pediatría

Epidemiología: La incidencia del SAN se ha triplicado en la última década, con una estimación entre el 3,4 y el 8,8 por 1000 recién nacidos en los EEUU [107]. El SAN clásico aparece en el 40-70% de los hijos de madres consumidoras de heroína y en el 68-85% de los

hijos de madres en programas de deshabituación con metadona [32, 108]. La exposición a benzodiacepinas también se ha asociado con el desarrollo del SAN clásico [109].

Clínica: La clínica característica del SAN aparece en el 60-70% de los hijos de madres consumidoras. Depende del tipo de droga consumida, de la frecuencia y de la dosis, de la vida media de la sustancia, de su afinidad por los diferentes receptores, de su paso a través de la placenta, de sus propiedades farmacológicas, así como de si se trata de mono o policonsumo [53, 110, 111]. Habitualmente se manifiesta entre las 24 y 72 horas de vida y suele durar entre 8 y 14 días. El 40% presentan posteriormente "manifestaciones persistentes" como mayor irritabilidad y dificultad para tranquilizarse, conciliar el sueño y alimentarse [1]. La metadona, por su mayor capacidad para fijarse a las proteínas plasmáticas y acumularse en los tejidos, dará lugar a un SAN más tardío y prolongado. No aparecerá SAN si no hay consumo de opiáceos en el último mes antes del parto [1, 32]. Suele presentarse inicialmente con temblores, irritabilidad, llanto excesivo y diarrea; ocasionalmente pueden aparecer aquí convulsiones, que son indicación de SAN grave, se presentan entre el 2 y el 11% de los casos y deben ser tratadas inmediatamente [1, 112].

No está tan bien definida la presencia de SAN asociado al consumo de otras drogas como el alcohol, nicotina, cannabis o cocaína, pero varias de ellas producen alteraciones en el neurocomportamiento o en el sistema nervioso autónomo del recién nacido (síndrome de pobre adaptación neonatal) como alteraciones del tono, hiperreflexia, temblores o peor calidad de movimientos y un estado de alerta disminuido, y que constituirían el SAN "no clásico" [32, 67]. Estos síntomas pueden aparecer aún cuando el consumo sólo haya ocurrido en el primer trimestre de la gestación.

Hay que ser cuidadosos a la hora de interpretar los signos clínicos, ya que éstos son comunes a otras patologías muy frecuentes en el periodo neonatal. La taquipnea, el aleteo y la congestión nasales, se pueden interpretar como signos de distrés respiratorio o la hipertermia como signo de sepsis. Por tanto, se debe estar atento al posible diagnóstico diferencial que hay que realizar siempre en estos niños ya que no están exentos de poder padecer otras patologías como la hipoglucemia, hipocalcemia, hipomagnesemia y/o procesos sépticos.

Existen factores de riesgo que pueden influir en que la severidad del SAN sea mayor. Entre ellos se encuentran el nacer a término, con buen peso, exposición prenatal a más de una sustancia y un metabolismo disminuido de las drogas en el neonato.

Los niños prematuros de <35 semanas tienen menor predisposición a presentar SAN por inmadurez del SNC [1, 110, 112, 113]. Varios factores fisiológicos contribuyen a que esto ocurra, como son: una menor acumulación de sustancias por un menor tiempo de exposición, un menor paso de sustancias a través de la placenta en la gestación temprana [1, 114], una menor proporción de tejido graso donde acumular sustancias, un receptor de opioides menos desarrollado y con menos sensibilidad [1, 115, 116]. Es importante destacar que la evaluación clínica del SAN en prematuros es difícil porque las escalas están elaboradas para niños a término [112]. Por todo esto, los niños prematuros necesitan menos tratamiento en caso de

desarrollar SAN [116, 117], pero hay que ser cuidadoso y no minimizar la sintomatología por ser menos florida que en el niño a término.

Tabla 5. Signos y síntomas del SAN clásico [4, 108]

Alteraciones SNC	Alteraciones vegetativas	Alteraciones digestivas	Alteraciones respiratorias
Irritabilidad	Sudoración	Regurgitaciones	Estornudos
Insomnio	Bostezos	Vómitos	Congestión nasal
Hiperactividad	Hipersecreción mucosa	Apetito voraz	Taquipnea
Hipertonía	Hipertermia	Rechazo alimentación	Distrés
Hiperreflexia	Exantemas fugaces	Diarrea	
Temblor			
Llanto agudo			
Lesiones de rascado			
Convulsiones			

Diagnóstico: Es un diagnóstico clínico. Se han probado diferentes escalas para valorar la severidad del SAN, pero todas tienen sus limitaciones. En la actualidad, la más utilizada para valorar la gravedad del cuadro y decidir la necesidad de establecer tratamiento farmacológico, es el Test modificado de Finnegan [1, 2, 4, 53, 118]. Se utiliza en todos los tipos de SAN, sean o no producidos por opioides [1, 112]. Debe realizarse por primera vez a las dos horas del nacimiento del recién nacido con riesgo de exposición y a partir de entonces cada cuatro horas (cada dos si objetivamos puntuación > 8). Si obtenemos tres determinaciones por encima de ocho puntos, se iniciará tratamiento farmacológico [1].

Tratamiento: El mejor tratamiento es la prevención. Para ello es fundamental la educación en todas las edades para concienciar a la sociedad de los efectos nocivos de esta conducta. En graves adicciones a opioides se debe intentar incluir a las madres en programas de deshabituación con metadona o buprenorfina [32]. Ésta última se aprobó en 2002, en EEUU, como tratamiento de la abstinencia a opiáceos [119]. En general, el tratamiento de elección para la deshabituación materna a los opiáceos es la metadona. La adherencia adecuada a estos programas se ha asociado con un mejor control de la gestación y con una menor morbilidad neonatal [108]. No se ha encontrado una clara relación entre la dosis de metadona materna y el desarrollo de SAN, por tanto debe recomendarse que se use la dosis necesaria para mantener la fidelidad de la madre al programa de deshabituación [108].

Se abordará el tratamiento en dos apartados:

1. **Prevención de complicaciones perinatales:** El parto debe ser lo más tranquilo posible para minimizar el riesgo de asfixia y depresión neonatal. Se deben realizar medidas preventivas para evitar la transmisión de infecciones verticales (no realizar pH de calota, no monitorización interna, evitar los partos instrumentados, valorar finalizar la gestación mediante una cesárea programada y, en caso de ser necesario, realizar de forma adecuada el tratamiento antirretroviral) [60].

2. Tratamiento del síndrome de abstinencia neonatal:

- *Medidas ambientales y alimentación.* Manipulación mínima del recién nacido. Evitar luz y ruidos fuertes. Utilizar ropa holgada para disminuir abrasiones en la piel del niño pero manteniendo su contención. Estimular la succión no nutritiva. Las tomas deben ser más escasas y frecuentes, ajustadas a la mayor necesidad calórica de estos niños [53, 75]. En los casos más graves puede ser necesario retrasar la alimentación hasta obtener una respuesta al tratamiento farmacológico. No podrán beneficiarse de la leche materna los hijos de madres consumidoras activas y/o infectadas por el VIH. Sí pueden lactar aquellas mujeres en programa de desintoxicación con metadona, y se ha demostrado muy beneficiosa la lactancia materna en estos casos, disminuyendo la incidencia de SAN, la necesidad de tratamiento farmacológico y la estancia hospitalaria [120, 121]. Siempre que la situación lo permita, se debe favorecer la estancia de la madre con el niño ya que esto disminuirá la severidad del SAN [122, 123].
- *Farmacológico.* Solo deberá iniciarse si aparece clínica de SAN con puntuación > 8 en tres determinaciones del test de Finnegan separadas por dos horas. Variará en función de la droga consumida. Según las series consultadas será necesario entre el 27 y el 91% de los casos de SAN [1]. El retraso en el inicio del tratamiento farmacológico, cuando éste es necesario, se ha asociado con mayor morbilidad y estancias hospitalarias más prolongadas [1]. La metadona y la morfina son los dos fármacos de elección como primera línea de tratamiento del SAN, ya que son los que han demostrado mejores resultados a corto y a largo plazo [52, 107, 112]. Tolulope *et al.*, en 2010, compararon a niños diagnosticados de SAN ingresados en la Unidad Neonatal o que permanecían con sus madres en la maternidad y encontraron que los que permanecían con sus madres tenían menos necesidad de tratamiento farmacológico y reducían significativamente su estancia hospitalaria [117].

En consonancia con el aumento en el número de casos de SAN se incrementa la preocupación acerca de cómo mejorar el tratamiento de estos niños. El conocimiento actual nos indica que las variables clínicas, como conocer la prescripción de opiáceos a la madre, la dosis, o conocer la coexistencia de medicación psiquiátrica, no son suficientes para poder predecir qué niños van a necesitar tratamiento y cómo responderán al mismo, así como tampoco podremos intuir cómo de severa será la clínica y si necesitarán varios fármacos para el control del SAN [107, 113, 120]. Surgen diferentes estudios tratando de encontrar la manera de optimizar el tratamiento farmacológico y la estancia hospitalaria para disminuir la comorbilidad existente en estos niños.

1.4 EFECTOS DE DROGAS ESPECÍFICAS

1.4.1 Nicotina

El tabaco es una de las drogas legales más consumidas durante la gestación [124] y su consumo es variable según las distintas zonas geográficas. Sobre el 22% de las mujeres europeas fuman y aproximadamente la mitad continúan haciéndolo durante la gestación [125].

La exposición prenatal a tabaco va a ejercer una influencia negativa sobre el curso del embarazo y está bien establecida como un factor de riesgo para alterar el desarrollo normal del feto/neonato y del niño [125, 126]. Los efectos que produce la exposición al tabaco son igual de importantes que los que produce la exposición a otras drogas de abuso [46, 128].

Cada vez hay más pruebas de que las leyes que prohíben fumar en determinados espacios pueden reducir eficazmente el tabaquismo pasivo y mejorar así la salud de la población. En 2017 Simón *et al.* [128] publicaron un trabajo en el que objetivaron una reducción significativa de la tasa de prematuridad y de los diagnósticos de pequeño para la edad gestacional en relación a la aplicación de leyes antitabaco. Actualmente solo el 16% de la población mundial está protegida por leyes antitabaco y el 40% de los niños están expuestos con regularidad al humo como fumadores pasivos [129, 130].

El humo del tabaco contiene aproximadamente 4.000 tóxicos entre los que se encuentran gases oxidativos, metales pesados, cianidas y diversos carcinógenos que se han asociado con efectos adversos para la salud [124]. Existe transferencia placentaria de la mayoría de estas toxinas (nicotina, monóxido de carbono, benceno, cianuro, cadmio...) y la nicotina parece ser la más nociva, ya que su alta lipofilia y la de su metabolito, la cotinina, favorecen el paso de la barrera placentaria. La farmacocinética de la nicotina es diferente en los neonatos expuestos intraútero y los adultos, siendo mayor el tiempo medio de eliminación en los neonatos [131]. La cotinina es el principal metabolito de la nicotina y tiene una vida media más larga [132] y se han detectado niveles más elevados de cotinina en plasma fetal y líquido amniótico que en la sangre materna [6].

A medida que avanza el embarazo cambia la rapidez con la que se metaboliza la nicotina. En los estadios más avanzados de la gestación, la concentración de cotinina en sangre es menor que en mujeres no embarazadas con el mismo consumo [133]. Dempsey *et al.* [134] estudiaron la farmacocinética de la nicotina y encontraron un aclaramiento acelerado de la nicotina y la cotinina en la gestación avanzada comparado con el postparto.

El mecanismo exacto por el que la nicotina produce efectos negativos sobre el feto es desconocido, pero se postulan diferentes acciones.

- **Acción teratogénica:** Estudios realizados en modelo animal muestran que la exposición prenatal a tabaco inhibe estadios críticos del desarrollo embrionario, *in vitro* e *in vivo* [135] y esto se traduce en la aparición de malformaciones como la fisura palatina, hendidura labial, etc.

- **Acción sobre el SNC:** Al atravesar la barrera placentaria la nicotina se une a los receptores nicotínicos de la acetilcolina presentes en el sistema nervioso fetal y altera su función [6]. Otros compuestos, como las cianidas y el cadmio, contribuyen a su toxicidad [6]. Modelos animales han demostrado afectación del desarrollo neuronal, disminución de la actividad espontánea y de la supervivencia de las neuronas de los animales expuestos a estas sustancias [136].
- **Acción directa sobre la placenta:** La nicotina produce efectos vasoconstrictores sobre la placenta y los vasos umbilicales que afectan el trofismo y la oxigenación fetal junto con la carboxihemoglobina y el cianuro. Esto explica el retraso de crecimiento intrauterino en este grupo de neonatos ya que se ve condicionada su nutrición [6, 45].
- **Genética:** Se han descrito alteraciones en la expresión de genes placentarios implicados en la respuesta a la tensión de oxígeno [137, 138]. Asimismo hay evidencias de que la exposición prenatal a la nicotina produce alteraciones en los genes que regulan la metilación. Ciertos polimorfismos genéticos (gen CYP1A1) podrían ejercer un efecto inductor o protector frente al desarrollo de retraso de crecimiento [125, 139].

Futuros estudios deberían investigar cómo cambian los patrones de metilación en genes candidatos previamente asociados con TDAH, como son el transportador de dopamina o de la catecol-O-metiltransferasa [125], después del consumo materno de tabaco durante la gestación.

- **Efectos ambientales:** Al igual que ocurre con los fumadores activos, una mayor exposición pasiva en términos cuantitativos (número de cigarrillos diarios) se relacionará con un mayor número de efectos adversos en el feto y en el recién nacido. Si existe una exposición pasiva del niño en la vida postnatal esta va a potenciar los efectos negativos de la exposición intraútero.
- **Lactancia materna:** Los tóxicos del tabaco pasan a la leche materna y se excretan a través de ella. Los niveles elevados de cadmio comprometen la biodisponibilidad de selenio, zinc o cobre, lo que podría estar en la base del desarrollo de trastornos alérgicos o inmunitarios en estos niños.

El efecto sobre el feto del consumo de tabaco durante la gestación va a estar condicionado por el trimestre/s de la exposición, su magnitud y la existencia de tóxicos concomitantes (alcohol, drogas de abuso o fármacos, etc). Dejar de fumar o reducir significativamente el consumo durante la gestación, disminuye los problemas que puede desarrollar el niño [46].

El tabaco parece influir de modo negativo en la fertilidad tanto en hombres como en mujeres (incremento del riesgo de infertilidad del 60% entre las fumadoras) [124] y también en la fertilidad futura de los fetos expuestos pasivamente a través de diferentes mecanismos epigenéticos [137].

Fumar en el embarazo es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de complicaciones como aborto espontáneo, embarazo ectópico, desprendimiento de placenta, muerte fetal intraútero, parto prematuro o RCIU [46, 128, 140]. Los riesgos se incrementan significativamente cuando el consumo excede los 20 cigarrillos diarios [140].

El consumo de tabaco se ha asociado con la posible aparición de malformaciones congénitas como el labio leporino o la fisura palatina cuando no se encuentran en un contexto sindrómico. Se trata de un riesgo moderado, probablemente modulado por polimorfismos del gen CYP y GST relacionados con las rutas metabólicas del tabaco [141].

No se ha descrito un síndrome de abstinencia neonatal franco en relación a la exposición al tabaco, pero sí alteraciones sutiles como anomalías del tono en relación a un estado hiperserotoninérgico [32, 67].

La exposición intraútero al tabaco y su asociación con el retraso de crecimiento intrauterino y el bajo peso al nacer es el efecto directo del consumo de tóxicos en el que hay mayor consenso entre los diferentes autores. Abel [142] describió hace unos 30 años que los fetos expuestos pesaban una media de 150-250 g. menos que los no expuestos. Decenas de estudios recientes también corroboran esta asociación con una disminución del peso atribuida exclusivamente a la exposición prenatal a tabaco, en un rango entre 190 g (< 5 cigarrillos/día), (368) 250 g (5-20 cigarrillos/día) y hasta 350 g en las muy fumadoras (> de 20 cigarrillos/día) [128, 138]. Espy *et al.* [143] demostraron en 2011 que por cada cigarro adicional al día consumido por la madre en el último trimestre, disminuía 11,5 g el peso del neonato. Este riesgo se ve incrementado cuando la edad materna es superior a los 30 años.

Los hallazgos en ratas son consistentes con el bajo peso al nacer que se objetiva en neonatos expuestos a nicotina intraútero. La malnutrición materna y fetal secundaria a los efectos anoréxicos del tabaco media en varios de estos efectos [78].

El peso al nacer es importante, ya que se ha demostrado en numerosas ocasiones que tener un peso menor o igual al percentil 3 se asocia con un incremento de morbi-mortalidad [144]. Existe un aumento en el número de infecciones por virus respiratorio sincitial, aparición de déficits cognitivos y académicos a lo largo del desarrollo, asociación con TDAH y problemas de comportamiento y mentales, entre otros, que se verán agravados si este bajo peso al nacer se asocia a un parto pretérmino [128].

Los niños expuestos a tabaco van a presentar un *catch up* acelerado frente a los niños con bajo peso no expuestos, lo que puede derivar en un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular, obesidad y/o diabetes en la edad adulta [138]. Xu *et al.* [145] realizaron estudios en modelo animal para valorar los efectos de la nicotina en el eje hipotalámico-pituitaria-adrenal, en la glucosa y en el metabolismo de los lípidos tratando de explicar esta mayor susceptibilidad para el desarrollo de síndrome metabólico; la exposición controlada a nicotina en ratas demostró alteraciones en este eje asociando alteraciones neuroendocrinas en los fetos de rata.

Más de 60 estudios relacionan la exposición activa y pasiva al tabaco de la madre durante la gestación con el riesgo de muerte súbita del lactante [46, 67, 146]. El riesgo parece ser dosis-dependiente y es el doble en expuestos frente a no expuestos. Una tercera parte de los casos podría evitarse controlando la exposición al tabaco. Parece estar relacionado con alteraciones en áreas del cerebro relacionadas con el control de la respiración y/o del automatismo cardíaco.

La exposición prenatal al humo del tabaco se ha asociado con una disminución del volumen de áreas corticales, de sustancia blanca y de regiones subcorticales como la amígdala [125]. También se ha descrito una reducción del tamaño del cerebelo en fetos expuestos [147]. Los estudios de neuroimagen sobre los efectos de la nicotina en la estructura cerebral son más escasos que los realizados con el alcohol, pero demuestran una reducción en el volumen total del cerebro y del córtex prefrontal [147, 148].

Los niños con esta exposición prenatal tienen un incremento del riesgo de desarrollar alteraciones neurológicas, tanto por el efecto directo de los tóxicos del tabaco como por las consecuencias del mayor número de partos pretérminos y de bajo peso al nacer [149, 150]. Numerosos estudios apoyan una sólida relación entre la exposición al humo de tabaco y el TDAH [125]. Una revisión de 2005 cifró el riesgo de TDAH en los niños expuestos como el doble que el de la población general [151]. A pesar de estar descrito por varios autores, sigue existiendo controversia sobre si esta asociación es causal o está mediada por factores genéticos [125].

Se ha relacionado también con trastornos de memoria, dificultades en el aprendizaje por afectación de la corteza prefrontal y disfunción de neurotransmisores y desarrollo de trastornos afectivos. Son niños con *scores* menores en su función cognitiva global, menores logros académicos, con peor vocabulario y peor función ejecutiva [45, 78, 148].

Algunos autores sugieren una mayor prevalencia de trastornos de comportamiento, con un aumento de rasgos de comportamiento antisocial [148, 152], si bien las investigaciones que afirman esto no discriminan la presencia de otros neurotóxicos y biomoduladores adicionales presentes en el humo de tabaco, lo que hace difícil determinar los efectos específicos de la exposición a la nicotina. Se ha descrito un mayor riesgo de dependencia de sustancias, particularmente tabaco, en la adolescencia y/o edad adulta en los niños expuestos [46, 78].

En el año 2012 se postuló la posible asociación entre el tabaquismo materno y el desarrollo de autismo. Se realizó un estudio en EEUU en el que participaron 633.989 niños y no se detectó vínculo significativo entre las dos variables. En ese mismo proyecto se sugirió la posibilidad de asociación con un autismo de alto funcionamiento, siendo necesarios más estudios en este terreno [153].

Uno de los efectos más estudiados es la influencia de la exposición prenatal a nicotina y el desarrollo de patología respiratoria en el niño. La incidencia de asma en la infancia ha

aumentado de manera exponencial en las últimas décadas [132, 154]. Este aumento está muy ligado a diferentes alérgenos medioambientales, entre los que se encuentra el humo del tabaco, de manera que la exposición al humo dentro del hogar es uno de los principales causantes de las crisis repetidas de asma en el niño [132, 155]. Varios estudios han relacionado el consumo de tabaco de la madre durante la gestación y el desarrollo posterior de esta patología en sus hijos [132, 156, 157].

La exposición a tabaco ha sido descrita por diferentes autores como un factor de riesgo mayor para tener problemas respiratorios en la primera infancia. En 2012 se publicaron los resultados de un estudio europeo que incluía 21.600 niños, correspondientes a ocho cohortes de diferentes países, entre los que se encontraba España. Los autores concluían que la exposición al tabaco únicamente durante el embarazo (735 niños), se asociaba con un aumento del riesgo, a los 4-6 años de edad, de desarrollar sibilancias y asma, y además objetivaron un patrón dosis-respuesta, de manera que se incrementaba el riesgo en función del consumo materno diario de cigarrillos durante el primer trimestre del embarazo [158]. Un metaanálisis publicado en 2012 evidenció que la exposición prenatal al tabaco se asociaba con un aumento del 40% en el riesgo de sibilancias en niños menores de 2 años [159].

Hablando de problemas respiratorios en período neonatal, la exposición prenatal es la que más claramente se ha asociado, ya que se produce una disminución de la función pulmonar y una alteración de la maduración del sistema inmunitario pulmonar en estos recién nacidos [132, 160]. Los niños son especialmente sensibles a los tóxicos ambientales que afectan a su crecimiento y al desarrollo de sus órganos y tejidos. Hay una ventana crítica en el desarrollo pulmonar durante la vida fetal y los primeros años de vida en la que el impacto de la exposición al tabaco va a ser más importante [158].

Se ha descrito en varios estudios la asociación entre la exposición al tabaco durante el embarazo y la morbilidad respiratoria en el niño, incluyendo una disminución de la función pulmonar y una mayor obstrucción de la vía aérea [158, 159, 161]. Muchas mujeres que fuman durante el embarazo continúan haciéndolo después de dar a luz y, por tanto, es difícil discernir si los efectos son debidos a la exposición pre o postnatal [137, 157, 158]. Diferentes mecanismos biológicos están implicados en estas alteraciones [158].

La exposición postnatal implica estar respirando miles de tóxicos químicos y los niños expuestos tendrán el doble de probabilidades de tener problemas respiratorios que los que viven en un ambiente libre de humo de tabaco [160].

Varios autores sugieren un papel independiente de la exposición prenatal al tabaco en el desarrollo de infecciones del tracto respiratorio inferior, con un aumento de la prevalencia de hospitalizaciones, especialmente en los 2 primeros años de vida [132, 162-164]. Stathis, en 1999, objetivó un aumento de infecciones del oído medio en niños expuestos prenatalmente a un consumo elevado de tabaco (> 20 cigarrillos/día) [165].

La evidencia demuestra que interrumpir el consumo evita efectos deletéreos sobre el feto [128]. Lo más indicado sería dejarlo antes del inicio de la gestación; en este sentido, los programas de apoyo para el abandono del tabaco han demostrado ser mucho más eficaces de modo pregestacional [137]. La adicción al tabaco es dependiente de la concentración sérica de nicotina y ésta se encuentra disminuida en la gestación avanzada, lo que hace más difícil para la mujer fumadora reducir el consumo de tabaco en este momento. Por este motivo, los programas de terapia sustitutiva con nicotina a dosis estandarizadas de 16 mg/día, que junto con apoyo psicológico sí han mostrado su eficacia en mujeres no embarazadas, no terminan de resultar eficaces durante la gestación [133] y además no están exentos de riesgos, por lo que no se recomiendan de manera rutinaria.

La exposición medioambiental de la gestante al humo del tabaco también se ha relacionado con efectos negativos sobre el feto, como el bajo peso al nacer, y por tanto se debe de minimizar esta exposición. Es fundamental conseguir que la pareja no fume, ya que, el riesgo de recaída de una madre exfumadora es 4 veces mayor si convive con una persona que fuma.

1.4.2 Alcohol

El alcohol es la droga legal más popular y más consumida de nuestro tiempo [166]. La exposición intraútero al alcohol es una de las más estudiadas y de las más preocupantes por el consumo abusivo de esta sustancia y por la falta de conciencia de sus efectos perjudiciales sobre el embrión/feto. El consumo de alcohol es frecuente en las primeras semanas tras la concepción debido al desconocimiento del estado gestante. Por otra parte, la cantidad consumida va a depender en gran medida de la cultura, etnia, raza, nivel socioeconómico y nacionalidad de la que proceda la madre [167].

No existe ninguna cantidad de consumo de alcohol que pueda considerarse segura durante el embarazo. El etanol atraviesa la placenta en cualquier momento de la gestación con una concentración de sustancia en el líquido amniótico igual que en la sangre materna y fetal, pudiendo tener un impacto severo en numerosos procesos del desarrollo fetal [6].

- **Acción teratogénica:** Cuando el consumo de alcohol se produce en etapas tempranas de la gestación va a producir alteraciones de la organogénesis. Estudios en modelo animal confirman la alteración de la arquitectura cerebral tras esta exposición [45].
- **Acción sobre SNC:** Existen múltiples vías por las que la exposición prenatal a alcohol produce alteraciones macro y microscópicas del SNC y altera su desarrollo.

Cuando el consumo de alcohol persiste en el segundo trimestre se ven afectados el desarrollo cortical, la sinaptogénesis y la mielinización [167]. El etanol actúa bloqueando la actividad de los receptores de N-metil-D-aspartato y aumentando la actividad gabaérgica, disminuyendo así la actividad cortical y subcortical del cerebro. Además se

produce una alteración del receptor del factor de crecimiento, produciendo una interrupción de la integridad de las membranas; también se induce la apoptosis de células de la cresta neural, lo que va a condicionar la aparición de anomalías neurológicas, cardíacas y faciales. Igualmente, hay referencias sobre una disminución en la producción y el tamaño de motoneuronas espinales y craneales, disgenesia de hipocampo y neocortical, aumento de muerte celular, disminución o desaparición de la migración neuronal y disminución de la mielinización [45].

Algunos estudios en ratas muestran que la exposición prenatal a alcohol induce un incremento del estrés oxidativo del cerebro [167]. Otros estudios en modelo animal muestran que el alcohol actúa como un agente depresor del SNC: altera los niveles de glutamato, afecta a la proliferación y migración celular y puede producir efectos a largo plazo produciendo cambios en la regulación genética de los fetos expuestos [148]. También produce daños en las células de Purkinje y células granulares *in vitro* y altera el desarrollo cerebelar en humanos [167].

- **Acción directa sobre la placenta:** Altera la síntesis de prostaglandinas y proteínas produciendo alteraciones hormonales, como una inhibición de la señal de los factores de crecimiento similares a la insulina, que contribuye a los déficits de crecimiento [167]. Se producen fenómenos de hipoxia relacionados, por un lado, con una disminución del flujo sanguíneo placentario y, por otro, con las anomalías en los vasos umbilicales que va a condicionar la exposición a etanol [6].
- **Genética:** Existen factores genéticos que incrementan el riesgo de sufrir alteraciones en el desarrollo fetal por la exposición prenatal al alcohol [167].

El alcohol atraviesa libremente la placenta y dos horas después de la ingesta iguala su nivel en sangre materna y fetal. La capacidad de metabolizar el alcohol depende del polimorfismo del gen que codifica el enzima alcohol-deshidrogenasa, de manera que la farmacocinética y farmacodinamia del alcohol es diferente en cada persona. Este hecho hace que no exista una clara relación dosis-dependiente y la cantidad de alcohol que llega al feto es diferente, aún cuando el consumo sea el mismo y dará lugar a diferentes grados de afectación fetal [168].

El alcohol puede inducir cambios epigenéticos como alteraciones de la metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN) y la expresión del ADN-metiltransferasa. También produce enfermedades hepáticas en embriones en desarrollo *in vivo* e *in vitro*. La importancia de los mecanismos epigenéticos está siendo revisada por varios grupos para tratar de entender diferentes trastornos neuropsiquiátricos, como la esquizofrenia, el autismo y el TDAH. Los resultados que se están obteniendo sugieren que los cambios epigenéticos producidos por alteraciones en reguladores clave para la metilación del ADN en sujetos expuestos a alcohol prenatalmente contribuirán al desarrollo de los trastornos del comportamiento de los SAF [169].

- **Otros factores:** Al potencial daño producido por el alcohol y sus metabolitos hay que añadir otros factores que suelen estar asociados al hábito alcohólico y que también van a influir en el desarrollo del feto:
 - Déficit nutricional materno: Las personas alcohólicas crónicas tienden a sufrir desnutrición y deficiencias de proteínas, déficit de ácido fólico, de vitaminas del complejo B, y minerales como el magnesio, potasio y zinc.
 - Enfermedades maternas asociadas al alcoholismo: Cirrosis hepática, trastornos gastrointestinales, anemia crónica, hipoglucemias, etc.
 - Pobreza: Mala vivienda, trabajos físicamente agotadores, etc.
 - Mayor rechazo social al alcoholismo femenino con mayor ocultamiento del problema.
 - Consumo concomitante de tabaco y/u otras drogas.

La Clasificación Internacional de Enfermedades, CIE-10, y el Manual diagnóstico y estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) reconocen como patología los Trastornos del Espectro Alcohólico Fetal (TEAF), siendo su forma más grave el conocido como SAF, con una incidencia de 0,97 por cada 1.000 recién nacidos vivos. La incidencia de TEAF estimada en EEUU es de 1 por cada 100 recién nacidos [170].

La expresividad clínica va a estar directamente condicionada por la magnitud de la exposición. Los estudios realizados no permiten establecer una dosis mínima segura para el consumo de alcohol durante el embarazo [168, 170, 171].

El consumo de alcohol pregestacional se ha relacionado con infertilidad en hombres y mujeres. Durante la gestación se asocia a una mayor incidencia de aborto, especialmente en el primer trimestre, muerte fetal intraútero y prematuridad [170]. En el período neonatal no ha sido descrito un síndrome de abstinencia como tal en relación a la exposición a alcohol, pero sí provoca las alteraciones neuroconductuales ya descritas.

El consumo de alcohol produce efectos negativos sobre la lactancia materna. Produce una disminución de la secreción de oxitocina, un aumento de la producción de prolactina y esto produce una disminución de la producción de leche y de la latencia en la eyección láctea [172]. Estudios en modelo animal han demostrado una reducción del contenido proteico, triglicéridos, colesterol y ácidos grasos en estos recién nacidos, que podrían estar asociados a las futuras alteraciones motoras y conductuales que presentan los sujetos expuestos [173].

La exposición prenatal al alcohol es una de las causas más prevalentes y modificables de las alteraciones somáticas, de comportamiento y neurológicas [167] y se considera la primera causa evitable de retraso mental adquirido, no genético, en los países industrializados [174]. El SAF es una de las consecuencias más graves del consumo de alcohol. Fue descrito por primera vez en Francia por Lemoine en 1968 y por Jones y Smith en EEUU en 1973 [175].

No todos los niños expuestos prenatalmente a alcohol van a desarrollar un SAF. El daño va a depender de la cantidad, del tiempo y de la frecuencia de exposición, así como, de la predisposición genética del feto y de la madre [176]. El SAF se caracteriza por retraso de crecimiento; fenotipo peculiar con anomalías faciales entre las que pueden estar microftalmía y/o fisuras palpebrales, surco nasolabial ausente o casi ausente, labio superior delgado y aplanamiento del área maxilar; microcefalia; cardiopatías congénitas; y, problemas neurocognitivos como consecuencia de un desarrollo anómalo del cerebro [32, 45, 170]. Debido a la fuerte asociación entre consumo de alcohol durante la gestación y alteraciones motoras de los niños expuestos, la mayoría de las guías diagnósticas del SAF recomiendan la evaluación del sistema motor grueso y del fino usando "cutoffs" estandarizados para estas situaciones [168, 176]. Las alteraciones del sistema motor grueso se han descrito en expuestos a consumo moderado-severo, pero las de motor fino aparecen ya con exposiciones leves [176, 177].

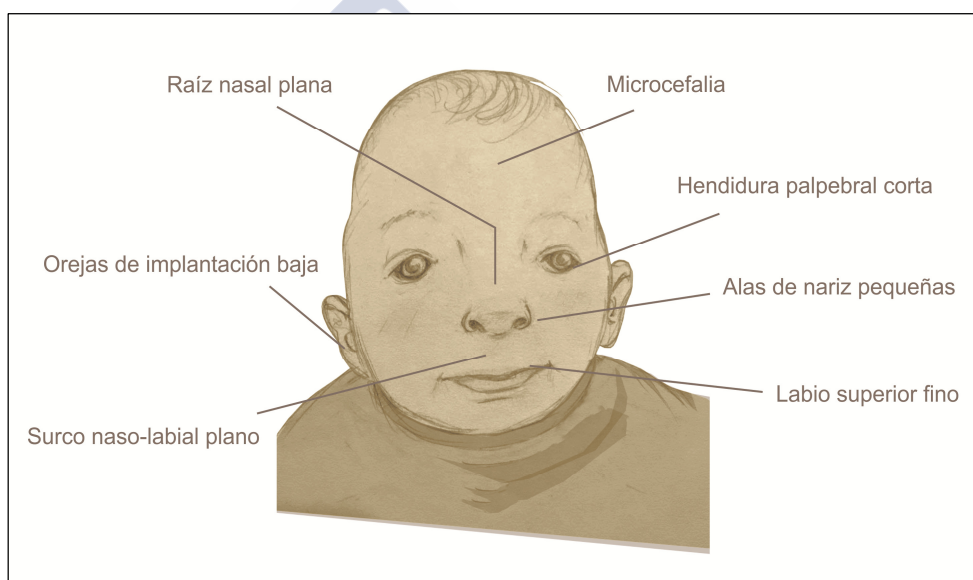


Figura 2. Características faciales asociadas a la exposición prenatal a alcohol. Imagen de elaboración propia

Las alteraciones en la somatometría neonatal están ampliamente descritas, y se ha estimado que alrededor de dos tercios de los niños con SAF o SAF parcial (pSAF) tienen problemas de peso, talla y/o IMC (< percentil 10) desde el nacimiento hasta la vida adulta, pero esto no tiene porqué ocurrir en el resto del espectro de las alteraciones asociadas a la exposición prenatal a alcohol [167].

La exposición prenatal al alcohol también aumenta el riesgo de padecer crisis convulsivas. Mientras que en la población general la prevalencia de epilepsia es menor del 1%, Bell *et al.* [178] encontraron que el 5,9% de los niños con TEAF tenían un diagnóstico confirmado de epilepsia y un 11,8% había tenido al menos una crisis convulsiva documentada durante su vida.

En las autopsias realizadas a los primeros niños con diagnóstico de SAF se describieron alteraciones morfológicas cerebrales como microcefalia, alteraciones del cuerpo calloso, disminución del volumen cerebral y alteraciones en la estructura neuronal [175, 179].

La microcefalia es el hallazgo más común. También se ha descrito atrofia cortical, esquisencefalia y polimicrogiria en individuos con una exposición prenatal severa [179].

En cuanto al volumen cerebral, se han descrito reducciones globales de volumen, así como de lóbulo frontal, temporal y parietal que muestran déficits relacionados con cada uno de ellos. En jóvenes con diagnóstico de SAF se encontró disminución de la corteza en la región frontal y orbitaria, lo que se ha relacionado con las dificultades de aprendizaje verbal y déficits de memoria. Estas disminuciones de volumen se asocian con los déficits intelectuales descritos en estos niños y adultos jóvenes [179].

Los niños expuestos también tienen menor sustancia blanca en los lóbulos frontales, parietales y temporales y menor densidad en la región cortical izquierda temporoparietal. Asimismo, tienen una corteza aberrante y menor sustancia gris en comparación con los no expuestos [148, 179].

Por otra parte, presentan agencias totales o parciales del cuerpo calloso y alteraciones en su volumen, longitud y área. El esplenio y la línea media del cuerpo calloso son regiones especialmente sensibles a la teratogenicidad del alcohol, al igual que los ganglios de la base, particularmente el caudado, el putamen y el globo pálido y se encuentran desproporcionadamente disminuidos en expuestos comparados con controles [179].

El desarrollo del cerebelo es particularmente sensible a la exposición prenatal al alcohol, habiéndose demostrado la muerte celular, en particular de las células de Purkinje, como consecuencia de la exposición a esta sustancia [147].

Los niños expuestos prenatalmente al alcohol pueden tener problemas a lo largo de todas sus etapas evolutivas, siendo los trastornos del sueño uno de ellos [179-181]. Estudios en modelo animal reflejan una alteración en los genes que regulan el funcionamiento circadiano y estudios electroencefalográficos (EEG) tempranos ponen de manifiesto más interrupciones del sueño. Estas alteraciones acentúan los problemas que ya tienen estos niños como la hiperactividad, la agresividad, la inatención, la depresión, la disfunción ejecutiva, las alteraciones motoras, la diabetes y la obesidad [179, 181].

En las últimas décadas se han evaluado los efectos de la exposición prenatal a alcohol sobre el desarrollo cognitivo de los niños. En 1990, en Seattle, Streissguth *et al.* [97] siguieron a una cohorte de niños cuyas madres referían haber consumido alcohol durante la gestación y concluyeron que el consumo de más de 60 g de alcohol en una ocasión durante la gestación se asociaba con algún problema de aprendizaje; también encontraron una disminución de 7 puntos en el CI en niños expuestos a consumos moderados. Goldschmith *et al.* [98], en 2004, siguieron una cohorte de 606 niños y encontraron problemas específicos con las matemáticas, la lectura y la memoria verbal. Todas las dificultades de aprendizaje deben

ser identificadas de manera precoz para poder intervenir sobre ellas lo antes posible, y así tratar de mejorar el rendimiento académico de los niños expuestos [179].

Basándose en la premisa de que el consumo materno de alcohol producirá alteraciones biológicas en sus hijos que alterarán sus logros académicos y producirá problemas en su desarrollo, Alati *et al.* [182] analizaron una cohorte de 7.062 niños en el suroeste de Inglaterra en 2013 y compararon los efectos del consumo de alcohol del padre con el de la madre. Encontraron que el consumo materno durante la gestación producía peores resultados académicos en los niños expuestos y que el consumo de más de 32 g. de alcohol en una sola ocasión durante la gestación temprana se asociaba con puntuaciones más bajas en los test académicos realizados a los once años, comparados con los de los niños en los que los consumidores eran los padres.

Los problemas de comportamiento son otro caballo de batalla al que se enfrentan estos niños. Varios estudios encuentran problemas de atención y de control ejecutivo con dificultades para controlar su comportamiento, para detectar y resolver conflictos y para conseguir metas [179].

El diagnóstico más frecuente es el de TDAH, estimando que más del 60% de los niños expuestos a alcohol van a tener este diagnóstico, seguido de la depresión y el trastorno de pánico. La presencia de esta patología exagera los déficits de comunicación, atención y de comportamiento que tienen los niños expuestos. Se asocia con un incremento del riesgo de padecer otras enfermedades neuropsiquiátricas como el trastorno desafiante-oposicionista, problemas de conducta y depresión severa [167, 179].

Estos trastornos del comportamiento acompañados o no de predisposición genética van a incrementar el riesgo de desarrollar trastornos relacionados con el consumo de sustancias de abuso, entre las que se encuentra el alcohol, a edades muy tempranas [167, 183].

Todos estos hallazgos se corresponden con los descritos en modelo animal que demostraron efectos adversos en aprendizaje, hiperactividad, inatención y problemas de ejecución cuando se exponían a picos elevados de alcohol. También en modelo animal parece existir una diferencia entre sexos, de manera que el femenino se vería más afectado por esta exposición [184].

1.4.3 Cannabis

En los últimos 50 años no ha hecho más que aumentar el consumo de cannabis en la población general y a una edad cada vez más temprana. El cannabis es una de las sustancias de abuso más consumidas en todo el mundo por las mujeres embarazadas [185].

Existe un aumento de la potencia de los preparados de cannabis y de su componente psicoactivo, el δ -9-tetrahidrocannabinol (THC), de manera que en las últimas décadas la potencia media de los preparados de marihuana (cantidad de THC) ha aumentado del 3,4% en

1993 al 8,8% en 2008, alcanzando el 30% en algunas preparaciones de hachís. Además, están surgiendo nuevos productos que contienen cannabinoides sintéticos que simulan el efecto del cannabis con una farmacología y efectos toxicológicos aún desconocidos, pero con una popularidad creciente sobre todo entre adultos jóvenes [185]. Este aumento está en relación con el hecho de que en la actualidad se está procediendo a su legalización en varios países, con el consecuente aumento de su consumo y por tanto un mayor número de fetos expuestos sin que se tengan claro aún cuáles son sus verdaderos efectos sobre el desarrollo fetal [186].

El compuesto principal del cannabis, el THC, atraviesa rápidamente la placenta, pero su principal metabolito, el 11-nor-9-carboxy-THC, no lo hace. Al contrario de lo que ocurre con otras drogas, la placenta actuaría como un límite fetal a la exposición al cannabis, y las concentraciones documentadas son menores en el compartimento fetal que en el materno en diversas especies animales. El efecto deletéreo del cannabis en el feto es atribuido a complejas acciones farmacológicas en los sistemas biológicos en desarrollo que van a alterar el flujo de sangre uterino [6]. Al igual que otras drogas, parece alterar los neurotransmisores y la bioquímica cerebral, obteniendo una disminución de proteínas, ácidos nucleicos y síntesis lipídica en los fetos expuestos [6]. El cannabis puede permanecer en el cuerpo durante 30 días, lo que prolonga la exposición. Además, fumar cannabis produce un incremento de 5 veces en la cantidad de monóxido de carbono y también genera niveles elevados de carboxihemoglobina, alterando ambos la oxigenación fetal [6, 64, 186].

Se ha demostrado un incremento en el índice de pulsatilidad fetal, descrito como la variabilidad en la velocidad sanguínea en un vaso; además, el índice de resistencia de las arterias uterinas se ha encontrado elevado tras exposición prenatal a cannabis, lo que sugiere un incremento de las resistencias placentarias durante la gestación. Esto, sumado al menor diámetro de la aorta en los fetos expuestos, puede explicar el crecimiento intrauterino retardado de estos fetos ya que tienen menor accesibilidad al oxígeno y a los nutrientes, con la consecuente repercusión en la organogénesis y en el desarrollo cerebral [185].

Estudios preclínicos en animales han demostrado que la exposición prenatal a cannabis afecta al desarrollo del SNC al producir una interrupción en el desarrollo y funcionamiento del sistema endocannabinoide fetal. Produce alteraciones en la posición, en el objetivo postsináptico y en la diferenciación axonal del cerebro fetal. Afecta a la actividad dopaminérgica y al funcionamiento del sistema dopaminérgico prefrontal cortical. Los cambios en este sistema endocannabinoide se reflejan en alteraciones del comportamiento animal con mala respuesta al estrés y alteración de la reactividad emocional [187].

En estudios en ratas la exposición prenatal a cannabis se ha mostrado como responsable de alteraciones en las interacciones sociales y de comportamiento, así como de la disminución de la memoria y de la hiperactividad motora, corroborando los hallazgos obtenidos en estudios clínicos. También se ha objetivado en ratas una alteración de la vocalización ultrasónica, que es una señal de estrés y ansiedad en este animal. Esto sugiere una reactividad

emocional causada por alteraciones en la serotonina y dopamina secundarias a la exposición a THC [185].

El SAN secundario a la exposición a cannabis va a producir temblores, dificultad para tranquilizarse, sobresaltos, alteraciones del sueño y de la motilidad y menor respuesta a estímulos lumínicos. El consumo de 5 o más cigarrillos de marihuana a la semana durante la gestación es suficiente para provocar este tipo de alteraciones [60].

Son escasos los estudios que evalúan los efectos neuroconductuales de la exposición prenatal a la marihuana, siendo muy limitados aquéllos que realizan un seguimiento más allá de la edad escolar temprana. La mayoría de la información la obtenemos de dos estudios de cohortes longitudinales, el “Ottawa Prenatal Prospective Study” (OPPS) y “The Maternal Health Practices an Child Development Study” (MHPCD), iniciados en 1978 y 1982 respectivamente [188, 189].

El OPPS encontró en los neonatos expuestos un aumento de sobresaltos y temblores, y el MHPCD una alteración en el patrón de sueño. La cohorte de MHPCD expuesta al consumo diario en el tercer trimestre de gestación demostró a los 9 meses de edad menores puntuaciones en la escala Baley de Desarrollo Infantil, diferencia que desapareció a los 18 meses [188, 189]. De 1 a 3 años no se observaron déficits cognitivos, lo que sugiere que las anomalías del SNC están ausentes o no dan la cara en la infancia temprana [190]. Niños de 3-4 años de ambas cohortes presentaron malas puntuaciones en las escalas que evalúan la memoria a corto plazo y el razonamiento verbal, sin detectarse alteraciones en las escalas de inteligencia [191]. A los 5-6 años los niños de la cohorte OPPS parecen no tener déficit de memoria [192], mientras que en los de MHPCD se establece una fuerte correlación entre el consumo elevado en el segundo trimestre y el déficit de memoria a corto plazo. Ambos grupos reportaron un aumento de comportamientos impulsivos e hiperactivos que persistieron a la edad de 9-12 años, además de presentar mayor tendencia a la depresión y falta de atención [193].

Goldschmidt *et al.* [187], en 2012, evaluaron los logros escolares mediante el test "Weschler Individual Achievement Test Screener" en niños de catorce años de edad hijos de madres que habían consumido cannabis durante su gestación y encontraron menores índices de inteligencia a los seis años entre los expuestos, problemas de atención y síntomas de depresión a los diez años y alteraciones del comportamiento en la adolescencia.

En éste área surgen continuamente nuevas líneas de investigación. En 2014, Szutorisz *et al.* [194] pusieron de manifiesto los efectos transgeneracionales que podría producir la exposición a cannabis. Realizaron una exposición controlada al THC en ratas y objetivaron una alteración de sus células germinales. Los estudios preclínicos refuerzan la idea de que la exposición prenatal a cannabis produce alteraciones del desarrollo fetal y del comportamiento, bien sea directamente por alteración de las células reproductivas o por los efectos de la exposición intraútero por consumo materno [185, 194].

1.4.4 Cocaína

Las primeras publicaciones sobre los efectos de la exposición prenatal a cocaína, hablaban de un fenotipo específico para estos niños, conocidos como "crack babies" [45]. Estos primeros estudios tenían muchos factores de confusión que limitaban la extracción de conclusiones claras sobre los efectos específicos de la cocaína y, hoy en día, se sabe que muchos de estos efectos eran debidos al policonsumo y al efecto de otras drogas sobre el desarrollo cerebral. El consumo de cocaína durante la gestación se relaciona, fundamentalmente, con disfunciones del neurocomportamiento a medio-largo plazo [45].

La cocaína y sus metabolitos cruzan rápidamente la placenta y la barrera hematoencefálica, y puede tener importantes efectos en el desarrollo del feto [6].

- **Acción teratogénica:** Sus efectos teratogénicos resultan de la interferencia en el neurotrofismo de los transmisores monoaminérgicos durante el desarrollo cerebral, los cuáles pueden afectar significativamente al desarrollo cortical y neuronal y producir alteraciones morfológicas en varias estructuras cerebrales, incluyendo el córtex frontal. Tras la exposición fetal a cocaína debemos esperar cambios permanentes en la estructura cerebral y en su función que producirán alteraciones en la vida futura del niño [6].
- **Acción sobre SNC:** La cocaína es un poderoso psicoestimulante que inhibe la recaptación y estimula la liberación de dopamina y otras monoaminas endógenas, bloquea los canales rápidos de sodio y provoca la estimulación de receptores N-metil-D-aspartato, con la consiguiente acción agonista glutamatérgica. El sistema dopaminérgico se desarrolla al inicio de la gestación pudiendo verse afectado por el consumo de cocaína. Los grupos celulares de monoaminas juegan un papel importante en la proliferación celular, la migración, el crecimiento, la maduración neural y en la sinaptogénesis [195]. El aumento de adrenalina y noradrenalina en los receptores postsinápticos estimula el sistema nervioso simpático causando elevación de la tensión arterial, vasoconstricción, que puede ser la responsable del mayor número de infartos-isquemia cerebral en estos recién nacidos, taquicardia, tanto en la mujer gestante como en el feto, y disfunción placentaria [60].
- **Acción directa sobre la placenta:** La cocaína y sus metabolitos atraviesan la barrera placentaria. Estudios *in vitro* sugieren que el pasaje de cocaína a través de la placenta es mayor que el de benzoilecgonina (BE); además la placenta retiene grandes cantidades de cocaína, lo cual beneficiaría al feto evitando su exposición a altas dosis, pero incrementa el riesgo de patología placentaria durante el embarazo, produciendo vasoconstricción de vasos uterinos y fetales [196].

Estudios histopatológicos a nivel placentario revelan la presencia de trombosis *in situ*, infartos y hemorragias focales. La estimulación del sistema nervioso simpático, así como el incremento de endotelinas (vasoconstrictoras) y la disminución de óxido nítrico (vasodilatador) explican el vasoespasmo a nivel placentario.

Estas alteraciones producen vasoconstricción con un descenso del flujo sanguíneo útero-placentario con la consiguiente insuficiencia placentaria, hipertensión materna y vasoconstricción fetal. Esto conduce a un estado relativo de hipoxia fetal que es causa de abortos, partos prematuros, desprendimientos placentarios y retrasos de crecimiento con afectación específica del perímetro craneal (PC) [195].

Los efectos de la exposición prenatal a cocaína en la infancia temprana son pequeños si los comparamos con los efectos objetivados al nacimiento y son más importantes que los observados en la adolescencia, según concluían Ackerman *et al.* en 2010 [10].

Las regiones con una fuerte inervación dopaminérgica (corteza cingular anterior, corteza prefrontal, núcleo estriado) son particularmente susceptibles a la exposición prenatal a cocaína y continúan desarrollándose a lo largo de toda la infancia y la adolescencia, por lo que los efectos de esta exposición prenatal pueden no ser evidentes hasta pasados varios años desde la exposición [6, 10, 32].

El consumo de cocaína se asocia con bajo peso al nacer, parto prematuro y microcefalia [53, 54, 59]. Se han descrito malformaciones durante la gestación como hemorragias e infartos intracraneales, atresia e infarto intestinal, defectos de reducción de los miembros y anomalías cardíacas y renales. La incidencia de muerte súbita también es más alta que en la población general.

El SAN secundario a la exposición prenatal a cocaína se caracteriza por una serie de signos y síntomas, como irritabilidad, hiperreflexia y temblor; se conoce como "alteraciones neuroconductuales" y también está presente en los hijos de madres consumidoras de anfetaminas. Estas manifestaciones clínicas pueden estar presentes incluso si el consumo sólo ha ocurrido durante el primer trimestre. Son niños con dificultades para regular el nivel de atención, de manera que están continuamente en un estado de hipervigilia y activación del sistema nervioso autónomo [197].

En 2015, Gautam *et al.* [148] valoraron a niños entre 14 y 16 años y observaron que los efectos de la exposición prenatal únicamente a cocaína no son muy importantes en la adolescencia. Sí encontraron alteraciones en los expuestos a cocaína y/o alcohol y/o tabaco, en los que objetivaron diferencias en el grosor cortical al realizarles una RM cerebral, siendo este grosor mayor de lo normal en los co-expuestos a tabaco y menor de lo normal en los co-expuestos a alcohol.

Se ha publicado una disminución global de la sustancia gris y, selectivamente, una disminución del volumen del lóbulo occipital izquierdo, de la corteza parietal derecha y del núcleo caudado. Se han descrito también aumentos de volumen en la amígdala, alteraciones en la sustancia blanca, que incluyen disminución del volumen del cuerpo calloso, difusión aumentada en las fibras frontales bilaterales y aumento de los niveles de creatina en la sustancia blanca frontal. Otros autores como Roussotte *et al.*, en 2012, solo encuentran mínimas diferencias en el volumen cerebral [10, 148].

Scher *et al.* [198] analizaron la posible relación entre la exposición prenatal a cocaína y la existencia de alteraciones EEGs. Usaron los patrones de sueño como marcadores del SNC y del desarrollo y encontraron que los niños expuestos tienen menor desarrollo de distintas regiones del cerebro con un menor poder espectral de EEG al año de edad. Otros autores también han descrito más casos de alteración de los patrones de EEG en los niños expuestos frente a controles [112].

Ya en 1992, en un estudio de 70 niños con exposición prenatal a cocaína, afirmaban que el 94% de los niños habían presentado un retraso en el lenguaje y en el 11% encontraron rasgos autistas según los criterios diagnósticos utilizados en aquel momento (DSM-III-R) [199]. En estudios posteriores se han ido refiriendo déficits cognitivos y problemas de aprendizaje [200, 204]. Tres estudios en 2004, 2006 y 2007 examinaron el lenguaje de niños con exposición prenatal a cocaína y encontraron pequeñas pero persistentes diferencias con los no expuestos, después de ajustar las covariables que podrían influir en el desarrollo del lenguaje; estas diferencias persistían en la edad escolar [201-203]. Se han encontrado alteraciones en las áreas del cerebro encargadas de regular la atención y las funciones ejecutivas que son especialmente vulnerables a la exposición prenatal a cocaína [6].

También podrán desarrollar alteraciones neurocomportamentales con una mayor incidencia de TDAH y, por tanto, con un aumento de la necesidad de programas de educación especial para atender las demandas de estos niños [204].

En la literatura actual existen multitud de discrepancias acerca de los efectos reales de la exposición prenatal a cocaína y el desarrollo de problemas de comportamiento o psicológicos en la edad escolar [9]. Linares *et al.* en 2006 [205] y Morrow *et al.* en 2009 [206], en sus estudios en niños con exposición intraútero a cocaína de seis y cinco años respectivamente, encontraron datos de aumento de trastornos desafiantes-oposicionistas y TDAH, pero no de otros desórdenes. Sin embargo, Richardson *et al.* en 2015 [9] no solo no encontraron esta asociación, sino que, en su serie de pacientes a los 8 años no identificaron la exposición a cocaína como un factor aislado para presentar problemas de desarrollo neurológico a largo plazo.

1.4.5 Metanfetamina

La metanfetamina pertenece al grupo de las drogas simpaticomiméticas que estimulan el SNC. Atraviesa fácilmente la placenta y la barrera hemato-encefálica y puede tener efectos significativos en el feto. Las anfetaminas presentan un mecanismo de acción similar (simpaticomimético) a la cocaína interaccionando con el sistema de transporte monoaminérgico en el cerebro fetal en desarrollo y produciendo alteraciones en la morfogénesis cerebral [6, 32]

El consumo de derivados anfetamínicos durante el embarazo se ha relacionado con mayor incidencia de aborto espontáneo, parto prematuro, hipertensión arterial, desprendimiento

placentario y muerte fetal intrauterina. Asimismo se ha relacionado con retraso de crecimiento intrauterino y malformaciones congénitas, entre las que destacan las alteraciones cardíacas [53, 54, 207].

Se han descrito trastornos neurocomportamentales. Existe poca literatura al respecto pero parece que los niños expuestos a MA presentan menor rendimiento escolar comparados con la población general [208]. También obtuvieron puntuaciones inferiores en atención sostenida, memoria espacial y verbal a largo plazo e integración visual y motora [207].

Se han descrito en niños expuestos prenatalmente a MA alteraciones en la estructura y en el metabolismo de las estructuras fronto-estriatales. Roussotte *et al.* [207] cuantificaron en 2011 las alteraciones funcionales en el circuito fronto-estriatal en niños expuestos a MA, medidas mediante la realización de resonancias magnéticas cerebrales funcionales, y encontraron que en el grupo de hijos expuestos a MA y alcohol había menos activación en diferentes áreas del cerebro comparados con el grupo control, incluyendo el lóbulo frontal y el estriado del hemisferio izquierdo. Las alteraciones que encontraron en el circuito fronto-estriatal disminuyeron el rendimiento de los niños cuando fueron sometidos a trabajos de memoria visu-espacial.

Como ocurre con otras drogas, el policonsumo establece en todos los estudios con MA una limitación fundamental. Es muy difícil poder realizarlos considerando sólo la exposición prenatal a MA, ya que este grupo de mujeres suele consumir también alcohol, lo que produce por sí mismo alteraciones cerebrales y cognitivas [207] (ver apartado 1.4.2).

1.4.6 Opioides

España presenta unos porcentajes de consumo de heroína entre los más bajos de Europa. La mayoría de los opiáceos son utilizados como medicamentos para analgesia y sedación (morfina, meperidina, propoxifeno, fentanilo), como antitusígenos (codeína, dextrometorfano), antidotos (naloxona) y tratamiento de deshabitación para la dependencia a opiáceos (metadona, buprenorfina) y a alcohol etílico (naltrexona). Algunos, como la heroína, son usados exclusivamente con fines de abuso. La presencia de monocetil morfina en meconio confirma el consumo de heroína y excluye, en la práctica totalidad de los casos, el consumo de antitusígenos que se dispensan sin receta, analgésicos o preparados antidiarreicos que contengan derivados opiáceos [80].

Los opioides cruzan rápidamente la placenta, existiendo un equilibrio entre la concentración de droga encontrada en la madre y la encontrada en el feto. La exposición prenatal a estas sustancias se ha asociado con una disminución del crecimiento cerebral y una disminución del desarrollo celular en animales, pero los estudios sobre sus efectos en los niveles de neurotransmisores y receptores de opiáceos ofrecen resultados confusos [6].

El sistema endógeno de los opioides se compone de receptores (μ , δ y κ) y de neurotransmisores (encefalinas). La activación de este sistema produce sedación y analgesia,

entre otros efectos. Los opioides exógenos ocupan los receptores de opiáceos en el SNC causando inhibición en las vías ascendentes del dolor, alterando la percepción y la respuesta al mismo y produciendo una depresión generalizada del SNC. La activación de los receptores de opioides causa efectos agudos en los tres sistemas siguientes: SNC (disminución de la percepción del dolor, euforia, sedación, náuseas y vómitos), tracto gastrointestinal (disminución de la motilidad intestinal causando estreñimiento y anorexia) y sistema respiratorio [53].

No hay pruebas provenientes de estudios preclínicos y clínicos que indiquen que el consumo de opioides durante el embarazo provoque malformaciones congénitas. En cambio, sí se ha documentado que la exposición intraútero a heroína ocasiona prematuridad y retraso en el crecimiento intrauterino [53, 54, 59]. En caso de dependencia materna a opiáceos el recién nacido puede presentar un SAN clásico, descrito con anterioridad en este trabajo, y que comprende síntomas de alteración del SNC (chupeteo excesivo, hipertoniá, llanto agudo, irritabilidad, convulsiones...), gastrointestinales, metabólicos y autonómicos que pueden aparecer en las primeras 24 horas de vida.

La genética aparece como un factor que representa un componente importante en la predicción de la severidad del SAN, de su clínica y de sus secuelas. Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en genes concretos se han relacionado con un incremento del riesgo de presentar adicción a los opiáceos y se presentan como moderadores de la respuesta al tratamiento con ellos en los adultos [107]. En 2013, Wachman *et al.* [209] identificaron SNPs en el receptor μ de los opioides y en el gen que codifica la catecol-O-metiltransferasa, que se asocian con una mayor gravedad del SAN, con un mayor número de días de hospitalización y con una mayor necesidad de farmacoterapia. Los mismos autores afirman también que existe una relación entre la metilación del receptor μ de los opioides y las secuelas del SAN. Estos son estudios iniciales en los que se presentan muestras de la importancia de conocer los factores genéticos que influyen en el SAN y sus consecuencias e inciden en la necesidad de desarrollar estudios en esta línea.

Los genes más estudiados en la actualidad son los de la familia de los receptores de los opioides y su relación con la adicción a estas sustancias. En su último estudio Wachman *et al.* identificaron en 2015 SNPs que explicarían el 15% de las variaciones observadas entre las diferentes estancias hospitalarias, más que la presencia de lactancia materna, que se mostró como la principal variable clínica que cambiaría el curso del SAN. Estos hallazgos sugieren que el conocimiento de variaciones en genes concretos ayudaría a individualizar estrategias terapéuticas para cada niño, consiguiendo así los mejores resultados posibles [107].

Hay pocos datos sobre los efectos a largo plazo de la exposición prenatal a los opioides sobre el crecimiento postnatal y el neurodesarrollo. Sin embargo, la información existente señala un riesgo aumentado de alteraciones en el neurodesarrollo en los niños con esta exposición intraútero [23].

En los últimos años existe una preocupación creciente por el aumento del uso de medicamentos opiáceos para el tratamiento del dolor durante la gestación y el aumento del número de ingresos por SAN en relación con esta práctica [1, 210]. En EEUU una de cada cinco mujeres toma opioides en algún momento de la gestación [107]. En cuanto a Europa, por ejemplo en Noruega un 6% de las mujeres embarazadas recibieron al menos un opioide entre 2004 y 2006 [211]. En EEUU, en estos años, se pasó de un 14 a un 22% de uso de este tipo de medicamentos al menos una vez durante la gestación, siendo en algunos estados superior al 41%. No hay datos específicos de otras poblaciones sobre este hecho durante la gestación, pero sí de la población general, que sugieren un incremento importante de la prescripción de opioides en Canadá, Alemania, Israel y Reino Unido, datos publicados entre 2010 y 2014 [211]. En esta línea, preocupados por el aumento de ingresos por SAN asociado a esta práctica, Rishi *et al.* [211] encontraron que de las 290.605 mujeres embarazadas que recibieron opioides por prescripción médica, resultaron 1.705 neonatos diagnosticados de SAN (5,9 por 1000) e indicaron la necesidad de ser cautos a la hora de prescribir este tipo de fármacos durante un tiempo prolongado en la gestación, así como de que se valore adecuadamente el riesgo/beneficio del uso de estos medicamentos.

1.4.7 Fármacos

El consumo de fármacos durante la gestación está aumentando de manera preocupante en los últimos años. Cada vez se utilizan más los medicamentos psicotrópicos para el tratamiento de la depresión y la ansiedad en la gestación, de manera que un 1,8% de las madres toman antidepresivos, y un 3% benzodiacepinas, con el riesgo de que el neonato presente un SAN al nacimiento [1, 109, 212, 213].

BENZODIACEPINAS

Las benzodiacepinas son psicofármacos con propiedades sedantes y ansiolíticas, con un elevado consumo entre las mujeres en edad fértil. Como fármacos son considerados por la *Food and Drug Administration* de EEUU como categoría D (no deberían ser utilizados normalmente en el embarazo) y en algunos casos categoría X (contraindicados en el embarazo). Algunos autores defienden su potencial teratogénico en el ser humano, de ahí su inclusión en la categoría C y su recomendación de no ser utilizadas en el primer trimestre del embarazo. Sin embargo, Bellantuono [214] publica un metaanálisis en 2013 en el que, tras revisar la literatura de los diez años anteriores, no encuentra un riesgo aumentado de malformaciones en los niños expuestos a benzodiacepinas durante el primer trimestre de gestación.

Sí se ha evidenciado que los neonatos expuestos a dosis elevadas de estos fármacos durante las fases tardías del embarazo tienen al nacimiento el llamado "síndrome del bebé flácido"; este incluye letargia, pobre reflejo de succión, distrés respiratorio, hipotonía,

hiporreflexia y dificultad para mantener la temperatura corporal. Cuando tienen SAN presentan, a las horas de nacer, hipertonía, hiperreflexia y temblores [109].

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

El consumo de ISRS en el tercer trimestre se ha asociado a la aparición en período neonatal de una serie de signos clínicos como llanto continuo, irritabilidad, tremulaciones, escalofríos, fiebre, temblores, hipertonía o rigidez, taquipnea o distrés respiratorio, dificultades para la alimentación, alteraciones del patrón de sueño, hipoglucemia y convulsiones. Esta clínica puede aparecer desde unas horas tras el nacimiento, hasta varios días después y suele resolverse en 1 o 2 semanas [112, 215].

La paroxetina es la que con mayor frecuencia se ha asociado a este SAN, que es un síndrome de abstinencia serotoninérgico, ya que es el ISRS con una mayor afinidad farmacológica sobre el transportador de serotonina, con una mayor afinidad a los receptores muscarínicos y con una menor vida media de eliminación [215]. Varios autores han discutido sobre si esta sintomatología se explica mejor por un síndrome serotoninérgico (atribuible a un aumento de la concentración de serotonina en la hendidura intersináptica) o por un SAN con interrupción brusca del paso de estas sustancias a través de la placenta (atribuible a un estado hiposerotoninérgico) [112].

Chambers *et al.* [215], ya en 1996, hallaron una mayor incidencia de tres o más malformaciones menores en recién nacidos cuyas madres habían recibido fluoxetina durante la gestación (15,5% frente al 6,5% en el grupo control), sin que existieran diferencias en la incidencia de malformaciones mayores. Costei *et al.* [216] realizaron un estudio prospectivo en 2002 en el que valoraban a recién nacidos cuyas madres habían recibido paroxetina durante el tercer trimestre de gestación y objetivaron que la incidencia de complicaciones (prematuridad, problemas respiratorios, hipoglucemia) fue significativamente mayor en el grupo de niños expuestos (22% frente al 6% del grupo control).

Evaluando la influencia de la exposición prenatal a ISRS sobre el neurodesarrollo aparecen de nuevo resultados divergentes. Un estudio de 1997 evaluaba el desarrollo del lenguaje, la inteligencia y el comportamiento de 80 niños expuestos intraútero a antidepresivos tricíclicos o fluoxetina, sin detectar diferencias significativas con respecto al grupo control. En otro estudio de 2013 tampoco se logró establecer relación entre el autismo y la exposición a antidepresivos en una cohorte retrospectiva de niños daneses [217]. En cambio, en 2014, un nuevo proyecto concluyó que la exposición a ISRS sí actúa como un factor de riesgo para padecer TEA [218].

En los últimos años se han publicado diferentes artículos sobre la posible relación entre el consumo materno de ISRS para el tratamiento de la depresión durante la gestación y la aparición de TEA en el niño. En personas con TEA se han objetivado niveles elevados del neurotransmisor serotonina y este neurotransmisor juega un papel muy importante en el

desarrollo temprano del cerebro. La manipulación de la homeostasis de la serotonina que puede producir el consumo de ISRS puede alterar el desarrollo neuroanatómico y neurofisiológico y producir alteraciones en el comportamiento en modelos animales [219].

Croen *et al.* dirigieron en 2011 en California un estudio de casos-contróles que incluía a 298 niños con diagnóstico de TEA y encontraron un incremento de 2 puntos del riesgo de padecer este trastorno en niños cuyas madres habían consumido antidepresivos durante su gestación, incrementándose hasta 3 si éstos eran ISRS en el primer trimestre. En Suecia, en 2013, presentaron un estudio de casos-contróles en el que objetivaban una *odds ratio* de 1,65 para la asociación entre el uso de ISRS durante la gestación y el riesgo de padecer estos trastornos. Sin embargo, en un estudio desarrollado en Dinamarca en 2013, que incluía 3.892 casos de autismo y su espectro, no se encontró un aumento significativo del riesgo de padecer estos trastornos en la descendencia de madres consumidoras de estas sustancias [219].

En las Tablas 6, 7 y 8 se muestra un resumen de los principales efectos asociados en la literatura a cada droga específica.

Tabla 6. Resumen de los efectos de la exposición intraútero a drogas sobre el niño, a corto plazo [6]

CORTO PLAZO	Nicotina	Alcohol	Cannabis	Opiáceos	Cocaína	MA
Crecimiento fetal	Efecto	Fuerte efecto	No efecto	Efecto	Efecto	Efecto
Malformaciones	No consenso sobre efecto	Fuerte efecto	No efecto	No efecto	No efecto	No efecto
SAN	No efecto	No efecto	No efecto	Fuerte efecto	No efecto	*
Alt. neuroconductuales	Efecto	Efecto	Efecto	Efecto	Efecto	Efecto

* Datos limitados o no disponibles

Tabla 7. Resumen de los efectos de la exposición intraútero a drogas sobre el niño, a largo plazo [6]

LARGO PLAZO	Nicotina	Alcohol	Cannabis	Opiáceos	Cocaína	MA
Crecimiento	No consenso sobre efecto	Fuerte efecto	No efecto	No efecto	No consenso sobre efecto	*
Comportamiento	Efecto	Fuerte efecto	Efecto	Efecto	Efecto	*
Aprendizaje	Efecto	Fuerte efecto	Efecto	No consenso sobre efecto	Efecto	*
Lenguaje	Efecto	Efecto	No efecto	*	Efecto	*
Logros académicos	Efecto	Fuerte efecto	Efecto	*	No consenso sobre efecto	*

* Datos limitados o no disponibles

Tabla 8. Resumen de los efectos de la exposición intraútero a drogas sobre el niño y la mujer [30]

COCAÍNA	Efecto sobre la mujer embarazada	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibición del apetito. ▪ Deficiencia de vitaminas y minerales por malnutrición (ácido fólico, hierro, vitaminas complejo B). ▪ Complicaciones cardiovasculares (HTA). ▪ Desprendimiento de placenta. ▪ Aborto espontáneo. ▪ Parto prematuro.
	Efecto en el niño a corto plazo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bajo peso, longitud y perímetro craneal al nacimiento. ▪ RCIU. ▪ Menor Apgar. ▪ Riesgo mayor de pequeño para edad gestacional. ▪ Riesgo mayor de accidente cerebrovascular. ▪ Riesgo mayor de HTA y convulsiones.
	Efecto en el niño a medio/largo plazo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Perímetro craneal menor hasta 24 meses de edad. ▪ Exceso de peso a partir de los 13 meses de edad. ▪ Mayor riesgo de HTA a los 6 años de edad. ▪ Disminución del estado de alerta, mayor excitabilidad e hipertensión en el primer mes de vida. ▪ Alteraciones neuroconductuales (irritabilidad).
CANNABIS	Efecto sobre la mujer embarazada	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aumento de la ingesta calórica posterior al consumo. ▪ Parto prematuro.
	Efecto en el niño a corto plazo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Letargia e hipotonía al nacer. ▪ Apgar bajo al nacimiento. ▪ RCIU. ▪ Mayor riesgo de pequeño para edad gestacional. ▪ Menor peso y longitud al nacimiento, asociados a la exposición durante todo el embarazo o el primer y segundo trimestre. ▪ Peso aumentado al nacer asociado a exposición aislada en tercer trimestre.
	Efecto en el niño a medio/largo plazo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mayor peso y talla a los 2 años. ▪ Menor perímetro craneal a los 9 años. ▪ Mayor peso y talla y menor perímetro craneal en la adolescencia. ▪ Disminución de la capacidad verbal y la memoria a los 4 años. ▪ Hiperactividad en la edad escolar. ▪ Dificultad para resolver problemas o actividades que requieren integración visual o atención sostenida durante la adolescencia.
TABACO	Efecto sobre la mujer embarazada	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Complicaciones cardiovasculares (HTA). ▪ Aborto espontáneo. ▪ Desprendimiento de placenta. Placenta previa.
	Efecto en el niño a corto plazo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RCIU asimétrico. ▪ Menor peso, longitud y perímetro cefálico al nacer. ▪ Tendencia a mayor longitud, peso y perímetro craneal al dejar de fumar durante la gestación.
	Efecto en el niño a medio/largo plazo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Retraso en la longitud hasta los 8 meses de vida.
ALCOHOL	Efecto sobre la mujer embarazada	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Deficiencias de vitaminas y minerales (vitaminas de complejo B). ▪ Complicaciones cardiovasculares (HTA). ▪ Depresión. ▪ Aborto espontáneo.
	Efecto en el niño a corto plazo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RCIU. ▪ Menor peso, longitud y perímetro cefálico al nacer.
	Efecto en el niño a medio/largo plazo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Talla, peso y perímetro craneal menor hasta los 6 años.

1.5 DIAGNÓSTICO DEL CONSUMO DE SUSTANCIAS DE ABUSO DURANTE LA GESTACIÓN

Es muy importante realizar un correcto diagnóstico de la exposición intraútero a sustancias de abuso, porque nos ayudará a orientar los cuidados prenatales y a intensificar la asistencia al neonato expuesto, pudiendo ofrecerle el tratamiento más adecuado [17].

El diagnóstico de SAN es meramente clínico, pero es necesaria la identificación analítica de qué sustancia es la responsable del problema, cuándo se produjo el consumo y en qué cuantía. Para producir sus efectos característicos, los fármacos y las sustancias de abuso deben estar presentes en unas determinadas concentraciones en sus centros de acción. Aunque este hecho dependa en gran medida de la droga administrada, las concentraciones de las sustancias de abuso dependen del ciclo de absorción, distribución, metabolismo y excreción de dicha sustancia en el organismo. Este ciclo abarca la absorción de la droga, su distribución en diferentes matrices y/o fluidos, su biotransformación y la propia excreción [31] (ver Figura 3).

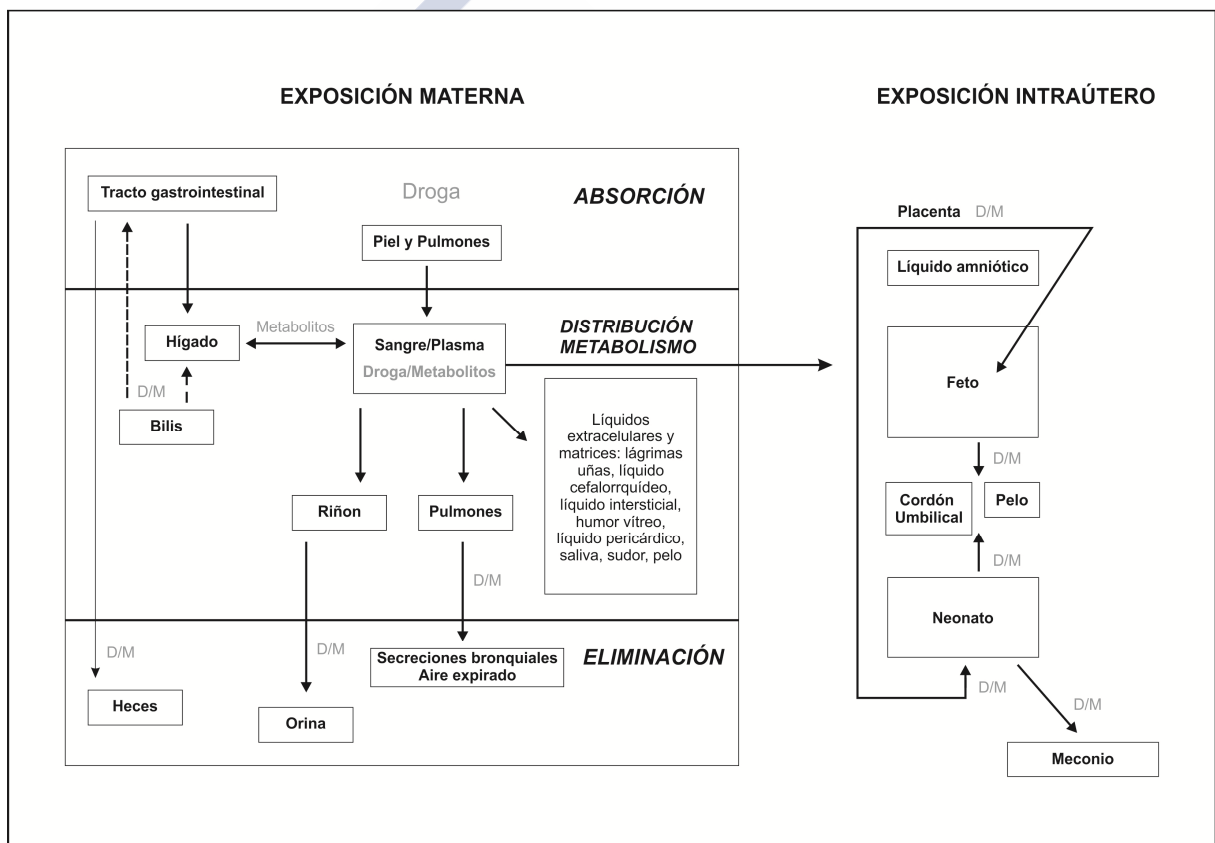


Figura 3. Esquema de la distribución de las drogas en el cuerpo humano. Imagen traducida y adaptada de Lozano *et al.* [220], con el permiso de la *Academia Americana de Pediatría*

El método más comúnmente utilizado en la actualidad en España para la detección de mujeres que pudieran haber consumido drogas durante la gestación es la entrevista personal. Se trata de un método muy poco fiable y resulta en un claro infradiagnóstico de los niños expuestos a este problema [23]. Las madres suelen dar respuestas que no se ciñen a la realidad

por miedo a repercusiones legales y/o sociales, por la escasa conciencia de que sustancias aceptadas socialmente (alcohol, tabaco,...) puedan producir problemas en el feto, por sentimientos de culpa, por sesgos en la memoria y, además, en la mayor parte de los casos, porque es una conducta fácil de ocultar por el síndrome de abstinencia poco reconocible que producen sustancias como el cannabis o la cocaína [17, 26, 32, 128, 221]. Por último, también influyen muy significativamente, la forma, el lugar, la persona o el momento en que se realiza la entrevista [222]. Por tanto, siempre que exista una sospecha de consumo se debe confirmar mediante una técnica analítica.

La evaluación de la exposición a sustancias de abuso se puede realizar mediante el uso de matrices biológicas procedentes del recién nacido (meconio, pelo u orina neonatal), procedentes de la madre (plasma, orina, pelo, leche materna, saliva o sudor) [32, 220, 223], o procedentes del binomio madre/recién nacido (placenta, cordón umbilical o líquido amniótico). Cada una de estas matrices tiene unas características diferentes y específicas: concentración de las sustancias y sus metabolitos en dicho tejido, ventana de detección más o menos amplia, cantidad de muestra disponible, métodos de alterar la muestra, y sus propias técnicas analíticas, variando su especificidad y sensibilidad para cada droga analizada [6]. Por tanto, debido a que cada matriz biológica proporciona una información diferente, es necesario seleccionar correctamente la matriz a analizar en función del propósito para el que se realiza el análisis [224].

El análisis de las muestras maternas tiene como principal limitación que no es un marcador directo de la exposición intraútero y, en caso de mediar problemas legales, algunos países entre los que se encuentran varios estados de EEUU, obligan al análisis de matrices procedentes del neonato como evidencia para hablar de maltrato prenatal [32]. Cada una de estas matrices tiene sus ventajas e inconvenientes y han sido objeto de diferentes publicaciones. Habitualmente se utiliza la orina de la madre y el neonato y, en ocasiones, el meconio. En cuanto a la técnica analítica, la más utilizada es el análisis por inmunoensayo, que es muy útil como método de *screening* pero es bastante inespecífico, por lo que cuando obtiene un resultado positivo son necesarias técnicas de confirmación que utilizan cromatografía de gases/espectrometría de masas. Se debe tener en cuenta además que obtener un resultado positivo para una droga no siempre supone que exista una situación de consumo abusivo, ya que puede haber explicaciones alternativas para este resultado. Estas situaciones incluyen exposición pasiva a la droga, ingestión de productos contaminados por esa sustancia o el uso de medicamentos bajo prescripción facultativa que contienen dicha droga o que se metabolizan a la misma [6]. Por tanto, hay que ser muy cuidadoso con los resultados que se obtienen y fijarse siempre en la historia clínica de la gestante investigada.

1.5.1 Matrices biológicas

ORINA

La orina es una matriz clásica y ampliamente utilizada en toxicología por la facilidad de su análisis y porque éste es relativamente barato. Se trata de un análisis cualitativo, con sus "cutoff" específicos para cada droga y que puede realizarse en cualquier laboratorio hospitalario [1, 225]. Es una técnica de *screening* y habitualmente se requiere un segundo análisis de confirmación que pueda aportar datos cuantitativos, utilizando técnicas de espectrometría de masas. Éstas son más caras, necesitan personal cualificado y suelen estar en laboratorios de referencia.

La orina presenta como principal limitación su corta ventana de detección. Refleja habitualmente el consumo de drogas en los últimos días previos al parto [23, 34, 220, 222, 225], con lo que no aporta información acerca del historial de consumo o de la exposición durante el embarazo. Además son frecuentes los falsos negativos. Por último, su recogida en el neonato no siempre es sencilla y el adhesivo que se utiliza para pegar las bolsas de recolección suele producir irritaciones en la piel [32, 223].

MECONIO

El meconio es la matriz considerada como "gold standard" en la actualidad [17, 221]. Es la primera deposición del recién nacido y está compuesto por mucopolisacáridos, agua, bilis, sales, ácidos biliares, células epiteliales y otros lípidos. Todo esto hace que el meconio sea una matriz compleja desde el punto de vista analítico. Su formación comienza sobre la semana 20 de gestación y se acumula hasta el nacimiento, incrementándose significativamente su formación en el último trimestre, de modo que el 75% del meconio se produce durante las últimas ocho semanas de gestación [32]. Por tanto, tiene una mayor ventana de detección, reflejando el consumo durante el tercer trimestre y pudiendo llegar a parte del segundo [23, 32, 220, 222, 226].

Su análisis es más caro y laborioso que el de la orina y no todos los hospitales disponen de la metodología necesaria para su procesado. Su recogida es sencilla pero no siempre está disponible y se debe de ser muy cuidadosos en la misma. Debe usarse el primer meconio y en ocasiones se realiza intraútero o se tarda entre 1-3 días en su recogida, incluso más si se trata de un recién nacido prematuro. Además, hay que estar seguros de que es el primer meconio, ya que cuando empiezan a ser deposiciones de transición el resultado no es el mismo, siendo más probable la existencia de falsos negativos [6]. Hay que almacenarlo de manera adecuada, ya que es foto y termosensible, por lo que si no se va a analizar inmediatamente debe congelarse a -20°C. Esto es importante, sobre todo, para los ácidos grasos etil-éster (FAEEs) [32]. No debe contaminarse con orina, ya que esto daría lugar a posibles falsos positivos, así como tampoco con jabón o alcohol cuando limpiamos al niño antes de su recogida [1, 225].

En los últimos años se ha publicado la validación de diferentes métodos de análisis. Uno de los grandes retos ha sido validar técnicas para poder determinar los biomarcadores del alcohol, etilglucurónido (EtG), etilsulfato y/o FAAEs [32]. Solo Himes *et al.* [228] han publicado un método para determinar los 3 biomarcadores usando la misma alícuota y obteniendo una buena sensibilidad. Los métodos que analizan varias sustancias a la vez son más interesantes que los que sólo incluyen un grupo de componentes porque ahorran muestra, tiempo y costes [32, 227].

CABELLO MATERNO

El pelo es una matriz muy útil por su amplia ventana de detección, de meses o incluso años y sirve para reflejar el consumo durante toda la gestación. Además la toma de muestra es sencilla y no requiere personal médico para su recolección, no es invasiva, y puede ser fácilmente supervisada para evitar la manipulación o adulteración de la muestra. Se acepta que el crecimiento del pelo es 1 cm/mes [25, 27, 32, 224], de manera que si se tiene la longitud suficiente se puede segmentar un mechón de cabello y analizarlo desde la raíz, determinando el consumo en los tres trimestres de gestación [27, 32, 34, 220, 227]. Sin embargo, hay que tener cuidado ya que la contaminación ambiental, los tintes cosméticos y otros procesados del cabello pueden alterar los resultados [6, 224]. Es imprescindible la descontaminación del pelo antes del análisis como única vía para hacer frente a la contaminación ambiental. La *Society of Hair Testing* (SoHT) recomienda la detección de los metabolitos derivados de la exposición a sustancias de abuso, además del uso de la relación existente entre la concentración del metabolito principal y la droga a la hora de informar un resultado positivo. De hecho, como la contaminación ambiental no puede ser totalmente eliminada, solo la detección de los metabolitos de cada sustancia, es decir, los procedentes del metabolismo endógeno, garantiza que la sustancia ha sido consumida activamente [31]. Otra ventaja del uso del pelo como matriz biológica es que tanto su almacenaje como su transporte se realizan de una forma sencilla, sin necesidad de ninguna conservación especial [224].

Se han realizado muchos estudios usando el análisis del cabello para la detección de drogas de abuso durante la gestación. Igualmente se han publicado varios comparando los resultados del análisis de pelo con la entrevista materna, con otras matrices neonatales como el meconio y el pelo del neonato, y otros tantos, valorando los efectos sobre el niño [17]. Aún teniendo la muestra en condiciones adecuadas, sin procesado y con resultados fiables, no es la matriz idónea cuando se trata de demostrar la exposición intraútero a sustancias de abuso, ya que legalmente, algunos países exigen la determinación en una muestra en relación directa con el feto para determinar dicha exposición.

CABELLO DEL NEONATO

El cabello del neonato se empieza a formar sobre el sexto mes de gestación, por lo que refleja el consumo durante el tercer trimestre. Sin embargo, es una muestra difícil de recoger,

en algunos casos debido a la poca cantidad presente y en otros, debido al rechazo de los padres por motivos religiosos o culturales. En caso de aceptar su recogida, ésta puede hacerse desde el nacimiento hasta los 3 meses de edad, cuando empieza a ser reemplazado por pelo nuevo, y su almacenaje es sencillo, a temperatura ambiente protegido de la luz [32, 223].

Desde 2007-2014 se han publicado artículos con diferentes métodos analíticos para la determinación de drogas en pelo neonatal. Dos artículos determinan antidepresivos, uno buprenorfina y sus metabolitos y dos determinan grupos de múltiples drogas [32].

En los últimos años, tratando de solucionar los problemas de las diferentes muestras, se están realizando cada vez más estudios intentando encontrar matrices alternativas a las clásicas. Los resultados que se están obteniendo parecen prometedores. La placenta y el cordón umbilical han sido usados con éxito para la detección de exposición intraútero a sustancias de abuso [32, 227].

PLACENTA

La placenta es la interfase entre la sangre de la madre y la del feto. Durante mucho tiempo se habló de la barrera placentaria como un mecanismo de defensa que preservaría la integridad del ser en desarrollo frente a las agresiones químicas que le pudieran llegar a través de la sangre materna. Actualmente se sabe que la barrera placentaria no existe y que la mayoría de las sustancias químicas pueden atravesar la placenta y llegar al embrión o feto. En general, compuestos con peso molecular superior o igual a 1.000 Da no cruzan rápidamente la placenta, mientras que aquéllos con peso molecular igual o inferior a 600 Da sí lo hacen. La mayoría de los fármacos y drogas de abuso están entre los 250 y los 400 Da y por tanto cruzan fácilmente la placenta [31].

La placenta se forma sobre la semana 4 de gestación y al finalizar la misma pesa unos 500 g. Tiene diferentes funciones, entre las que se encuentran el intercambio de componentes entre uno y otro compartimento, funciones endocrinas y metabólicas. Las drogas cruzan la placenta principalmente por un mecanismo de difusión pasiva desde la madre hasta el embrión/feto, dependiendo su paso de las características físico-químicas de las diferentes sustancias (liposolubilidad, tamaño, capacidad de fijación a proteínas) [32, 227]. Varios estudios *in vitro* sugieren que la placenta podría actuar como una depuradora de drogas, dependiendo de la afinidad de las diferentes sustancias por este tejido [32].

La placenta surge como una interesante matriz alternativa para el diagnóstico de la exposición intraútero a drogas de abuso. Su principal ventaja es que su recogida es sencilla, no es invasiva y se puede disponer de abundante cantidad de muestra, está disponible en el momento en el que se produce el parto y es considerada un producto de desecho. Debe ser almacenada a -20°C desde su recogida hasta su análisis [226]. La ventana de detección es aún desconocida, aunque Concheiro *et al.* [227] afirman en un trabajo de 2013 que podría ser similar a la del meconio, pero con concentraciones menores y un perfil de droga/metabolitos

diferente. En los últimos años se han publicado diferentes métodos tratando de buscar la determinación de marcadores de alcohol, buprenorfina y grupos de múltiples drogas [32, 226, 229-231].

CORDÓN UMBILICAL

El cordón umbilical es el conducto que comunica la placenta con el embrión/feto. Contiene tres vasos en su interior (dos arterias y una vena) rodeados por la gelatina de Wharton para protegerlos y aislarlos. En la gestación a término llega a medir 50 cm de longitud [32, 119]. Ha sido utilizado como una matriz alternativa para monitorizar el abuso de drogas durante la gestación y, al igual que la placenta, su principal ventaja es su facilidad de recogida, que no es invasiva, está presente en el momento del parto, hay mucha cantidad de muestra, y también es considerado un producto de desecho [32]. Concheiro *et al.* [227] sugieren en 2013 que su ventana de detección podría ser similar a la del meconio, pero con menores concentraciones y un perfil de droga/metabolito diferente, igual que ocurría con la placenta. Debe ser almacenado a -20°C desde su recogida hasta su análisis [226]. En la actualidad existen varios métodos para la detección de biomarcadores del tabaco, de la buprenorfina y sus metabolitos, anfetaminas y para grupos de múltiples drogas [32, 226, 232-234].



Figura 4. Esquema de las ventanas de detección de las diferentes matrices. Imagen de elaboración propia



2

Justificación y Objetivos



2 JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1 JUSTIFICACIÓN

El consumo de drogas durante la gestación es un problema real, que existe en todos los países del mundo y que está claramente infradiagnosticado en la actualidad.

La exposición intraútero a sustancias de abuso causa problemas de diferente índole, tanto en la mujer gestante como en todos los periodos evolutivos del niño expuesto. El más conocido es el síndrome de abstinencia neonatal, pero existen muchos otros problemas asociados a esta exposición, de más difícil reconocimiento. Es fundamental poder realizar un diagnóstico precoz de esta situación para poder prestar una atención adecuada, dirigida tanto a mejorar la clínica aguda producida por el SAN, como a minimizar en lo posible el desarrollo de problemas que puedan derivarse de ésta situación.

Actualmente sólo se hace *screening* de drogas de abuso en los recién nacidos con sospecha clínica por lo que muchos pasan desapercibidos. Además, se sigue usando como primer método diagnóstico el análisis de orina que tiene una alta tasa de falsos negativos y sólo detecta exposiciones recientes. Surge, por tanto, la necesidad de buscar otras matrices biológicas que reflejen el consumo durante toda la gestación y que sean aceptadas legalmente como prueba de exposición intraútero a sustancias de abuso, y de ahí la propuesta de este estudio de profundizar en el conocimiento del análisis de la placenta y el cordón umbilical para valorar su utilidad con este fin.

2.2 OBJETIVOS

Objetivo general

- Objetivo 1: Analizar el consumo real de las diferentes sustancias de abuso entre las mujeres gestantes de nuestro medio.

Objetivos específicos

- Objetivo 2: Determinación de los diferentes grupos de sustancias de abuso en las diferentes matrices biológicas analizadas. Comparación de las matrices meconio, placenta y cordón umbilical para el diagnóstico de exposición intraútero a sustancias de abuso.

- Objetivo 3: Valoración de la repercusión del estado socioeconómico sobre el consumo de sustancias de abuso. Determinación de la influencia del conocimiento de estado de gestación sobre los hábitos de consumo. Determinación del grado de correlación entre la encuesta de consumo de sustancias durante la gestación y los análisis biológicos.
- Objetivo 4: Valoración de los efectos de la exposición intraútero a las diferentes sustancias de abuso analizadas en el estudio sobre la gestación, el parto, el período neonatal y los 2 primeros años de vida del niño.
- Objetivo 5: Valoración del posible efecto de la exposición intraútero a sustancias de abuso sobre el neurodesarrollo temprano.
- Objetivo 6: Valoración del efecto de la exposición prenatal a tabaco y/o cannabis en el desarrollo de patología respiratoria en los primeros 3 años de vida.





3

Material y Métodos



3 Material y métodos

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se diseñó un estudio prospectivo de cohortes en los hospitales de referencia de dos Estructuras de Xestión Integrada (EOXI) de Galicia. Ambos hospitales de nivel IIIB asistencial:

- Hospital Xeral, perteneciente a la EOXI de Vigo, situado en la provincia de Pontevedra.
- Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, perteneciente a la EOXI de Santiago de Compostela, situado en la provincia de A Coruña.

3.2 ÁMBITO DE ESTUDIO

El ámbito de estudio lo constituyeron las mujeres en edad fértil de las dos áreas incluidas en el estudio. La EOXI de Vigo tuvo una media de mujeres en edad fértil, en el periodo 2011-2015, de 137.545 y la EOXI de Santiago de Compostela, una media de 101.147 mujeres.

3.3 POBLACIÓN DE REFERENCIA Y POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de referencia la constituían las mujeres embarazadas pertenecientes a las áreas sanitarias mencionadas y sus hijos, durante los años en los que se desarrolló el trabajo.

La población de estudio fueron las mujeres que dieron a luz (y sus recién nacidos) durante el periodo de trabajo (años 2011-2015, ambos incluidos) en alguno de los dos centros hospitalarios participantes. La media de nacimientos en el Hospital Xeral fue de 4.030 nacimientos al año, y la del Complejo Hospitalario de Santiago de 2.701 nacimientos.

3.4 PERIODO DE INCLUSIÓN

Se recogieron las muestras objeto del estudio en dos periodos diferentes:

Cohorte 1: Entre mayo de 2011 y junio de 2015, ambos inclusive (4 años). Se recogieron muestras procedentes de diadas mujeres/recién nacidos en los supuestos:

- Mujeres con consumo de sustancias de abuso declarado.
- Mujeres con sospecha de consumo de sustancias de abuso.
- Recién nacidos ingresados en la Unidad Neonatal por sospecha de exposición intraútero a sustancias de abuso.

Cohorte 2: Entre abril y junio, ambos inclusive, de los años 2012 y 2013 (6 meses en total). Se recogieron muestras aleatorias procedentes de diadas mujeres/recién nacidos atendidos en los hospitales mencionados anteriormente, hasta alcanzar el tamaño muestral establecido.

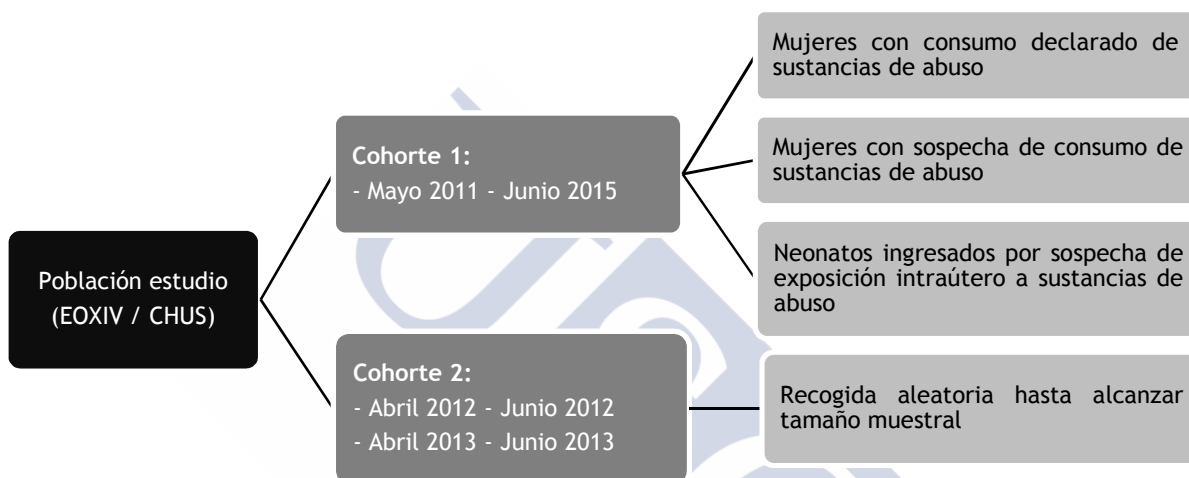


Figura 5. Esquema de las cohortes participantes en el estudio

En cualquiera de los supuestos anteriores, para participar en el estudio se debieron de cumplir los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión, tal y como se detalla a continuación.

3.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Cohorte 1:

- Mujeres con consumo declarado o sospecha de consumo de sustancias de abuso durante la gestación.
- Recién nacidos ingresados en la Unidad Neonatal por sospecha de exposición intraútero a sustancias de abuso.

Cohorte 2:

- Mujeres que dieron a luz durante el periodo de recogida de muestras que no cumplían ningún criterio de exclusión (ver apartado siguiente).

Ambas cohortes:

- Firmar el consentimiento informado para el binomio madre-recién nacido, bien por parte de la madre o por ella junto con sus tutores legales en caso de ser menor de 18 años.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Recogida inadecuada de las muestras biológicas objeto del estudio.
- Mujeres con trastornos psiquiátricos o neurológicos.
- No firmar el consentimiento informado para participar en el estudio.
- Menores de 18 años cuyos padres o tutores legales no hubiesen firmado el consentimiento informado.

3.6 TAMAÑO MUESTRAL

Se calculó el tamaño muestral asumiendo una prevalencia, a priori, del consumo de drogas y/o fármacos de abuso en la población estudiada, en torno al 15% (dato estimado por un estudio piloto realizado en nuestro centro), un nivel de confianza del 95% y una precisión absoluta del 2,5%, y se obtuvo un tamaño muestral mínimo de 784 diadas madre/recién nacido. Se decidió incluir aproximadamente un 10% más de muestras por los problemas que pudiesen surgir en el análisis de las mismas.

Los cálculos se realizaron mediante el software estadístico EpiDat 3.1, programa de libre distribución desarrollado por la Dirección Xeral de Saúde Pública de la Consellería de Sanidade (Xunta de Galicia) en colaboración con la Organización Panamericana de la Salud.

3.7 RECOGIDA Y ALMACENAJE DE LAS MUESTRAS. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se recogieron muestras procedentes de la madre, del neonato y del binomio formado por ambos. Todas las muestras se recogieron y almacenaron siguiendo las indicaciones del Laboratorio de Toxicología Forense de la Universidad de Santiago de Compostela para garantizar una adecuada estabilidad de las sustancias hasta su análisis. Las muestras y su almacenaje se detallan en la Tabla 9.

Tabla 9. Muestras recogidas y su almacenaje

ORIGEN MUESTRAS	MUESTRAS	CONSERVACIÓN
MADRE	Cabello	T ^a ambiente/Fotoprotegido (Contenedor de polipropileno)
NEONATO	Meconio	Congelado -20°C (Contenedor de polipropileno)
MADRE/NEONATO	Placenta	Congelada -20°C (Contenedor de polipropileno)
	Cordón umbilical	Congelado -20°C (Contenedor de polipropileno)

Parte de las muestras, placenta y cordón umbilical, se reservaron en el momento del parto y una vez finalizado éste y con la madre ya recuperada se procedió a dar la información necesaria para el entendimiento del estudio. Se garantizó que no afectaría negativamente a su salud ni a la salud del recién nacido y se solicitó la firma del consentimiento informado para el binomio madre/recién nacido (Anexo 1). Se aseguró la absoluta confidencialidad de sus datos personales. En caso de rechazar la participación en el estudio, se desecharon las muestras recogidas siguiendo el protocolo habitual del hospital de desecho de muestras biológicas. En su caso, si aceptaron participar, se procedió a la recogida del resto de muestras objetivo del estudio, cabello materno y meconio del neonato.

3.8 ENCUESTA SOBRE HÁBITOS DE CONSUMO

Para el desarrollo del estudio se elaboró una encuesta que reflejase los hábitos de consumo de sustancias de abuso, antes y durante la gestación (Anexo 2). Se entregó a las madres que decidieron participar, asegurando que la cumplimentación de la encuesta se realizase sin la presencia de ningún investigador del estudio. Dicha encuesta incluía:

- **Aspectos epidemiológicos:** Edad, nivel de estudios, profesión y estado civil.
- **Hábitos de consumo antes y durante la gestación:** Tabaco, alcohol, cannabis, cocaína, anfetaminas, LSD, heroína, metadona y otras sustancias. Frecuencia de consumo, edad de inicio y, durante el embarazo, trimestre de consumo.
- **Datos obstétricos:** Control de gestación, medicamentos tomados durante la misma, presencia de complicaciones, número de gestaciones anteriores, abortos y partos prematuros.
- **Hábitos de consumo del padre.**

- **3 preguntas abiertas:**

- Pregunta 1: "*¿Crees que el consumo de drogas y/o medicamentos durante el embarazo puede afectar a la salud de tu hijo/a?*"
- Pregunta 2: "*¿Estarías de acuerdo en realizar una detección sistemática en todos los recién nacidos del posible consumo de tóxicos durante la gestación?*"
- Pregunta 3: "*¿Crees que esto mejoraría la prevención de problemas en los niños y permitiría tomar las medidas necesarias lo antes posible?*"

3.9 DATOS CLÍNICOS. REVISIÓN DE LAS HISTORIAS CLÍNICAS

Finalizado el proceso de recogida de muestras se procedió a la revisión de historias clínicas a las que solo tuvieron acceso el equipo clínico (Eva González Colmenero y Patricia Peñas Silva) para recoger los datos definidos de interés y que constituyeron las variables de estudio (Anexo 2). Éstas incluían:

- **Antecedentes:** Personales y familiares, enfermedades de transmisión sexual, toma de medicamentos de manera habitual.
- **Datos de la gestación:** Número de gestaciones anteriores, partos, cesáreas y abortos (IVEs o no); lugar de control de la gestación, ecografías prenatales, necesidad de corticoides y/o tocolíticos, benzodiazepinas pautadas por obstetra, presencia de complicaciones como HTA, diabetes gestacional, metrorragias, amenazas de parto prematuro y otras; y datos serológicos.
- **Datos perinatales:** Necesidad de inducción de parto, edad gestacional, tipo de parto, causa de cesárea en caso de ser esta necesaria, datos de monitorización fetal, presencia de placenta previa o desprendimiento de placenta normoinserta, fiebre intraparto, número de horas de bolsa rota, cultivo de tercer trimestre, fármacos utilizados durante el parto, tipo de anestesia, Apgar del recién nacido, necesidad de reanimación, pH arteria y vena umbilical.
- **Datos neonatales:** Sexo, datos antropométricos (peso, longitud y PC), exploración del neonato, tipo de lactancia, necesidad de ingreso en Unidad Neonatal y diagnóstico.
- **Datos de seguimiento a los 6, 12, 18 y 24 meses:** Antropometría, evaluación de la necesidad de ingreso hospitalario, necesidad de algún tipo de cirugía, cumplimiento de calendario vacunal y de controles de salud, revisión del desarrollo psicomotor, existencia de problemas digestivos, neurológicos, de socialización y necesidad de consultas especializadas.

- En el caso de ser hijos de madres consumidoras de drogas confesas o neonatos ingresados por **síndrome de abstinencia**:
 - Datos sobre ingreso hospitalario: Historial de consumo reflejado en historia clínica, desarrollo de SAN (horas de inicio, clínica, puntuación máxima en Test de Finnegan, necesidad y tipo de tratamiento, duración del mismo, días de ingreso, tratamiento al alta), resultado de la determinación de tóxicos en orina, datos de transmisión vertical de enfermedades infecciosas.
 - Datos sobre situación socio/familiar: Valoración por Trabajadora Social y necesidad de derivación a Servicio de Menores, conocimiento de sus progenitores y hermanos, convivientes en domicilio, destino del recién nacido tras el alta hospitalaria.

3.10 ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS

Para el análisis de las muestras (pelo, meconio, placenta y cordón umbilical) se utilizaron métodos analíticos previamente validados por el grupo de investigación del Laboratorio de Toxicología Forense de la Universidad de Santiago de Compostela. Estos métodos fueron anteriormente aplicados en un proyecto piloto realizado por el mismo grupo de investigadores [27, 226, 227, 235]. Como técnica de confirmación y cuantificación se empleó cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS), con métodos de extracción previa de los metabolitos de su correspondiente matriz, mediante extracción líquido-líquido y/o extracción en fase sólida. Se utilizaron como matrices biológicas de referencia "gold standard" el análisis de cabello y meconio que son muestras cuya utilidad para la identificación del consumo de sustancias de abuso durante el embarazo está ampliamente contrastada en la actualidad [32]. Todos los métodos analíticos están validados según las recomendaciones de la Food and Drug Administration y las directrices de la Unión Europea, así como del "Scientific Working Group in Forensic Toxicology" (SWGTOX) para poder ser aplicados al análisis de muestras biológicas. Los parámetros que se estudiaron fueron los de: linealidad, precisión, exactitud, límites de detección ("limit of detection", LOD) y de cuantificación ("limit of quantification", LOQ), rendimiento de extracción, rendimiento global del proceso, efecto matriz, especificidad (interferencias endógenas y exógenas), estabilidad e integridad de la dilución.

3.10.1 Pelo: Sustancias determinadas y método de análisis

La recogida del cabello se realizó obteniendo un mechón de pelo del grosor aproximado de un lápiz, de la parte posterior de la cabeza de la madre (*vertex posterior*), lo más próximo posible a la raíz que se identificó con una goma elástica. El cabello se recoge habitualmente en esta zona porque su crecimiento es más homogéneo (1 cm/mes) y, por tanto, la interpretación de la fecha de consumo en el análisis segmental de pelo es más correcta y

existe una menor variabilidad de resultados [224]. Una vez obtenido el pelo, se almacenó a temperatura ambiente, protegido de la exposición lumínica hasta su análisis.

En el laboratorio, cada mechón de cabello se dividió en 3 segmentos que corresponderían a los tres trimestres de gestación. El segmento 1, el más próximo a la raíz, de 2 cm de longitud, de 0 a 2 cm, corresponde al tercer trimestre; el segmento 2, de 3 cm de longitud, de 3 a 5 cm, al segundo trimestre; y, el segmento 3, de 3 cm de longitud, de 6 a 8 cm, al primer trimestre. Los tres segmentos se analizaron por separado. No se pudo realizar esta segmentación cuando no se disponía de suficiente cantidad y/o longitud de cabello, en cuyo caso se analizó un segmento único correspondiente a toda la gestación (8 cm).

Para el análisis del cabello se utilizó el método validado y publicado por Lendoiro *et al.* [235]. La nicotina y su metabolito cotinina, así como el cocaetileno, se incorporaron a esta metodología posteriormente, y se validó el análisis para estos compuestos.

SUSTANCIAS DETERMINADAS

Se determinan 35 sustancias: Morfina, codeína, 6-acetilmorfina (6-AM), metadona, fentanilo, anfetamina (A), MA, MDA, MDMA, BE, cocaína, cocaetileno, THC, LSD, escopolamina, ketamina, zolpidem, zopiclona, 7-aminoflunitrazepam, alprazolam, bromazepam, clonazepam, diazepam, flunitrazepam, lorazepam, lormetazepam, nordiazepam, oxazepam, tetrazepam, triazolam, amitriptilina, citalopram, clomipramina, fluoxetina, paroxetina, venlafaxina, nicotina y cotinina.

PRETRATAMIENTO Y EXTRACCIÓN DE LA MUESTRA

- El pelo se lava para eliminar la contaminación externa con 2 mL de diclorometano durante 2 min (3 ciclos). El último disolvente de lavado se evapora, se le añade patrón interno (PI) y se analiza junto con la muestra para descartar un positivo debido a la contaminación externa. Posteriormente, el pelo se seca a 70°C, 40 min y se segmenta. Cada segmento se corta en pequeños trozos y se pesan 50 mg de pelo. Estos 50 mg de pelo se pulverizan usando un molino de bolas Precellys. A continuación se realiza una incubación del pelo (para romper su estructura interna y liberar la droga que se ha incorporado por el consumo y no por la contaminación externa), con 2 mL de acetonitrilo (ACN), 12 h, en baño a 50°C, tras la adición del PI. Las muestras se centrifugan a 4.000 rpm, 10 min, a 4°C y el sobrenadante se evapora con corriente de nitrógeno a 35°C y se reconstituye en 200 µL de metanol y 2 mL de tampón borato pH 9.
- La muestra se somete a 2 procesos de extracción. Primero se realiza una extracción líquido-líquido con 4 mL de hexano:acetato de etilo (55:45, v/v), agitando 15 min en rotor; a continuación se centrifuga (4.000 rpm, 10 min, 4 °C) y se evapora el disolvente. El extracto se vuelve a reconstituir en 200 µL de metanol y 2 mL de tampón borato pH 9

para realizar una extracción en fase sólida ("solid phase extraction", SPE) con cartuchos de fase reversa, Strata-X (Phenomenex, Torrance, CA, USA). Después de acondicionar los cartuchos con 2 mL de metanol y 2 mL de agua, se carga la muestra y posteriormente se realizan un lavado con 2 mL de agua con 5% metanol y otro con 2 mL de agua:metanol:hidróxido amónico (75:24.5:0.5, v:v). Después de secar los cartuchos con vacío durante 10 min los compuestos se eluyen con 2 mL de diclorometano:2-propanol (75:25, v:v). El disolvente se evapora y se reconstituye posteriormente con 100 µL de fase móvil inicial (mezcla de 2 mM con ácido fórmico 0,1% (pH 3) y ACN, 90:10, v:v), y se inyectan 45 µL en el LC-MS/MS.

ANÁLISIS LC-MS/MS

- El equipo empleado es un cromatógrafo Waters Alliance 2795 con horno de columna y el espectrómetro de masas un Quattro Micro™ API ESCI (Waters Corp., Milford, USA).
- La separación se realiza con una columna cromatográfica Atlantis T3 (2,1 mm x 100 mm, 3 µm) (Waters Corp., Milford, USA), a 30°C. La fase móvil está constituida por formiato amónico 2 mM con ácido fórmico 0,1% (pH 3) (A) y ACN (B), y se aplicó el siguiente gradiente a flujo de 0,25 mL/min: 0–1 min 10% B; 1–3 min de 10% a 15% B; 3–5,2 min 15% B; 5,2–7 min de 15% a 25% B; 7–9 min de 25% a 30% B; 9–16 min 30% B; 16–19 min de 30% a 45% B; 19–21 min de 45% a 90% B; 21–26 min 90% B; 26–26,3 min retorno a condiciones iniciales; y 26,3–32 min re-equilibrado de la columna.
- El espectrómetro de masas trabajó en modo de electrospray positivo (ESI+), con las siguientes condiciones: voltaje de capilar 3 kV; temperatura de la fuente 150 °C; temperatura del gas de desolvatación (nitrógeno), 450 °C; flujo del gas de desolvatación 550 L/h, y del gas de cono 45 L/h. Para la confirmación de la presencia de cada compuesto se monitorizaron 2 transiciones en modo "multiple reaction monitoring" (MRM). En el Anexo 3, se muestra el método de masas, incluyendo las transiciones y condiciones óptimas para cada compuesto analizado (voltaje de cono, energía de colisión y el tiempo de retención).

El método utilizado tuvo una linealidad desde 0,5-100 hasta 2.000-20.000 pg/mg, dependiendo del compuesto, y el LOD fue de 0,5-100 pg/mg. (Tabla 11).

3.10.2 Meconio: Sustancias determinadas y métodos de análisis

Tras el nacimiento del recién nacido se procedió a la recogida de meconio, cogiendo la mayor cantidad posible. Se almacenó congelado a -20°C hasta su transporte al laboratorio.

3.10.2.1 Meconio: Análisis de drogas básicas

SUSTANCIAS DETERMINADAS

Se determinaron: Morfina, codeína, 6AM, morfina-3-glucurónido (M-3-G), morfina-6-glucurónido (M-6-G), A, MA, MDA, MDMA, ecgoninametiléster (EME), BE, hidroxibenzoilecgonina (BE-OH), cocaína, cocaetilo, metadona y 2-etilideno-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina (EDDP).

PRETRATAMIENTO Y EXTRACCIÓN DE LA MUESTRA

- A 0,5 g de meconio se les añaden 2mL de metanol y ácido fórmico 0,01% y se agita en el rotor durante 30 min. Se centrifuga 10 min a 4000 rpm y el sobrenadante se evapora a sequedad con nitrógeno. A continuación se reconstituye la muestra en 200 µL de metanol y 2 mL de ácido fórmico 0,1% para realizar la SPE.
- Para la SPE se emplean cartuchos de fase reversa e intercambio catiónico OASIS MCX (3 cc, 60 mg) (Waters Corp., Milford, USA), que se acondicionan con 2 mL de metanol y 2 mL de agua. Después de cargar la muestra se realizan dos lavados con 2 mL de ácido acético 0,1 M y 2 mL de metanol. Tras secar el cartucho con vacío 10 min, los compuestos se eluyen con 3 mL de metanol con 5% de hidróxido amónico. El disolvente se evapora, se reconstituye en 200 µL de ácido fórmico 0,1% y se centrifuga a 14.000 rpm. El sobrenadante se transfiere a un vial de inyección y se inyectan 20 µL en el LC-MS/MS.

ANÁLISIS LC-MS/MS

- El equipo empleado es un cromatógrafo Waters Alliance 2795 con horno de columna y el espectrómetro de masas un Quattro Micro™ API ESCI (Waters Corp., Milford, USA).
- La separación se realiza con una columna cromatográfica Atlantis T3 (2,1 mm x 100 mm, 3 µm) (Waters Corp., Milford, USA), a 25°C. La fase móvil está constituida por ácido fórmico 0,1% (pH 3) (A) y ACN (B) y se aplicó el siguiente gradiente a flujo de 0,2 mL/min: 0–1 min 0% B; 1–10 min de 0% a 50% B; 10-13 min se mantiene en 50% B; 13-13,5 min retorno a condiciones iniciales; y 13,5-18 min re-equilibrado de la columna.
- El espectrómetro de masas trabajó en modo de electrospray positivo (ESI+) con las siguientes condiciones: voltaje de capilar 3 kV; temperatura de la fuente 130 °C; temperatura del gas de desolvatación (nitrógeno) fue 300 °C; flujo del gas de desolvatación 500 L/h, y del gas de cono 50 L/h. Para la confirmación de la presencia de cada compuesto se monitorizaron 2 transiciones MRM. En el Anexo 3, se muestra el método de masas, incluyendo las transiciones y condiciones óptimas para cada compuesto analizado (voltaje de cono, energía de colisión y tiempo de retención).

El método utilizado tuvo una linealidad desde 5-100 ó 500 ng/g, los LOQ fueron de 5 ng/g, y los LOD de 0,5-2,5 ng/g, dependiendo del tipo de compuesto. (Tabla 12).

3.10.2.2 Meconio: Análisis de cannabis

El método utilizado para el análisis de cannabis en meconio se ha publicado recientemente por el equipo del laboratorio participante en este estudio [236].

SUSTANCIAS DETERMINADAS

Se determinaron: THC, 11-hidroxiTHC (OHTHC), 11-nor-9-carboxiTHC (THCCOOH), 8-β-11-diOH-THC (diOHTHC), cannabinol (CBN), cannabidiol (CBD), y los glucuronidos de THC y THCCOOH.

PRETRATAMIENTO Y EXTRACCIÓN DE LA MUESTRA

- A 0,25 g de meconio se le añade 1 mL de metanol y se agita en el rotor durante 30 min. Se centrifuga 10 min a 5.000 rpm y el sobrenadante se evapora a sequedad con nitrógeno. A continuación se reconstituye la muestra en 200 µL de metanol y 2 mL de ácido fórmico 1% para realizar la SPE.
- Para la SPE se emplean cartuchos de modo mixto fase-reversa e intercambio catiónico OASIS MCX (3 cc, 60 mg) (Waters Corp., Milford, USA). La muestra se carga sin acondicionamiento previo del cartucho y a continuación se realiza un lavado con ACN/agua (15:85, v/v). Tras secar el cartucho con vacío durante 10 min se realiza la elución de los metabolitos con 2mL diclorometano/2-propanol (50:50, v/v). El disolvente se evapora con corriente de nitrógeno a 40°C y se reconstituye en 50 µL de 0,1% ácido fórmico/ACN, 60:40, v/v). La muestra se centrifuga 10 min a 14.000 rpm y se inyectan 20 µL en el LC-MS/MS.

ANÁLISIS LC-MS/MS

El equipo empleado es un cromatógrafo Waters Alliance 2795 con horno de columna y el espectrómetro de masas un Quattro Micro™ API ESCI (Waters Corp., Milford, USA).

- La separación se realiza con una columna cromatográfica Kinetex C18 (2,1 mm x 50 mm, 2,6 µm) (Phenomenex, Torrance, CA, USA) a 35°C, empleando una precolumna de 2,1 mm de diámetro interno (Phenomenex). La fase móvil está constituida por ácido fórmico 0,1% (pH 3) (A) y ACN (B) y se aplica el siguiente gradiente a flujo de 0,3 mL/min: 0–0,2 min 40% B; 0,2-6 min de 40% a 100% B; 6-6,5 min se mantiene en 100% B; 6,5-6,8 min retorno a condiciones iniciales; y 6,8-10 min re-equilibrado de la columna.

- El espectrómetro de masas trabajó en modo de electrospray positivo (ESI+) con las siguientes condiciones: voltaje de capilar 3 kV; temperatura de la fuente 150 °C; temperatura del gas de desolvatación (nitrógeno) fue 400 °C; flujo del gas de desolvatación 800 L/h, y del gas de cono 80 L/h. Para la confirmación de la presencia de cada compuesto se monitorizaron 2 transiciones MRM. En el Anexo 3, se muestra el método de masas, incluyendo las transiciones y condiciones óptimas para cada compuesto analizado (voltaje de cono, energía de colisión y tiempo de retención).

Los LOD estuvieron comprendidos entre 1 y 2 ng/g. Los LOQ fueron de 4 ng/g para todos los compuesto, excepto para el glucurónido del THC, para el que el LOQ es de 10 ng/g. (Tabla 12).

3.10.2.3 Meconio: Análisis de alcohol

SUSTANCIAS DETERMINADAS

Se determinó: EtG.

PRETRATAMIENTO Y EXTRACCIÓN DE LA MUESTRA

- A 0,5 g de meconio le añadimos 2 mL de ACN, y centrifugamos 10 minutos a 4.000 rpm. Se recoge el sobrenadante y se evapora a sequedad con nitrógeno. A continuación se reconstituye la muestra en 2 mL de agua para realizar la SPE.
- Para la SPE se emplean cartuchos de carbón grafitico poroso Clean Screen EtG (3 cc, 200 mg) (United Chemical, Bristol, PA, USA) que se acondicionan con 2 mL de metanol con 1% de ácido fórmico y 2 mL de agua con 1% de ácido fórmico. Después de cargar la muestra se realiza un lavado con 2mL de agua. Tras secar el cartucho con vacío 10 min, los compuestos se eluyen con 2 mL de metanol con 1% de ácido fórmico. El disolvente se evapora, y se reconstituye en 50 µL de ácido fórmico 0,1% en agua, y se centrifugan dentro de los insertos a 14.500 rpm durante 10 min. El sobrenadante se transfiere a un vial de inyección, y se inyectan 30 µL en el LC-MS/MS.

ANÁLISIS LC-MS/MS

- El equipo empleado es un cromatógrafo Acquity UPLC (Waters Corp., Milford, USA) con horno de columna y el espectrómetro de masas un Xevo TQD (Waters Corp.).
- La separación se realiza con una columna cromatográfica de carbón grafitico poroso Hypercarb (2,1 mm x 100 mm, 5 µm) (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) a 40°C. La fase móvil está constituida por ácido fórmico 0,1% (pH 3) (A) y ACN (B), y se

aplicó el siguiente gradiente a flujo de 0,3 mL/min: 0–6 min de 20% B a 95%; 6-6,2 min retorno a condiciones iniciales; y 6,2-10 min re-equilibrado de la columna.

- El espectrómetro de masas trabajó en modo de electrospray negativo (ESI-) con las siguientes condiciones: voltaje de capilar 2,5 kV; temperatura de la fuente 120°C; temperatura del gas de desolvatación (nitrógeno) 350°C; flujo del gas de desolvatación 800 L/h; y flujo del gas de cono (nitrógeno) 50 L/h.

El método utilizado tuvo una linealidad desde 10-500 ng/g, los LOQ fueron de 10 ng/g, y los LOD de 5 ng/g. (Tabla 12).

3.10.3 Placenta y cordón umbilical: Sustancias determinadas y métodos de análisis

Se utilizó el método validado y publicado por De Castro *et al.* para el análisis de placenta y cordón umbilical [226].

SUSTANCIAS DETERMINADAS

Se determinaron: Morfina, codeína, 6AM, M-3-G, M-6-G, A, MA, MDA, MDMA, EME, BE, BE-OH, cocaína, cocaetileno, metadona y EDDP.

PRETRATAMIENTO Y EXTRACCIÓN DE LA MUESTRA

- Se añaden 5 mL de agua a 1 g de placenta o cordón y se homogeniza con el dispersador Ultra-Turrax T8 (Ika) 2-3 min. Después se añaden 50 µL de PI a 1 µg/mL y 50 µL de ácido fórmico 10%, se agitan en el vórtex, y se centrifuga 15 min, a 4.000 rpm.
- Se recoge el sobrenadante y se realiza la SPE con cartuchos de fase reversa e intercambio catiónico OASIS MCX (3 cc, 60 mg) (Waters Corp., Milford, USA). Tras acondicionar los cartuchos con 2 mL de metanol y 2 mL de agua se carga la muestra y se realiza posteriormente un lavado con 2 mL de ácido fórmico al 0,1%. Los cartuchos se secan durante 15 minutos y los compuestos se eluyen con 3 mL de metanol con 5% de hidróxido amónico. El disolvente se evapora a seco con corriente de nitrógeno en un TurboVap (Zymark, Hopkinton, MA) a 35°C.

ANÁLISIS LC-MS/MS

El método de masas es el mismo que el utilizado para el análisis de meconio. Los parámetros de validación obtenidos para las variables linealidad, precisión, exactitud, LOD, LOQ, rendimiento de extracción, rendimiento global del proceso, efecto matriz y

especificidad (interferencias endógenas y exógenas) son iguales que los del análisis del meconio. El método utilizado tuvo una linealidad desde 1-5 hasta 100-500 ng/g dependiendo del compuesto y el LOD fue de 0,5-2,5 ng/g. (Tablas 13 y 14).

Tabla 10. Sustancias analizadas y sus metabolitos en las diferentes matrices

	PELO	MECONIO	PLACENTA Y CORDÓN
Tabaco	Nicotina Cotina	No analizado	No analizado
Alcohol	No analizado	EtG	No analizado
Cannabis	THC	THC diOHTHC THCCOOHGluc THCGluc THCCOOH THCOH CBN CBD	No analizado
Cocaína	Cocaína BE Cocaetileno	Cocaína BE Cocaetileno EME BE-OH	Cocaína BE Cocaetileno EME BE-OH
Anfetaminas	Anfetamina MA MDA MDMA	Anfetamina MA MDA MDMA	Anfetamina MA MDA MDMA
Opioides	Morfina 6-acetilmorfina Codeína Metadona Fentanilo	Morfina Morfina-3-G Morfina-6-G 6-acetilmorfina Codeína EDDP Metadona	Morfina Morfina-3-G Morfina-6-G 6-acetilmorfina Codeína EDDP Metadona
Fármacos	Ketamina Zolpidem Zopiclona Alprazolam Bromazepam Clonazepam Diazepam Flunitrazepam 7-aminoflunitrazepam Lorazepam Lormetazepam Nordiazepam Oxazepam Tetrazepam Triazolam Amitriptilina Citalopram Clorimipramina Fluoxetina Paroxetina Venlafaxina	No analizado	No analizado
LSD	LSD	No analizado	No analizado
Escopolamina	Escopolamina	No analizado	No analizado

Tabla 11. Pelo: LOD, LOQ y linearidad para las diferentes sustancias

Sustancia	Metabolito	LOD (ng/g)	LOQ (ng/g)	Linearidad (ng/g)
Tabaco	Cotina	100	100	200-20.000
	Nicotina	200	200	200-20.000
Cannabis	THC	50	100	100-20.000
Cocaína	Cocaína	2	20	20-20.000
	BE	10	20	20-20.000
	Cocaetileno	20	20	20-2.000
Anfetaminas	A	2	20	20-20.000
	MA	2	20	20-20.000
	MDA	2	20	20-20.000
	MDMA	2	20	20-2.000
Opioides	Morfina	5	20	20-20.000
	Codeína	2	20	20-20.000
	6-AM	2	20	20-20.000
	Metadona	2	20	20-20.000
	Fentanilo	2	5	5-2.000
Fármacos	Fármacos	2-10	5-20	LOQ-5.000/20.000
Escopolamina	Escopolamina	2	5	5-2.000
LSD	LSD	0,2	0,5	0,5-2000

Tabla 12. Meconio: LOD, LOQ y linearidad para las diferentes sustancias

Sustancia	Metabolito	LOD (ng/g)	LOQ (ng/g)	Linearidad (ng/g)
Alcohol	EtG	5	10	10-500
Cannabis	THC	1	4	4-400
	DiOHTHC	2	4	4-400
	THCCOOHGluc	2	4	4-400
	THCgluc	2	10	10-400
	THCCOOH	1	4	4-400
	THCOH	1	4	4-400
	CBN	1	4	4-400
	CBD	2	4	4-400
	Cocaína	Cocaína	1	5
BE		2,5	5	5-500
Cocaetileno		0,5	5	5-500
EME		1	5	5-500
BE-OH		2,5	5	5-500
Anfetaminas	A	2,5	5	5-500
	MA	1	5	5-500
	MDA	1	5	5-500
	MDMA	1	5	5-500
Opioides	Morfina	2,5	5	5-500
	M-3-G	2,5	5	5-500
	M-6-G	2,5	5	5-500
	Codeína	5	5	5-500
	6-AM	2,5	5	5-500
	EDDP	0,5	5	5-500
	Metadona	0,5	5	5-500

Tabla 13. Placenta: LOD, LOQ y linealidad para las diferentes sustancias

Sustancia	Metabolito	LOD (ng/g)	LOQ (ng/g)	Linealidad (ng/g)
Cocaína	Cocaína	0,5	1	1-500
	BE	0,5	1	1-500
	Cocaetileno	0,5	1	1-500
	EME	0,75	2,5	2,5-500
	BE-OH	0,5	1	1-500
Anfetaminas	A	2,5	5	5-500
	MA	0,5	1	0,5-500
	MDA	1	2,5	2,5-500
	MDMA	0,75	1	1-500
Opioides	Morfina	0,75	1	1-500
	M-3-G	2,5	5	5-500
	M-6-G	2,5	5	5-500
	Codeína	0,75	1	1-500
	6-AM	0,75	1	1-500
	EDDP	0,5	1	1-500
	Metadona	0,5	1	1-500

Tabla 14. Cordón umbilical: LOD, LOQ y linealidad para las diferentes sustancias

Sustancia	Metabolito	LOD (ng/g)	LOQ (ng/g)	Linealidad (ng/g)
Cocaína	Cocaína	0,5	1	1-500
	BE	0,5	1	1-500
	Cocaetileno	0,5	1	1-500
	EME	0,5	1	1-500
	BE-OH	0,75	1	1-500
Anfetaminas	A	0,75	1	1-500
	MA	0,75	1	0,75-500
	MDA	0,5	1	1-500
	MDMA	0,5	1	1-500
Opioides	Morfina	0,75	1	1-500
	M-3-G	1	2,5	2,5-500
	M-6-G	1	2,5	2,5-500
	Codeína	1	2,5	2,5-500
	6-AM	0,75	1	1-500
	EDDP	0,5	1	1-500
	Metadona	0,5	1	1-500

3.11 DEFINICIÓN DE RESULTADO POSITIVO

Consideramos diferentes supuestos según la muestra analizada:

- **Cabello de la madre.** Se consideró resultado positivo en cabello cuando los niveles obtenidos de los diferentes metabolitos estuvieron por encima de los LOQ del método utilizado. Para diferenciar si el consumo fue esporádico o crónico (alta exposición del feto) se utilizaron los "cut-offs" que emplea la SoHT [237]. En base a esto diferenciamos los siguientes supuestos:

- Resultado positivo con "**alta exposición**": Los resultados obtenidos estaban por encima de los "*cut-offs*" recomendados por la SoHT (Tabla 15) en el caso de drogas de abuso ilegales [237]. Para la metadona se utilizó el límite de 200; para fármacos 100; para nicotina 200 y cotinina 100 pg/mg [238].
- Resultado positivo con "**exposición intermedia**": Alguno de los segmentos analizados, pero no todos, estaban por encima de los "*cut-offs*" de la SoHT.
- Resultado positivo con "**baja exposición**": Los resultados obtenidos estaban todos por debajo de los "*cut-offs*" de la SoHT, pero por encima de los LOQ del método utilizado. (Tabla 11).
- Resultado negativo o "**no exposición**": Todas las sustancias analizadas fueron negativas.

Tabla 15. "*Cut-offs*" recomendados por la SoHT para identificar consumo de sustancias [237]

Grupo	Compuesto	Screening	Confirmación
		"Cut-off" (ng/mg)	"Cut-off" (ng/mg)
Anfetaminas	A	0,2	0,2
	MA	0,2	0,2
	MDA	0,2	0,2
	MDMA	0,2	0,2
Cannabinoides	THC	0,1	0,05
	THCCOOH	—	0,0002
Cocaína	Cocaína	0,5	0,5
	BE, EME, Cocaetileno	—	0,005
Opiáceos	Morfina	0,2	0,2
	Codeína	0,2	0,2
	6-AM	0,2	0,2
Metadona	Metadona	0,2	0,2
	EDDP	—	0,05

- **Meconio, placenta y cordón umbilical.** La muestra fue considerada positiva, y por tanto existió exposición intraútero a sustancias de abuso, cuando el resultado para cualquiera de las sustancias analizadas tuvo una concentración por encima del LOQ del método utilizado (Tabla 12).

3.12 SUBESTUDIO 1. ESTUDIO DE CASOS-CONTROLES ANIDADO

Para la resolución del **objetivo 3**¹ y del **objetivo 4**² se diseñó un estudio de casos-controles anidado en la cohorte inicial. Se consideraron casos aquellas diadas en las que hubo algún resultado positivo en alguna de las matrices, al menos a una de las sustancias analizadas, obteniéndose un total de 284 casos. Se consideraron controles las diadas madre/recién nacido en las que se pudieron analizar todas las muestras, para todas las sustancias, que resultaron negativas y en las que, además, las madres habían declarado no consumir ninguna sustancia durante la gestación, obteniéndose un total de 306 controles.

3.13 SUBESTUDIO 2. COHORTE DE SEGUIMIENTO A LOS 3 AÑOS

RESOLUCIÓN DEL OBJETIVO 5

Para la resolución del **objetivo 5**³ se realizó un seguimiento clínico (a los 18 meses y a los 3 años de edad) de un subgrupo de sujetos del estudio de casos-controles. Este grupo estuvo formado por los niños que se pudieron localizar y cuyos progenitores aceptaron participar y firmaron un nuevo consentimiento informado. Se siguieron 127 niños, 41 pertenecían al grupo de controles y 86 al de casos.

Todos los participantes fueron citados en consulta, se realizó una exploración física sistemática y se utilizaron diferentes escalas de valoración que se detallarán a continuación. Los pediatras encargados de efectuar la revisión de los niños desconocían el grupo de procedencia.

Los instrumentos utilizados en la evaluación fueron los siguientes:

- 18 meses: Evaluación de la aparición de rasgos de **TEA**. Se utilizó el "Modified Check list for Autism in Toddlers" (M-CHAT®), que es un test altamente fiable para la detección de rasgos autistas. Se consideraron positivos aquellos niños que puntuaron mal en tres de los ítems analizados o en dos o más ítems considerados críticos (preguntas 2, 7, 9, 13, 14 y 15 del test).
- 3 años: Evaluación de la aparición de rasgos precoces de **TDAH**. Se utilizó un cuestionario planteado por J. Vaquerizo en 2005 que consta de varias preguntas, basadas en niños con TDAH ya diagnosticado, a las que respondieron los padres [239]. (Anexo 4).

¹ Objetivo 3: Valoración de la repercusión del estado socioeconómico sobre el consumo de sustancias de abuso. Determinación de la influencia del conocimiento de estado de gestación sobre los hábitos de consumo. Determinación del grado de correlación entre la encuesta de consumo de sustancias durante la gestación y los análisis biológicos.

² Objetivo 4: Valoración de los efectos de la exposición intraútero a las diferentes sustancias de abuso analizadas en el estudio sobre la gestación, el parto, el período neonatal y los 2 primeros años de vida del niño.

³ Objetivo 5: Valoración del efecto de la exposición intraútero a sustancias de abuso sobre el neurodesarrollo temprano.

- 3 años: Evaluación del **desarrollo psicomotor**. Se utilizó el test de Haizea-Llevant, que permite comprobar el nivel de desarrollo cognitivo, social y motor de niños de 0 a 5 años. Incluye 97 indicadores que se distribuyen en las siguientes áreas: socialización (26 ítems), lenguaje y lógica-matemática (31 ítems), manipulación (19 ítems) y postural (21 ítems). Para la interpretación del test se traza una línea vertical correspondiente a la edad en meses del niño y se valora que éste realice los ítems que quedan a la izquierda de la línea trazada o aquéllos que atraviesa la misma. Cuando se observa la falta de adquisición de dichos indicadores en una o varias áreas y/o la presencia de señales de alerta, se debe tener en cuenta la posibilidad de la existencia de un retraso psicomotor [240, 241]. (Anexo 4).

RESOLUCIÓN DEL OBJETIVO 6

Para la resolución del **objetivo 6**⁴ también se realizó un control clínico a los 3 años de edad, de un subgrupo de sujetos del estudio de casos-contrroles anidado en la cohorte inicial.

Para valorar la influencia de la exposición intraútero a tabaco y/o cannabis durante los 3 primeros años de vida se evaluó a todos los niños que hubiesen cumplido 3 años, con resultado analítico positivo a nicotina y/o cannabis y/o sus metabolitos correspondientes, cuyos padres aceptaron acudir a una revisión y firmaron un nuevo consentimiento informado. Asimismo, se evaluó un grupo control que no estuvo expuesto a ninguna sustancia de abuso durante la gestación ni en sus 3 primeros años de vida. Se excluyeron niños con edad gestacional inferior a 34 semanas y/o peso al nacimiento menor a 1.500 gramos, niños con patología respiratoria perinatal que precisase ventilación mecánica más de 2 días, niños con patología neurológica grave y niños con malformaciones mayores y/o cromosomopatías. Se evaluaron 75 niños, 33 pertenecían al grupo de controles y 42 al grupo de casos.

En el momento de la consulta se realizó:

- Cuestionario a los padres sobre hábito tabáquico de los convivientes con el niño. Se recogieron datos sobre si fumaban o no, número de cigarrillos fumados al día, si consumían cannabis, si fumaban en el interior del hogar y si fumaban delante del niño.
- Cuestionario a los padres sobre antecedentes familiares de atopia y alergias alimentarias y/o farmacológicas. Se preguntó sobre hábitos alimentarios (lactancia materna en primeros años), y sobre asistencia a guardería.
- Adaptación del cuestionario ISAAC–International Study of Asthma and Allergy in Children [242], para preguntar a los padres sobre síntomas respiratorios y/o alérgicos presente en el niño. (Anexo 5).

⁴ Objetivo 6: Valoración del efecto de la exposición prenatal a tabaco y/o cannabis en el desarrollo de patología respiratoria en los primeros 3 años de vida.

- Revisión retrospectiva de la historia clínica electrónica de los niños hasta el momento de la consulta, con el fin de obtener información objetiva sobre la patología respiratoria, incluyendo la asistencia a su Pediatra de Atención Primaria, la asistencia a Servicios de Urgencias y los ingresos hospitalarios por dicha patología.

3.14 REGISTRO Y GESTIÓN DE LOS DATOS

Para el registro de los datos se diseñó, respetando la Ley Orgánica de Protección de Datos de carácter personal y el reglamento que la desarrolla, la base de datos "*Detección del consumo de sustancias de abuso durante la gestación*", en la que se registraron todos los datos obtenidos, clínicos y analíticos.

3.15 INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el manejo y análisis de los datos, se utilizaron el programa estadístico SPSS® en su versión 19.0 (IBM Corp. Released 2010. IBM SPSS Statistics for Windows, versión 19.0. Armonk, NY:IBM Corp.), y el programa Epidat 3.1.

Se realizó una estadística descriptiva tanto de las variables cuantitativas, presentando media, desviación estándar, mediana y valores máximo y mínimo cuando se consideró necesario; como de los caracteres cualitativos en los que se expresaron frecuencias absolutas y relativas porcentuales. Los datos fueron analizados para la muestra global y para aquéllos subgrupos que se consideraron de interés para el cumplimiento de los objetivos marcados.

Para esclarecer la posible asociación entre las diferentes variables de interés se realizaron distintos test estadísticos, elegidos dependiendo de la naturaleza de dichas variables. Se consideró significativo un valor de p inferior a 0,05.

Se realizaron varios análisis multivariantes con el objetivo de valorar el efecto independiente de cada una de las variables consideradas de interés sobre cada una de las variables dependientes que se decidió analizar. Se realizó primero un análisis univariante de las variables dependientes frente a las variables independientes que se consideraron de interés. El modelo multivariante se realizó siguiendo el método de pasos hacia delante con la prueba de la razón de verosimilitud para comprobar las covariables a incluir o excluir. Se fueron introduciendo las variables una a una en el modelo hasta que las variables que estaban fuera del modelo no fueron significativas. Los diferentes análisis multivariantes se realizaron para la población casos en general y para la población con monoconsumo de tabaco por ser ésta la sustancia con más positivos detectados entre las mujeres de nuestro estudio.

A continuación se detallarán los diferentes análisis estadísticos realizados para la resolución de los diferentes objetivos.

OBJETIVOS 1, 2 Y 3

- Estadística descriptiva.
- Análisis de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positiva y razón de verosimilitud negativa, para las matrices meconio, placenta y cordón umbilical.
- Estadística comparativa:
 - Análisis **bivariante**: Para el estudio de asociación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher cuando el número de observaciones era muy pequeño (más del 20% de las casillas de la tabla de contingencia utilizada tienen una frecuencia esperada menor de 5).
 - Análisis **multivariante**:
 - Variables **socioeconómicas**: *Edad* (se introdujo en el modelo sin categorizar), *estudios universitarios*, *profesión* (se recodificó en 2 grupos: paro o trabajo no remunerado o no trabaja, frente a trabajo remunerado) y *estado civil* (se recodificó en 2 grupos: solteras o divorciadas frente a casadas o pareja de hecho).
- **Test de McNemar**: Se utilizó para valorar si el estar embarazada suponía un cambio en la confesión de consumo de sustancias por parte de las madres. Para su cálculo se utilizaron los datos de consumo antes de la gestación y durante la misma, recogidos en la encuesta.
- **Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon**: Se utilizó para valorar si existía un descenso de la cantidad de sustancia consumida comparando tercer y primer trimestre. El motivo de elegir esta prueba fue que los datos de la diferencia de consumo entre tercer y primer trimestre no seguían una distribución normal.
- **Índice Kappa**: Se utilizó para valorar el grado de concordancia existente entre los resultados analíticos de las diferentes matrices y las respuestas de las madres recogidas en la encuesta cumplimentada por ellas. Landis y Koch [243],0 propusieron en 1977 una escala de interpretación del valor de kappa que considera como aceptable un valor mayor o igual a 0,40 y excelentes los valores superiores a 0,75.

OBJETIVO 4

- Estadística descriptiva y estadística comparativa:
 - Análisis **bivariante**:
 - Comparación entre variables cualitativas: Se utilizó la prueba de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher cuando el número de observaciones era muy pequeño (más del 20% de las casillas de la tabla tienen una frecuencia esperada menor de 5).

- Comparación entre variables cualitativas y cuantitativas: Se utilizó la prueba T-Student o la U de Mann-Whitney según las variables cuantitativas siguiesen o no una distribución normal, para cuya comprobación se utilizó el test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Se utilizó la prueba de Levene para la comprobación de igualdad de varianzas.
- Asociación entre variables cuantitativas: Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson (cuando fue preciso, se normalizaron previamente las variables, aplicando el logaritmo neperiano de las mismas).
- Análisis **multivariante**:
 - Variable **gestación complicada**: Tomó el valor "sí" siempre que durante la gestación hubiese aparecido al menos una de las siguientes complicaciones: alteración en ecografía, HTA, diabetes, sangrado, amenaza de parto prematuro (APP), otras complicaciones, VIH o VHC.
 - La variable **aborto** se recodificó en 3 grupos: no aborto, IVE, aborto espontáneo.
 - Variable **medicación**: Tomó el valor "sí" siempre que existiese al menos una respuesta afirmativa en alguna de las siguientes variables: dolantina, haloperidol, propofol, morfina u otros medicamenteos.
 - Variable **anestesia**: Tomó el valor "sí" siempre que al menos una de las siguientes variables fuese positiva: epidural, raquídea o general.
 - Variable **consumo**: Casos frente a controles.
 - Variable **tabaco**: Consumidoras de tabaco en monoconsumo frente a controles.

OBJETIVO 5 y 6

- Estadística descriptiva y estadística comparativa:
 - Análisis **bivariante**:
 - Comparación entre variables cualitativas: Se utilizó la prueba de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher cuando el número de observaciones era muy pequeño (más del 20% de las casillas de la tabla de contingencia utilizada tienen una frecuencia esperada menor de 5).

3.16 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia (Código de Registro 2013/361) y por el Comité de Bioética de la Universidad de Santiago de Compostela (Anexo 6). Se solicitó la firma de un consentimiento informado, elaborado para el presente estudio, que autorizase la recolección de muestras y la revisión de las historias clínicas para la diada madre-niño/a.

El estudio se realizó respetando los principios fundamentales de la Declaración de Helsinki de principios éticos para la investigación médica en seres humanos, así como con las normas de Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional sobre Armonización (BPC ICH) y respetando los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica.

La recogida y almacenamiento de las muestras se realizó conforme a la Ley de Investigación Biomédica 14/2007 y al RD 1716/2011, del 18 de noviembre, en la que se establece el tratamiento de las muestras biológicas de origen humano con fines de investigación.

Durante el estudio se mantuvo en todo momento la confidencialidad de los datos, de manera que los archivos empleados no contenían información que posibilitasen la identificación de pacientes de acuerdo con la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre) y el reglamento que la desarrolla (RD 1720/2007 del 21 de diciembre). Únicamente los investigadores tuvieron acceso a los resultados de los análisis y/o la historia clínica de los sujetos incluidos en el estudio.



4

Resultados



4 RESULTADOS

4.1 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN Y DE LAS MUESTRAS INCLUIDAS

Se incluyeron en el estudio un total de 867 diadas madre/recién nacido, de las cuáles 683 pertenecían al área sanitaria de Vigo y 184 a la de Santiago de Compostela. En la Tabla 16 se reflejan las muestras recogidas y las que finalmente se analizaron. El motivo de no analizar algunas de las muestras recogidas fue:

- Pelo o meconio: Escasez de muestra o mala conservación de la misma.
- Placenta y cordón umbilical: Sólo se analizaron en el caso de que hubiese un resultado positivo en alguna de las otras matrices y/o un alto grado de sospecha de consumo.

Los grupos de sustancias de consumo analizadas, agrupadas de acuerdo a grupos farmacológicos, fueron: tabaco, alcohol, cannabis, cocaína, anfetaminas, opioides, otros fármacos con acción sobre el SNC, LSD y escopolamina.

Tabla 16. Resumen de las muestras recogidas y analizadas en los centros participantes

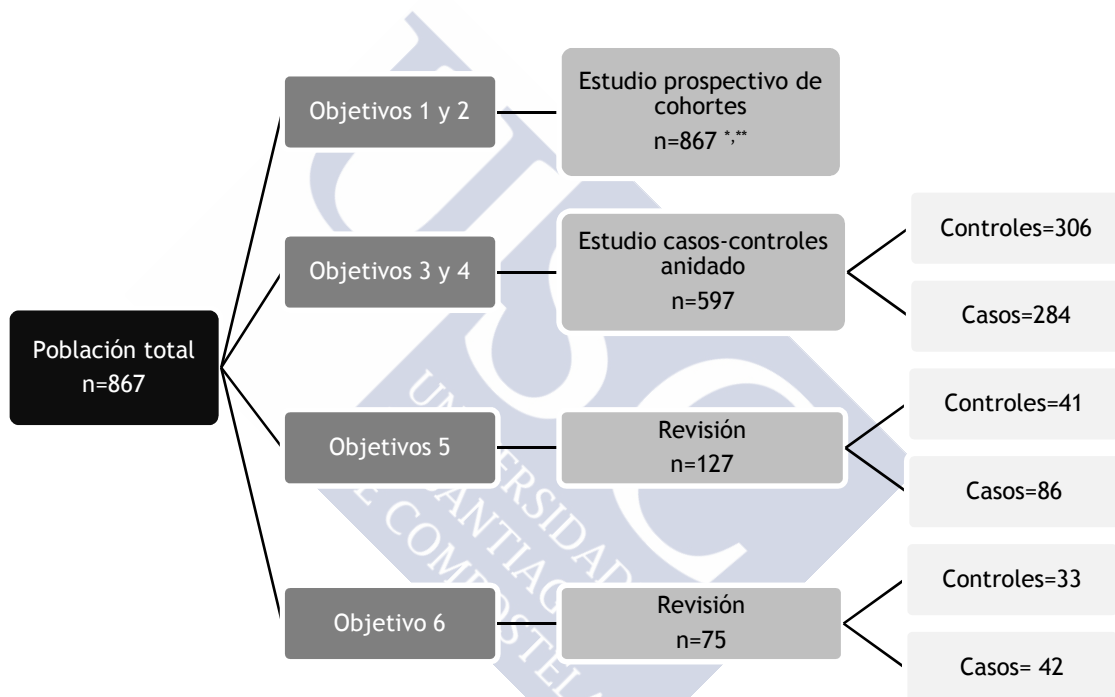
		VIGO		SANTIAGO		Total
		Recogidas	Analizadas	Recogidas	Analizadas	analizado
Madre	Pelo	683	679	184	179	858
RN	Meconio	575	575	177	177	752
Materno/fetal	Placenta	683	116	184	26	142
	Cordón umbilical	683	114	184	26	140

Para la resolución de los diferentes objetivos se utilizaron diferentes grupos de sujetos:

- Para la resolución de los objetivos 1 y 2 se utilizó la cohorte inicial con un total de 867 diadas madre/recién nacido.
- Para la resolución de los objetivos 3 y 4 se planteó un estudio de casos y controles anidado en la cohorte inicial. Se eligieron como controles las diadas madre/recién nacido en las que se pudieron analizar todas las muestras, para todas las sustancias, que resultaron negativas y que además habían declarado en la encuesta no consumir ninguna sustancia durante la gestación. Se obtuvo un total de 306 controles. Se consideraron casos aquellas

diadas en las que hubo algún resultado positivo en alguna de las matrices, al menos a una de las sustancias estudiadas y se obtuvo un total de 284 casos.

- Para la resolución del objetivo 5 se realizó un control clínico, a los 18 meses y a los 3 años de edad, de un subgrupo de sujetos del estudio de casos-contrroles anidado en la cohorte inicial. Se evaluaron 127 niños, 41 del grupo de controles y 86 del de casos.
- Para la resolución del objetivo 6 se realizó un control clínico a los 3 años de edad de un subgrupo de sujetos del estudio de casos-contrroles anidado en la cohorte inicial. Se evaluaron 75 niños, 33 del grupo de controles y 42 del grupo de casos. Los casos fueron, en esta ocasión, niños expuestos prenatalmente a tabaco y/o cannabis.



*Pelo: No pudieron analizarse 9 muestras de cabello por escasez del mechón de pelo obtenido o mala conservación. Se mantuvieron dentro del estudio estas 9 mujeres por disponer de meconio del recién nacido para analizar.

**Meconio: Pudieron analizarse 752 meconios, en el resto de casos o no pudo recogerse la muestra o la cantidad fue insuficiente para la realización de los análisis objeto del estudio.

Figura 6. Esquema del tipo de estudio y población utilizada para la resolución de cada objetivo

4.2 OBJETIVO 1. CONSUMO REAL DE SUSTANCIAS DE ABUSO ENTRE LAS MUJERES GESTANTES DE NUESTRO MEDIO

- Tipo de estudio: Prospectivo de cohortes.
- Población: Cohorte de 867 diadas madre/recién nacido.

4.2.1 Epidemiología

La edad media de las participantes fue de 32,2 años (16 - 46), teniendo un 19,1% entre 18-28 años, un 71,4% entre 29 y 38 años, un 9,1% eran mayores de 38 años y un 0,3% eran menores de 18 años. De todas las encuestadas, el 29,6% habían cursado estudios universitarios y un 44,1%, estaban casadas. El 10,5% no realizaban una actividad laboral remunerada y el 14,6% referían estar en el paro. En la Tabla 17 se recogen las características socioeconómicas de las mujeres participantes en el estudio.

Tabla 17. Características socioeconómicas de todas las mujeres participantes (n=867)

		n (%)
Edad madre	≤ 28 años	169 (19,4)
	29-38 años	619 (71,4)
	> 38 años	79 (9,1)
Estudios	Sin estudios	2 (0,2)
	Primaria	58 (6,7)
	Secundaria	129 (14,9)
	FP/Módulo	192 (22,1)
	Universidad	257 (29,6)
	NS/NC*	229 (26,4)
Profesión (Clasificación CIUO)	No trabaja	76 (8,8)
	Ciencias e ingeniería	36 (4,2)
	Salud	75 (8,7)
	Enseñanza y ciencias sociales	51 (5,9)
	Comunicaciones	6 (0,7)
	Servicios jurídicos, económicos y administrativos	116 (13,4)
	Conductores	1 (0,1)
	Empresarios, directivos	9 (1)
	Comercio	87 (10)
	Hostelería y otros servicios	56 (6,5)
	Cuerpos de seguridad	2 (0,2)
	Agropecuario, minería	4 (0,5)
	Artesanos y operarios	38 (4,4)
	Limpiadores y asistentes	21 (2,4)
	Profesión artística	1 (0,1)
	Ama de casa	15 (1,7)
	Pensionista	1 (0,1)
Paro	127 (14,6)	
NS/NC	145 (16,7)	
Estado civil	Soltera	86 (9,9)
	Casada/Pareja de hecho	520 (60)
	Divorciada	7 (0,8)
	NS/NC	254 (29,3)

*NS/NC: No sabe / No contesta

4.2.2 Encuesta de hábitos de consumo

Las mujeres participantes en el estudio cumplieron una encuesta con preguntas relacionadas con hábitos de consumo de sustancias antes y durante la gestación. Respondieron a las preguntas sobre el consumo antes de la gestación 726 mujeres (83,7%) y sobre el consumo durante la gestación 724 (83,5%). En las Tablas 18 y 19 se resumen las respuestas sobre el tipo de sustancia consumida y su frecuencia.

Tabla 18. Testimonio de consumo antes y durante la gestación (n=867)

CONSUMO	SI, n (%)	NO, n (%)	NS/NC, n (%)
Previo gestación	425 (49)	301 (34,7)	141 (16,3)
Durante gestación	171 (19,7)	553 (63,8)	143 (16,5)

Tabla 19. Testimonio y frecuencia de consumo, antes y durante la gestación, de sustancias específicas

SUSTANCIA	Frecuencia	PREVIO GESTACIÓN n (%)	DURANTE GESTACIÓN n (%)	Edad inicio media (min-max)
Tabaco	Nada	439 (50,6)	593 (68,4)	16,76 años (11-30)
	< 10 cig/día	167 (19,3)	112 (12,9)	
	10-20 cig/día	104 (12)	17 (2)	
	> 20 cig/día	11 (1,3)	1 (0,1)	
	NS/NC	146 (16,8)	144 (16,6)	
Alcohol	Nunca	289 (33,3)	630 (72,7)	18,1 años (13-30)
	Esporádico	345 (39,8)	88 (10,1)	
	Fin de semana	86 (9,9)	4 (0,5)	
	Diario	4 (0,5)	1 (0,1)	
	NS/NC	143 (16,5)	144 (16,6)	
Cannabis	Nunca	636 (73,4)	702 (81)	18,73 años (10-33)
	Esporádico	67 (7,7)	13 (1,5)	
	Fin de semana	2 (0,2)	0	
	Diario	15 (1,7)	5 (0,6)	
	NS/NC	147 (17)	147 (17)	
Cocaína	Nunca	692 (79,8)	717 (82,7)	21,8 años (16-30)
	Esporádico	24 (2,8)	6 (0,7)	
	Fin de semana	8 (0,9)	1 (0,1)	
	Diario	0	0	
	NS/NC	143 (16,5)	143 (16,5)	
Anfetaminas	Nunca	719 (82,9)	723 (83,4)	-
	Esporádico	2 (0,2)	0	
	Fin de semana	2 (0,2)	0	
	Diario	0	0	
	NS/NC	144 (16,6)	144 (16,6)	

Tabla 19 (Continuación). Testimonio y frecuencia de consumo, antes y durante la gestación

SUSTANCIA	Frecuencia	PREVIO GESTACIÓN n (%)	DURANTE GESTACIÓN n (%)	Edad inicio media (min-max)
LSD	Nunca	721 (83,2)	723 (83,4)	-
	Esporádico	2 (0,2)	0	
	Fin de semana	0	0	
	Diario	0	0	
	NS/NC	144 (16,6)	144 (16,6)	
Heroína	Nunca	716 (82,6)	722 (83,3)	25,14 años (20-30)
	Esporádico	3 (0,3)	0	
	Fin de semana	0	0	
	Diario	5 (0,6)	2 (0,2)	
	NS/NC	143 (16,5)	143 (16,5)	
Metadona	Si*	9 (1)	9 (1)	25,14 años (19-30)
	No	715 (82,5)	715 (82,5)	
	NS/NC	143 (16,5)	143 (16,5)	

* La dosis de metadona, expresada en media (mín-máx), previo a la gestación fue de 68,42 mg (15-190) y durante el embarazo, 42,71 mg (10 - 90).

Preguntadas por el consumo de otros psicofármacos, 36 mujeres (4,2%) reconocieron el consumo de ansiolíticos y seis (0,7%) el consumo de antidepresivos, solos o asociados a ansiolíticos, durante la gestación. En ninguno de los dos casos especificaron si ya los consumían antes de la gestación.

En las Figuras 7 y 8 se muestra una representación gráfica del testimonio de consumo, antes y durante la gestación de las mujeres participantes en el estudio.

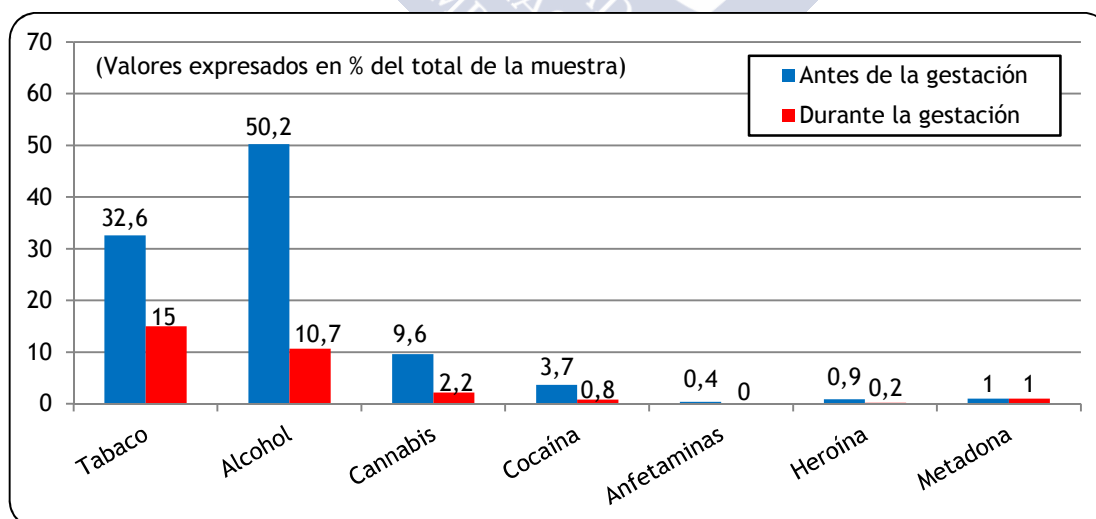


Figura 7. Testimonio de consumo previo y durante la gestación de las mujeres participantes en el estudio

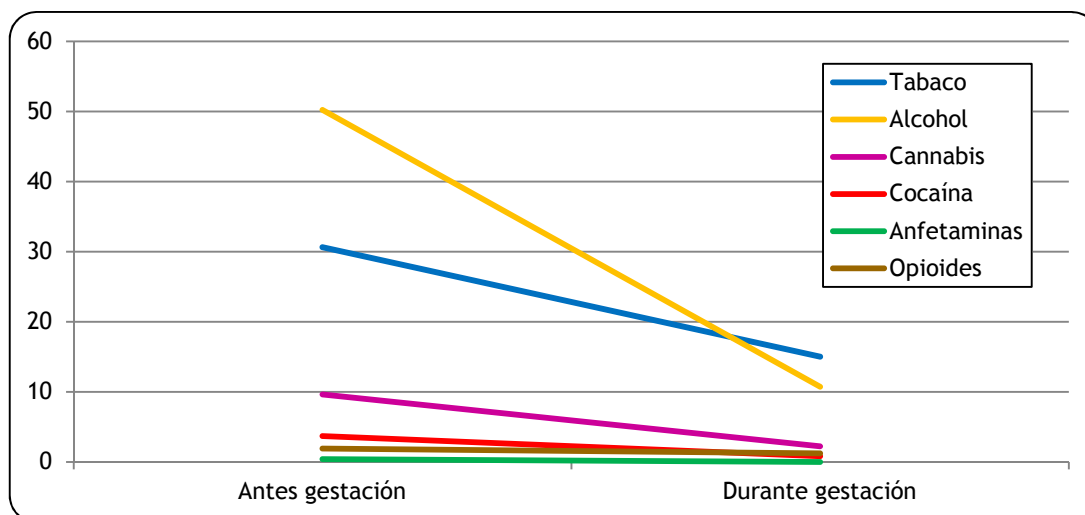


Figura 8. Representación del descenso de consumo tras el conocimiento del embarazo, según encuesta

Se preguntó acerca del consumo de los padres. 536 mujeres contestaron a esta pregunta y refirieron algún tipo de consumo en el 34,8% de los casos, siendo mayoritario el consumo de alcohol y tabaco.

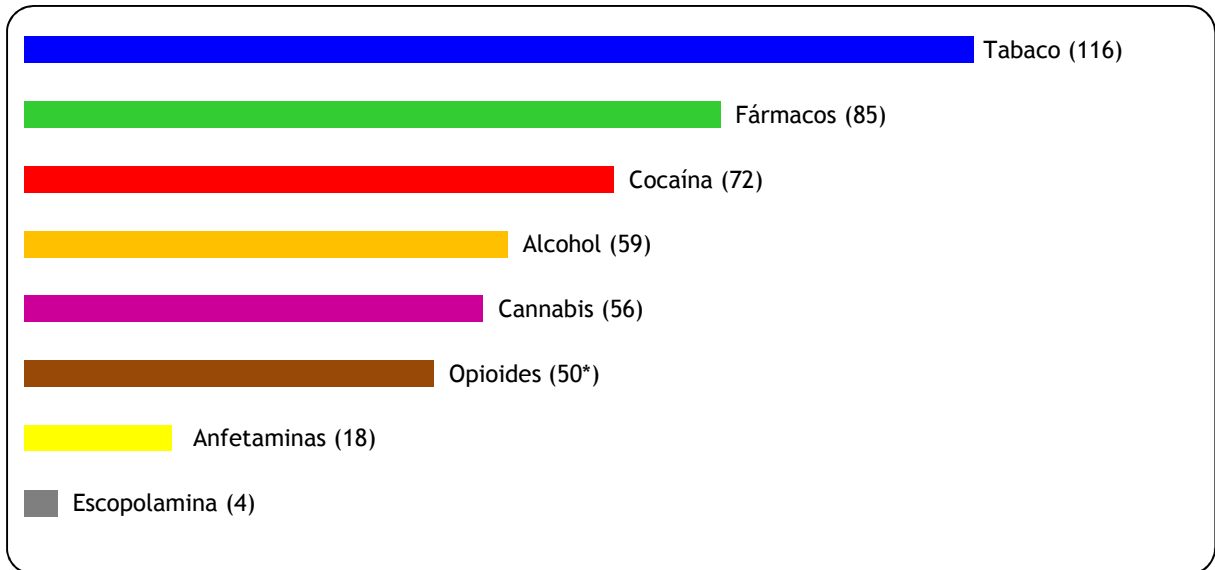
En uno de los apartados de la encuesta se hicieron 3 preguntas abiertas a las madres. Estas preguntas fueron:

- Pregunta 1: *¿Crees que el consumo de drogas y/o medicamentos durante el embarazo puede afectar a la salud de tu hijo/a?* El 60,3% respondió de manera afirmativa.
- Pregunta 2: *¿Estarías de acuerdo en realizar una detección sistemática en todos los recién nacidos del posible consumo de tóxicos durante la gestación?* El 55,9% estaría de acuerdo en realizar un *screening* universal, frente al 1,8% que estaría en contra. El resto de mujeres no contestaron a esta pregunta.
- Pregunta 3: *¿Crees que esto mejoraría la prevención de problemas en los niños y permitiría tomar las medidas necesarias lo antes posible?* El 57,1% contestaron que sí creían que la detección precoz mejoraría la prevención de problemas en los niños.

La verosimilitud del testimonio con respecto a resultados objetivos resultantes del análisis de muestras biológicas, se explicará detenidamente en el apartado 4.4.3.

4.2.3 Determinación analítica

Tras el análisis de las diferentes matrices empleando los métodos descritos en el apartado de material y métodos se obtuvo un resultado positivo en alguna de las matrices y a una o varias de las sustancias analizadas en 291 mujeres, que representan un 33,5% del total de las muestras analizadas. En la Figura 9 se detallan los positivos encontrados.



*De estos 50 positivos a opioides, 7 sólo resultaron positivos a morfina y/o sus metabolitos, como consecuencia del uso de este fármaco como analgésico en el periparto, en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (exposición terapéutica).

Figura 9. Positivos (n) para los distintos grupos de sustancias en alguna de las matrices objeto de análisis

De las 291 mujeres en las que se obtuvo algún resultado positivo, 186 (64%) sólo lo fueron a 1 sustancia y el resto, 105 mujeres (36%), a dos o más sustancias. En las Figuras 10 y 11 se muestra una representación del número de consumidoras en mono o policonsumo de manera global y según cada grupo de sustancias.

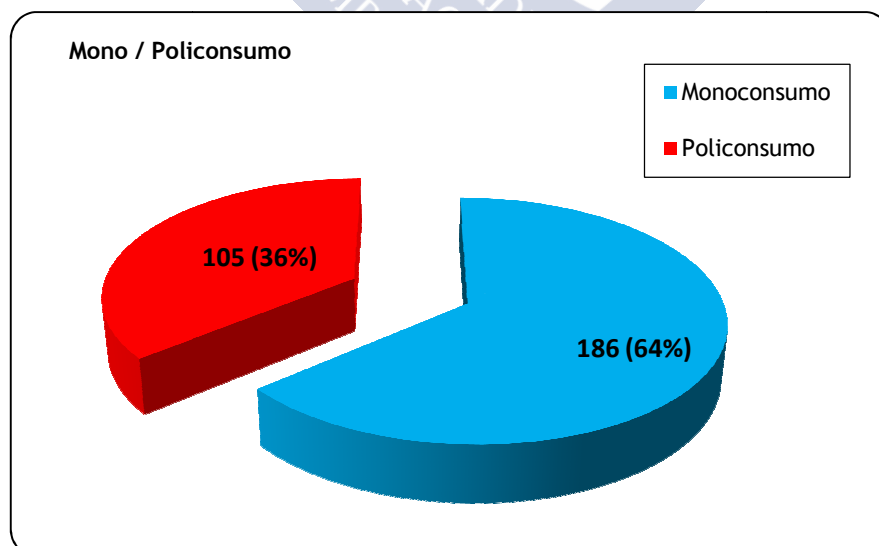


Figura 10. Monoconsumo vs policonsumo (n=291 casos)

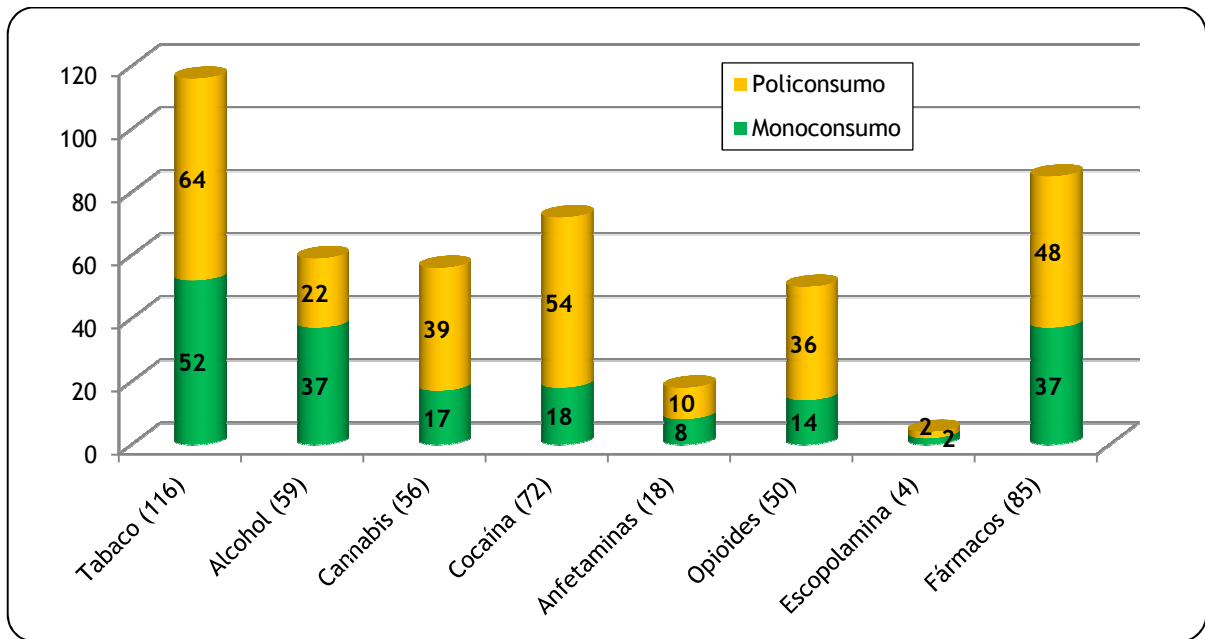


Figura 11. Número de consumidoras (n) en mono/policonsumo según grupo de sustancias

El policonsumo puede ser de dos o más sustancias. En la Figura 12 se muestra una representación del porcentaje del número de sustancias consumidas en cada grupo.

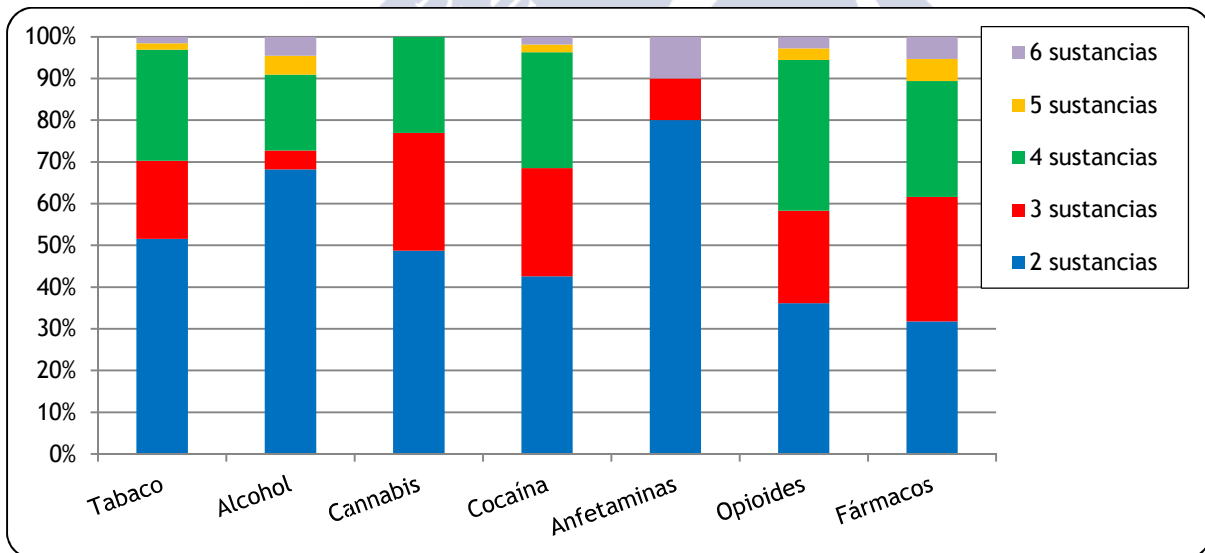


Figura 12. Porcentaje del número de sustancias consumidas en cada grupo cuando existe policonsumo

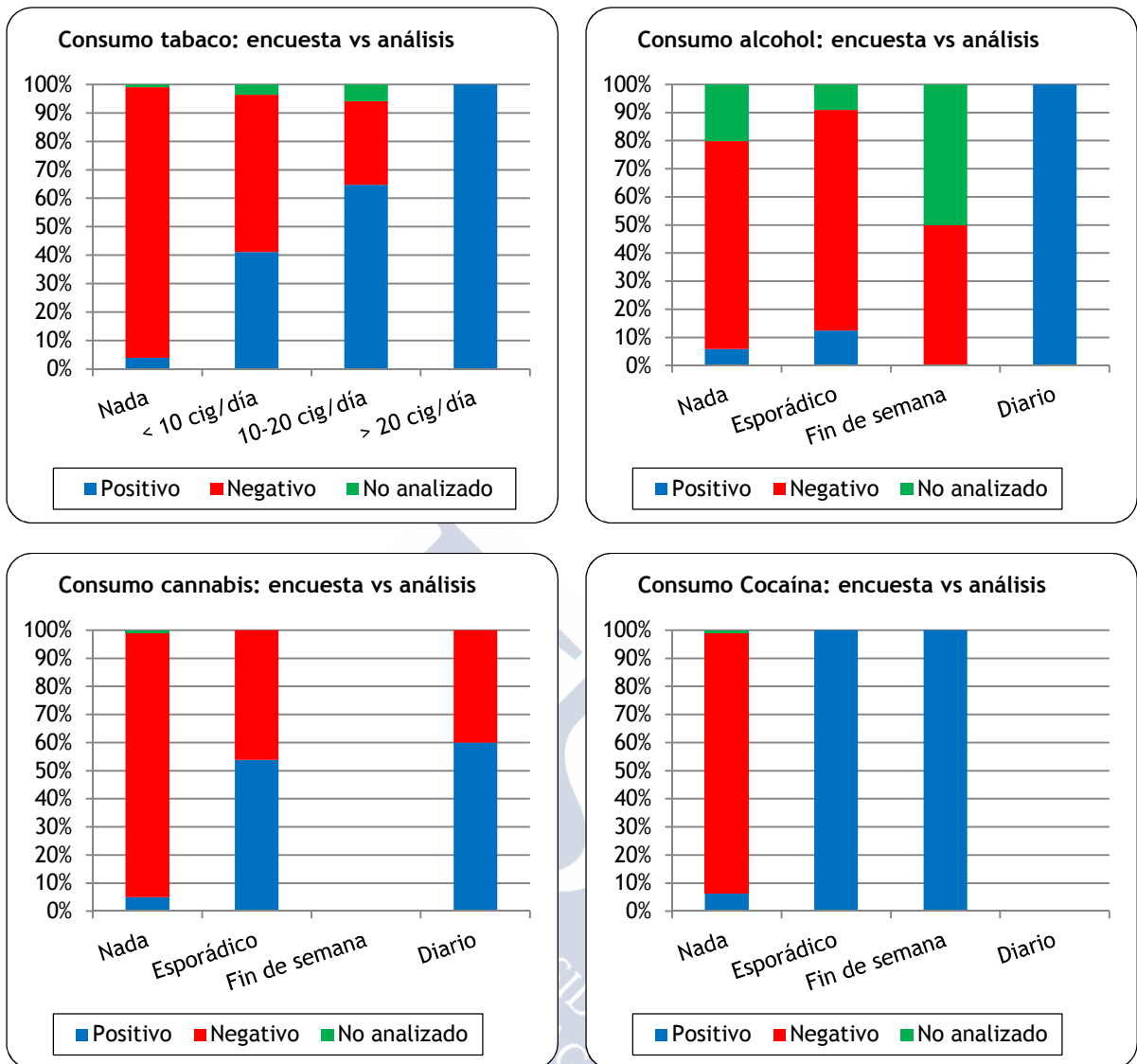


Figura 13. Frecuencia de consumo declarada en encuesta vs análisis para tabaco, alcohol, cannabis y cocaína

4.3 OBJETIVO 2. DETERMINACIÓN DE LOS DIFERENTES GRUPOS DE SUSTANCIAS DE ABUSO EN LAS DIFERENTES MATRICES BIOLÓGICAS ANALIZADAS. COMPARACIÓN DE LAS MATRICES MECONIO, PLACENTA Y CORDÓN UMBILICAL PARA EL DIAGNÓSTICO DE EXPOSICIÓN INTRAÚTERO A SUSTANCIAS DE ABUSO

- Tipo de estudio: Prospectivo de cohortes.
- Población: Cohorte de 867 diadas madre/recién nacido.

4.3.1 Determinación de sustancias de abuso en las diferentes matrices analizadas

Las matrices objeto de análisis en el presente estudio fueron, por parte de la madre, cabello; por parte del recién nacido, meconio; y de la unidad materno-fetal, placenta y cordón umbilical.

La cantidad de pelo de la madre fue suficiente para segmentarlo como se describe en Material y Métodos en 494 casos (57%) y no lo fue en 364 (42%). No se dispuso de pelo en condiciones adecuadas en 9 casos (1%), en los que se utilizaron los resultados de otras matrices.

En la Tabla 20 se recogen los positivos en función del grupo de sustancias y las matrices en las que se analizaron.

Tabla 20. Positivos (n) a diferentes sustancias en relación a la matriz analizada

	PELO					MECONIO	PLACENTA	CORDÓN	TOTAL n (%)*
	S1	S2	S3	SU	Total				
Tabaco	60	65	64	49	116	NA	NA	NA	116 (13,61)
Alcohol	NA	NA	NA	NA	NA	59	NA	NA	59 (8,4)
Cannabis	17	19	28	20	49	22	NA	NA	56 (6,4)
Cocaína	23	35	35	30	70	15	8	8	72 (8,3)
Anfetaminas	1	1	7	9	17	1	0	0	18 (2)
LSD	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	0
Opioides	11	18	17	13	36	27	22	23	50 (5,7)**
Escopolamina	1	0	1	2	4	NA	NA	NA	4 (0,4)
Fármacos	36	43	43	23	85	NA	NA	NA	85 (9,8)

NA: No Analizado; S1: Segmento 1 de pelo (tercer trimestre); S2: Segmento 2 de pelo (segundo trimestre); S3: Segmento 3 de pelo (primer trimestre); SU: Segmento Único de pelo (todo el embarazo).

*: El % hace referencia al total de muestras analizadas para cada sustancia.

** : Los 7 casos positivos a morfina por su uso como analgésico en el periparto, fueron positivos en meconio, placenta y cordón umbilical, y negativos en pelo.

A continuación se reflejan los resultados de los análisis biológicos por grupos de sustancias, especificando los metabolitos y las matrices utilizadas para el análisis.

TABACO

El tabaco se analizó en 852 muestras de cabello materno en las que se obtuvieron 116 casos positivos (13,61%). En la Tabla 21 se muestran los resultados positivos a nicotina y cotinina que son los metabolitos del tabaco utilizados.

De los 116 casos positivos, 52 fueron en monoconsumo y 64 consumían tabaco junto con otras sustancias. 66 casos tuvieron una alta exposición a tabaco, 21 intermedia y 29 baja.

Tabla 21. Positivos a tabaco y sus metabolitos en función de la matriz en la que se analizó cada uno. Se reflejan: n, y concentraciones mínimas y máximas encontradas, expresadas en pg/mg

		NICOTINA	COTININA
PELO	S1	53 (161,3-50.313,9)	53 (9,2-3.287,5)
	S2	65 (107,8-51.353,4)	58 (12,8-3.949,8)
	S3	64 (922,5-78.078,7)	62 (7,3-2.828,2)
	SU	49 (636,5-98.369,5)	49 (43,9-7.430,4)

ALCOHOL

El alcohol se analizó en 700 meconios, obteniéndose 59 casos positivos (8,4%). En la Tabla 22 se muestran los resultados positivos a EtG y cocaetileno, que son los metabolitos utilizados para el análisis de alcohol en función de la matriz en la que se determinó cada uno de ellos.

De los 59 casos positivos, 37 fueron en monoconsumo y 22 consumían alcohol junto con otras sustancias.

Tabla 22. Positivos a alcohol y sus metabolitos en función de la matriz en la que se analizó cada uno. Se reflejan: n, y concentraciones mínimas y máximas encontradas, expresadas en pg/mg

		EtG	COCAETILENO
PELO	S1	NA	4 (9,7-338,6)
	S2	NA	5 (6,5-338)
	S3	NA	7 (4-201,7)
	SU	NA	9 (2,6-361,5)
MECONIO		59 (5,18-19.680)	4 (2,1-95,3)
PLACENTA		NA	0
CORDÓN		NA	0

NA: No analizado.

CANNABIS

Se obtuvieron 56 casos positivos a cannabis, lo que supone un 6,4% de la muestra global de 867 diadas. En la Tabla 23 se muestran los resultados positivos a cannabis y a los diferentes metabolitos analizados en función de la matriz en la que se determinó cada uno.

De los 56 casos positivos, 17 fueron en monoconsumo y 39 consumían cannabis junto con otras sustancias. 11 casos tuvieron alta exposición a cannabis, 11 intermedia y 34 baja.

Tabla 23. Positivos a cannabis y sus metabolitos en función de la matriz en la que se analizó cada uno. Se reflejan: n, y concentraciones mínimas y máximas encontradas, expresadas en pg/mg

	PELO				MECONIO
	S1	S2	S3	SU	
THC	17 (6,7-515,9)	19 (16,4-1.002,8)	28 (14,3-2.966)	20 (20,6-458,9)	5 (2,2-15,6)
diOHTHC	NA	NA	NA	NA	16 (5,4-887,4)
THCCOOHGluc	NA	NA	NA	NA	5 (19-190,2)
THCgluc	NA	NA	NA	NA	0
THCCOOH	NA	NA	NA	NA	18 (3,9-145,6)
THCOH	NA	NA	NA	NA	3 (3,7-164,2)
CBN	NA	NA	NA	NA	16 (4,2-70,5)
CBD	NA	NA	NA	NA	16 (3,3-335,3)

THC: Δ^9 -Tetrahidrocannabinol. diOHTHC: 8- β -11-di-hidroxi-tetrahidrocannabinol. THCCOOHGluc: Glucurónido de 11-nor-9-carboxitetrahidrocannabinol. THCgluc: Glucurónido de tetrahidrocannabinol. THCCOOH: 11-nor-9-carboxi-tetrahidrocannabinol. THCOH: 11-hidroxi-tetrahidrocannabinol. CBN: Cannabinol. CBD: Cannabidiol. NA: No analizado.

COCAÍNA

Se obtuvieron 72 casos positivos a cocaína, lo que supone un 8,3% de la muestra global de 867 diadas. En la Tabla 24 se muestran los resultados positivos a cocaína y a los diferentes metabolitos analizados en función de la matriz en la que se determinaron cada uno de ellos.

De estos 72 casos positivos, 18 fueron en monoconsumo y 54 consumían cocaína junto con otras sustancias. 22 tuvieron alta exposición a cocaína, 5 intermedia y 45 baja.

Tabla 24. Positivos a cocaína y sus metabolitos en función de la matriz en la que se analizó cada uno. Se reflejan: n, y concentraciones mínimas y máximas encontradas, expresadas en pg/mg

		COCAÍNA	BE	COCAETILENO	EME	BE-OH
PELO	S1	23 (17,1-8.860,3)	22 (11,3-7.075,9)	4 (9,7-338,6)	NA	NA
	S2	35 (22,4-17.192,4)	34 (21,2-14.661,7)	5 (6,5-338)	NA	NA
	S3	35 (26,6-50.604,8)	35 (24,2-46.668,1)	7 (4-201,7)	NA	NA
	SU	30 (33,7-23.729,6)	30 (30,5-22.389,7)	9 (2,6-361,5)	NA	NA
MECONIO		8 (6,6-600,8)	11 (1,7-428,3)	4 (2,1-95,3)	13 (1,6-516,9)	12 (5,2-321,2)
PLACENTA		1 (7,1)	6 (1-23,8)	0	7 (1,1-7)	2 (0,7-1)
CORDÓN		2 (2,4-6,2)	7 (1-39,3)	0	7 (0,5-5,5)	1 (0,2)

BE: Benzoilecgonina. EME: Ecgonina-metil-éster. BE-OH: Hidroxi-benzoilecgonina. NA: No analizado.

ANFETAMINAS

Se obtuvieron 18 casos positivos a anfetaminas, lo que supone un 2% de la muestra global de 867 diadas. En la Tabla 25 se muestran los resultados positivos a anfetaminas y a los diferentes metabolitos analizados, en función de la matriz en la que se determinaron.

De los 18 casos positivos, 8 fueron en monoconsumo y 10 consumían anfetaminas junto con otras sustancias. 4 casos tuvieron alta exposición a anfetaminas, 1 intermedia y 13 baja.

Tabla 25. Positivos a anfetaminas y sus metabolitos en función de la matriz en la que se analizó cada uno. Se reflejan: n, y concentraciones mínimas y máximas encontradas, expresadas en pg/mg

		A	MA	MDA	MDMA
PELO	S1	1 (109,5)	1 (129,6)	1 (188,9)	1 (191,3)
	S2	1 (34,8)	1 (34,8)	0	0
	S3	5 (33,4-1.204,8)	1 (50,5)	0	3 (58,9-162)
	SU	7 (42,2-1.899)	4 (37,8-137,4)	2 (78,3-118,4)	5 (38-209,8)
MECONIO		0	0	0	1 (24,2)
PLACENTA		0	0	0	0
CORDÓN		0	0	0	0

A: Anfetamina. MA: Metanfetamina. MDA: Metilendioxianfetamina. MDMA: Metilendioximetanfetamina.

OPIOIDES

Se obtuvieron 50 casos positivos a opioides (fármacos y sustancias de abuso), lo que supone un 5,7% de la muestra global de 867 diadas. En las Tablas 26a y 26b se muestran los resultados positivos a opioides y a los diferentes metabolitos analizados, en función de la matriz en la que se determinaron cada uno de ellos.

De los 50 casos positivos, 14 fueron en monoconsumo y 36 consumían opioides junto con otras sustancias. 33 de estos casos fueron positivos a heroína y/o metadona y de ellos, 17 casos tuvieron una alta exposición a heroína y/o metadona, 6 intermedia y 10 baja.

Tabla 26a. Positivos a opioides y sus metabolitos en función de la matriz en la que se analizó cada uno. Se reflejan: n, y concentraciones mínimas y máximas encontradas, expresadas en pg/mg

		MORFINA	6-AM	M-3-G	M-6-G
PELO	S1	3 (133,3-1.274,6)	3 (592,4-6.061,3)	NA	NA
	S2	8 (98,7-1.814,8)	7 (7,8-7.335,8)	NA	NA
	S3	6 (29,4-2.397,8)	5 (77,7-15.657,1)	NA	NA
	SU	7 (2,8-2.994,2)	7 (23,6-11.956,9)	NA	NA
MECONIO		14 (4,7-1.024,5)	0	7 (5,4-363,4)	3 (1,6-37,7)
PLACENTA		11 (0,9-7,8)	1 (1,1)	11 (7,4-142,8)	4 (1,3-12,6)
CORDÓN		13 (0,6-18,9)	0	13 (8,8-95,8)	10 (0,3-11,1)

6-AM: 6-acetil-morfina. M-3-G: Morfina-3-glucurónido. M-6-G: Morfina-6-glucurónido. NA: No analizado.

Tabla 26b. Positivos a opioides y sus metabolitos en función de la matriz en la que se analizó cada uno. Se reflejan: n, y concentraciones mínimas y máximas encontradas, expresadas en pg/mg

		METADONA	EDDP	CODEÍNA	FENTANILO
PELO	S1	10 (42,7-25.937)	NA	3 (41,6-261,1)	1 (4,9)
	S2	10 (15,6-26.844,8)	NA	6 (2,1-553,6)	1 (5,7)
	S3	12 (39,3-22.126,4)	NA	3 (54,6-913,7)	2 (5-29,9)
	SU	8 (55,1-7.182,3)	NA	5 (3,6-764,1)	1 (1.251,1)
MECONIO		14 (88,2-5.029,6)	16 (14,6-25.178,5)	4 (4,4-39,2)	NA
PLACENTA		14 (6,9-762,4)	11 (2,4-1.975,1)	1 (1,8)	NA
CORDÓN		13 (3,2-763)	13 (0,7-143,2)	0	NA

EDDP: 2-etilideno-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina. NA: No analizado.

ESCOPOLAMINA

Se obtuvieron 4 casos positivos a escopolamina, lo que supone un 0,4% de la muestra global de 867 diadas. En la Tabla 27 se muestran los resultados positivos a escopolamina, en función de la matriz en la que se detectaron.

De los 4 casos positivos, 2 fueron en monoconsumo y 2 consumían escopolamina junto con otras sustancias de abuso.

Tabla 27. Positivos a escopolamina en función de la matriz en la que se analiza. Se reflejan: n, y concentraciones mínimas y máximas encontradas, expresadas en pg/mg

		ESCOPOLAMINA
PELO	S1	1 (392,4)
	S2	0
	S3	1 (48,4)
	SU	2 (57-255,1)

OTROS FÁRMACOS

Se obtuvieron 85 casos positivos a otros fármacos con acción sobre el SNC, lo que supone un 9,8% de la muestra global de 867 diadas. En la Tabla 28 se muestran los resultados positivos a fármacos y a los diferentes metabolitos analizados. Sólo se determinaron en el pelo de la madre.

De estos 85 casos positivos, 37 fueron en monoconsumo y 48 consumían este tipo de fármacos junto con otras sustancias. 23 tuvieron alta exposición, 21 intermedia y 41 baja.

Tabla 28. Positivo a fármacos y sus metabolitos en función de la matriz en la que se analizó cada uno. Se reflejan: n, y concentraciones mínimas y máximas encontradas, expresadas en pg/mg

	PELO			
	S1	S2	S3	SU
Ketamina	3 (14,1-142,1)	2 (40,9-122,7)	1 (109,9)	2 (74,5-146,9)
Zolpidem	1 (5,5)	1 (5,3)	3 (2,5-8,4)	1 (5,3)
Zopiclona	0	1 (47,2)	0	0
Alprazolam	5 (10,3-251,5)	6 (17-333,3)	7 (5,9-973,1)	4 (23,2-132,5)
Bromazepam	0	0	0	0
Clonazepam	0	0	0	0
Diazepam	9 (6,3-879,5)	7 (9,6-277,2)	6 (6,8-221,2)	1 (8,7)
Flunitrazepam	0	1 (7,7)	0	0
7-aminoflunitrazepam	0	1 (106,4)	0	0
Lorazepam	0	0	0	0
Lormetazepam	1 (9,5)	1 (41,8)	0	0
Nordiazepam	11 (5,9-224,6)	13 (2,5-2.040,6)	10 (2,5-574,8)	4 (12,6-62,6)
Oxazepam	1 (32,8)	1 (18,9)	1 (9,8)	0
Tetrazepam	2 (36,4-72,3)	4 (12,4-47,3)	6 (21,8-47,3)	2 (17,9-685,5)
Triazolam	0	0	0	0
Amitriptilina	4 (11,3-556,5)	6 (11,7-35,4)	6 (31,6-135)	2 (139-204,6)
Citalopram	6 (34,5-7.166,1)	7 (30,2-4.561,5)	8 (45,8-2.659,5)	4 (140,7-1.408,9)
Clorimipramina	1 (334,4)	1 (143,6)	0	1 (1.164,7)
Fluoxetina	1 (28,5)	3 (12,5-197,5)	3 (233-584,3)	2 (4.929,5-13.403,6)
Paroxetina	2 (10,8-27,3)	1 (14,7)	1 (21)	1 (362,3)
Venlafaxina	4 (4,3-537,8)	3 (1,8-254,5)	7 (1,4-488,1)	5 (19-659,1)

4.3.2 Comparación de las matrices meconio, placenta y cordón umbilical

Como se detalla en Material y Métodos, en este estudio se utilizaron diferentes matrices biológicas para hacer el diagnóstico de consumo de sustancias de abuso durante la gestación. Para valorar si la placenta y el cordón umbilical serían buenas alternativas al meconio se analizó la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo y el índice de Youden, que nos informa de la razón de verosimilitud positiva y de la razón de verosimilitud negativa de las tres matrices. Se utilizó como matriz de referencia el pelo para establecer el diagnóstico de consumo durante la gestación. Se hizo el análisis teniendo en cuenta los resultados positivos del segmento 1 del pelo (tercer trimestre de gestación) porque ésta es la ventana de detección del meconio. Solo se realizaron estos cálculos para opioides, cocaína y THC, que son las sustancias que se analizaron tanto en pelo como en meconio. Los valores obtenidos se reflejan en la Tabla 29. En las Tablas 30-32 se reflejan los resultados positivos obtenidos para las diferentes sustancias, en las diferentes matrices, utilizados para los cálculos de estos parámetros.

Tabla 29. Sensibilidad, Especificidad, Valor predictivo positivo y negativo, Razón de verosimilitud positiva y negativa, para las matrices meconio, placenta y cordón umbilical. Matriz de referencia: Pelo, segmento 1

	OPIOIDES			COCAÍNA			THC
	Meconio	Placenta	Cordón	Meconio	Placenta	Cordón	Meconio
S	90,91%	81,82%	81,82%	28,57%	22,22%	22,22%	54,55%
E	97,58%	89,87%	87,18%	99,50%	100%	100%	98,26%
VPP	50%	52,94%	47,37%	66,67%	100%	100%	50%
VPN	99,75%	97,26%	97,14%	97,57%	82,28%	82,05%	98,54%
RVP	37,64	8,08	6,38	57,57	-	-	31,27
RVN	0,09	0,20	0,21	0,72	0,78	0,78	0,46

S: Sensibilidad. E: Especificidad. VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo. RVP: Razón de verosimilitud positiva. RVN: Razón de verosimilitud negativa.

Tabla 30. Positivos (n) para opioides comparando las diferentes matrices

PELO (n)	MECONIO (n)			PLACENTA (n)			CORDÓN UMBILICAL (n)		
	Positivo	Negativo	NA*	Positivo	Negativo	NA	Positivo	Negativo	NA
S1 = 11	10	1	0	9	2	0	9	2	0
S2 = 18	10	8	0	9	9	0	10	8	0
S3 = 17	10	6	1	9	8	0	10	7	0
SU = 13	5	6	2	4	8	1	3	8	2

*NA: No analizado

Tabla 31. Positivos (n) para cocaína comparando las diferentes matrices

PELO (n)	MECONIO (n)			PLACENTA (n)			CORDÓN UMBILICAL (n)		
	Positivo	Negativo	NA*	Positivo	Negativo	NA	Positivo	Negativo	NA
S1 = 23	6	13	4	5	18	0	5	18	0
S2 = 35	6	25	4	5	30	0	5	30	0
S3 = 35	6	24	5	5	30	0	5	30	0
SU = 30	7	19	4	3	26	1	3	25	2

*NA: No analizado

Tabla 32. Positivos (n) para cannabis comparando las diferentes matrices

PELO (n)	MECONIO (n)		
	Positivo	Negativo	NA*
S1 = 17	6	5	6
S2 = 19	8	6	5
S3 = 28	9	8	11
SU = 20	6	10	4

*NA: No analizado



4.4 OBJETIVO 3. REPERCUSIÓN DEL ESTADO SOCIOECONÓMICO SOBRE EL CONSUMO DE SUSTANCIAS DE ABUSO. INFLUENCIA DEL CONOCIMIENTO DEL ESTADO DE GESTACIÓN SOBRE LOS HÁBITOS DE CONSUMO. GRADO DE CORRELACIÓN ENTRE LA ENCUESTA DE CONSUMO DURANTE LA GESTACIÓN Y LOS ANÁLISIS BIOLÓGICOS

- Tipo de estudio: Casos-contróles anidado en la cohorte inicial.
- Población: Contróles, 306. Casos, 284. (De los 291 positivos a sustancias de abuso se eliminaron los siete casos positivos sólo a morfina secundarios a la administración de ésta como analgésico en el periparto).

4.4.1 Repercusión del estado socioeconómico sobre el consumo de sustancias

Tabla 33. Características socioeconómicas de las mujeres participantes divididas en casos y contróles

		Control, n=306 (%)	Caso, n=284 (%)
Edad madre	< 18 años	0	2 (0,7)
	18-28 años	40 (13,1)	74 (26,1)
	29-38 años	236 (77,1)	180 (63,4)
	> 38 años	30 (9,8)	28 (9,9)
Estudios	Sin estudios	0	0 (0)
	Primaria	19 (6,2)	26 (9,2)
	Secundaria	36 (11,8)	55 (19,4)
	FP/Módulo	83 (27,1)	63 (22,2)
	Universidad	125 (40,8)	55 (19,4)
	NS/NC*	43 (14)	85 (29,9)
Profesión (Clasificación CIUO)	No trabaja	24 (7,8)	34 (12)
	Ciencias e ingeniería	15 (4,9)	4 (1,4)
	Salud	33 (10,8)	20 (7)
	Enseñanza y ciencias sociales	26 (8,5)	13 (4,6)
	Comunicaciones	1 (0,3)	4 (1,4)
	Ser. jurídicos, económicos y administrativos	55 (18)	24 (8,5)
	Conductores	1 (0,3)	0
	Empresarios, directivos	5 (1,6)	4 (1,4)
	Comercio	33 (10,8)	22 (7,7)
	Hostelería y otros servicios	18 (5,9)	24 (8,5)
	Cuerpos de seguridad	1 (0,3)	0
	Agropecuario, minería	2 (0,7)	1 (0,4)
	Artesanos y operarios	13 (4,2)	12 (4,2)
	Limpiadores y asistentes	7 (2,3)	9 (3,2)
	Profesión artística	0	0
	Ama de casa	0	12 (4,2)
	Pensionista	0	1 (0,4)
	Paro	41 (13,4)	47 (16,5)
	NS/NC	31 (10,2)	53 (18,6)
	Estado civil	Soltera	30 (9,8)
Casada		174 (56,9)	92 (32,4)
Pareja de hecho		46 (15)	58 (20,4)
Divorciada		0	6 (2,1)
NS/NC		56 (18,3)	91 (32)

*NS/NC: No sabe/No contesta.

Se realizó un análisis comparativo para valorar la influencia de las variables socioeconómicas recogidas sobre el consumo de sustancias. Para ello se agruparon categorías de las diferentes variables y se analizaron los datos del grupo de casos en general y de cada sustancia en particular. Las variables y sus categorías fueron:

- Edad de la madre: ≤ 28 años / > 28 años.
- Nivel de estudios: Primaria, secundaria / universidad, FP.
- Estado civil: Soltera, divorciada / casada, pareja de hecho.
- Profesión: No trabaja, trabajo no remunerado, paro / trabajo remunerado.

El grupo mayoritario de consumo de sustancias de abuso durante la gestación fue el de las mujeres menores de 28 años ($p < 0,001$). Valorando cada sustancia por separado, se cumplió esta condición en las consumidoras de tabaco ($p < 0,001$), cannabis ($p = 0,001$), cocaína ($p < 0,001$) y fármacos ($p = 0,009$). No se encontraron diferencias en las consumidoras de alcohol ($p = 0,144$), anfetaminas ($p = 0,718$) y opioides ($p = 0,192$).

En la Figura 14 se muestra el porcentaje de consumo de cada grupo de sustancias en los diferentes grupos de edad de las mujeres participantes.

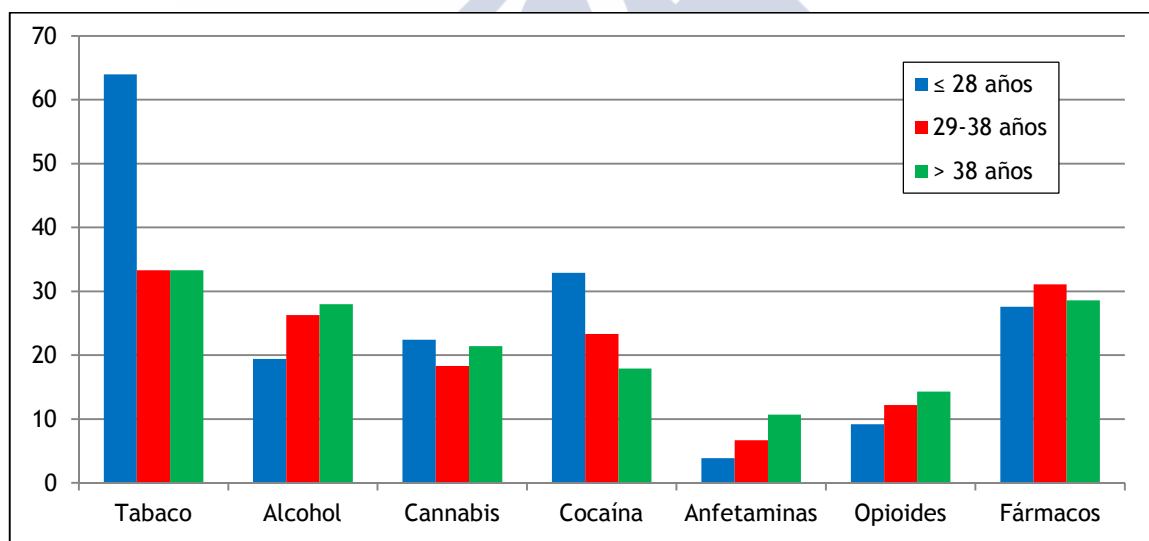


Figura 14. Porcentaje de consumo de las diferentes sustancias en cada grupo de edad

Se objetivó un mayor consumo de sustancias entre las mujeres con un nivel de estudios inferior (primaria/secundaria), ($p < 0,001$). En el análisis de los grupos de las diferentes sustancias también se verificó esta observación entre las consumidoras de tabaco ($p < 0,001$), cannabis ($p = 0,001$), cocaína ($p < 0,001$), anfetaminas ($p = 0,029$), opioides ($p = 0,013$) y fármacos ($p = 0,019$). No hubo diferencias en las consumidoras de alcohol ($p = 0,180$).

En cuanto al estado civil se apreció un consumo de sustancias significativamente mayor ($p=0,004$) entre las mujeres solteras/divorciadas que entre las casadas/pareja de hecho. Analizando cada grupo de consumo por separado se mantuvo esta significación entre las mujeres consumidoras de tabaco ($p=0,001$), cannabis ($p=0,036$), cocaína ($p=0,015$) y fármacos ($p=0,032$). No se presentaron estas diferencias entre las mujeres consumidoras de alcohol ($p=0,414$), anfetaminas ($p=0,181$) y opioides ($p=0,516$).

Por último, en lo relativo al trabajo, se objetivó un mayor consumo de sustancias entre las mujeres que, o no trabajaban, o estaban en el paro ($p<0,001$). Analizando los grupos de consumo de las diferentes sustancias se mantuvo este predominio entre las consumidoras de tabaco ($p<0,001$), cannabis ($p<0,001$), cocaína ($p=0,001$), anfetaminas ($p=0,027$), opioides ($p<0,001$) y fármacos ($p<0,001$). No se obtuvo significación en el grupo del alcohol ($p=0,676$).

Análisis multivariante de regresión logística

Para valorar la influencia de los factores socioeconómicos sobre el hecho de ser consumidora de sustancias durante la gestación se planteó un análisis de regresión logística con el siguiente modelo multivariante:

- Población utilizada: Todos los sujetos salvo las mujeres que sólo consumieron fármacos.
- Variable dependiente: Consumo (0_control/1_caso).
- Variables independientes: Socioeconómicas (edad; estudios universitarios: 0_sí, 1_no; profesión: 0_trabajo remunerado, 1_trabajo no remunerado o paro; estado civil: 0_casada o pareja de hecho, 1_soltera o divorciada).

En el análisis univariante se obtuvo significación estadística para las variables edad, estudios universitarios, profesión y estado civil. Al aplicar la regresión logística se mantiene la significación de manera que no haber cursado estudios universitarios, no tener trabajo remunerado y estar soltera o divorciada aumentó el riesgo de consumir alguna sustancia de abuso durante la gestación. La edad fue un factor protector, de manera que, por cada año cumplido el riesgo de consumir sustancias de abuso se redujo un 4,7%. En la Tabla 34 se muestran los resultados pormenorizados del análisis de este modelo.

Aplicando el mismo modelo a la población que sólo consumió tabaco durante la gestación y a los controles se mantuvo el hecho de que no haber cursado estudios universitarios, no tener trabajo remunerado y estar soltera o divorciada, fueron factores de riesgo de ser fumadora. En esta población la edad perdió la significación (Tabla 35).

Tabla 34. Análisis multivariante: Influencia de los factores socioeconómicos sobre el consumo

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
								Inf.	Sup.
Paso 1 ^a	Universidad(1)	1,051	,229	21,120	1	,000	2,860	1,827	4,477
	Constante	-1,116	,189	34,744	1	,000	,327		
Paso 2 ^b	Universidad(1)	,902	,235	14,710	1	,000	2,466	1,555	3,910
	Profesión_reco2(1)	,659	,226	8,480	1	,004	1,933	1,241	3,013
	Constante	-1,255	,198	40,209	1	,000	,285		
Paso 3 ^c	Universidad(1)	,876	,237	13,667	1	,000	2,400	1,509	3,818
	Profesión_reco2(1)	,635	,229	7,703	1	,006	1,886	1,205	2,953
	Estado civil_reco2(1)	,679	,290	5,477	1	,019	1,972	1,117	3,482
	Constante	-1,341	,203	43,639	1	,000	,262		
Paso 4 ^d	Universidad(1)	,766	,243	9,949	1	,002	2,151	1,336	3,461
	Profesión_reco2(1)	,583	,231	6,349	1	,012	1,791	1,138	2,819
	Estado civil_reco2(1)	,639	,294	4,712	1	,030	1,894	1,064	3,372
	Edad	-,048	,023	4,240	1	,039	,953	,911	,998
	Constante	,299	,817	,134	1	,714	1,348		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Universidad. b. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: Profesión_reco2. c. Variable(s) introducida(s) en el paso 3: Estado civil_reco2. d. Variable(s) introducida(s) en el paso 4: Edad. B: Coeficiente de regresión. E.T.: Error típico. gl: Grados de libertad. Sig.: Significación (p-valor). Exp(B): Odds ratio de la variable. I.C.: Intervalo de confianza. Inf.: Inferior. Sup.: Superior.

Tabla 35. Análisis multivariante: Influencia de factores socioeconómicos sobre el monoconsumo de tabaco

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
								Inf.	Sup.
Paso 1 ^a	Universidad(1)	1,724	,554	9,685	1	,002	5,605	1,893	16,598
	Constante	-3,341	,509	43,125	1	,000	,035		
Paso 2 ^b	Universidad(1)	1,569	,560	7,840	1	,005	4,800	1,601	14,392
	Profesión_reco2(1)	1,041	,411	6,416	1	,011	2,832	1,266	6,337
	Constante	-3,650	,537	46,216	1	,000	,026		
Paso 3 ^c	Universidad(1)	1,518	,564	7,239	1	,007	4,565	1,510	13,797
	Profesión_reco2(1)	,949	,420	5,114	1	,024	2,582	1,135	5,877
	Estado civil_reco2(1)	1,026	,477	4,630	1	,031	2,790	1,096	7,104
	Constante	-3,779	,543	48,405	1	,000	,023		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Universidad. b. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: Profesión_reco2. c. Variable(s) introducida(s) en el paso 3: Estado civil_reco2. B: Coeficiente de regresión. E.T.: Error típico. gl: Grados de libertad. Sig.: Significación (p-valor). Exp(B): Odds ratio de la variable. I.C.: Intervalo de confianza. Inf.: Inferior. Sup.: Superior.

4.4.2 Influencia del conocimiento del embarazo sobre los hábitos de consumo

En la Tabla 36 se reflejan los hábitos de consumo de sustancias antes y durante la gestación, así como las frecuencias de consumo, de la muestra de casos-contróles seleccionada de la población-estudio inicial. Cumplimentaron la encuesta el 100% de los controles, tanto antes como durante la gestación, y el 81,3% de los casos antes de la gestación, y el 81% durante la misma.

Tabla 36. Declaración y frecuencia de consumo de las madres, previo y durante la gestación

		Declaración consumo previo		Declaración consumo gestación	
		Control, n (%)	Caso, n (%)	Control, n (%)	Caso, n (%)
Algún consumo	Si	134 (43,8)	158 (55,6)	0	94 (33,1)
	No	172 (56,2)	73 (25,7)	306 (100)	136 (47,9)
	NS/NC	0	53 (18,7)	0	54 (19)
Tabaco	Consumo	70 (22,9)	123 (43,4)	0	85 (29,9)
	Nada	235 (76,8)	105 (37)	306 (100)	144 (50,7)
	<10 cig/d	47 (15,4)	61 (21,5)	0	70 (24,6)
	10-20 cig/d	20 (6,5)	55 (19,4)	0	14 (4,9)
	>20 cig/d	3 (1)	7 (2,5)	0	1 (0,4)
	NS/NC	1 (0,3)	56 (19,7)	0	55 (19,4)
Alcohol	Consumo	168 (54,9)	132 (46,5)	0	34 (12,1)
	Nada	138 (45,1)	97 (34,2)	306 (100)	195 (68,7)
	Esporádico	149 (48,7)	93 (32,7)	0	32 (11,3)
	Fin de semana	19 (6,2)	36 (12,7)	0	1 (0,4)
	Diario	0	3 (1,1)	0	1 (0,4)
	NS/NC	0	55 (19,4)	0	55 (19,4)
Cannabis	Consumo	17 (5,6)	46 (16,2)	0	14 (4,9)
	Nada	288 (94,1)	180 (63,4)	306 (100)	212 (74,6)
	Esporádico	17 (5,6)	33 (11,6)	0	10 (3,5)
	Fin de semana	0	2 (0,7)	0	0
	Diario	0	11 (3,9)	0	4 (1,4)
	NS/NC	1 (0,3)	58 (20,4)	0	58 (20,4)
Cocaína	Consumo	4 (1,3)	20 (7,1)	0	7 (2,5)
	Nada	301 (98,4)	210 (73,9)	306 (100)	223 (78,5)
	Esporádico	4 (1,3)	13 (4,6)	0	6 (2,1)
	Fin de semana	0	7 (2,5)	0	1 (0,4)
	Diario	0	0	0	0
	NS/NC	1 (0,3)	54 (19)	0	54 (19)
Anfetaminas	Consumo	1 (0,3)	2 (0,7)	0	0
	Nada	304 (99,3)	227 (79,9)	304 (100)	229 (80,6)
	Esporádico	1 (0,3)	0	0	0
	Fin de semana	0	2 (0,7)	0	0
	Diario	0	0	0	0
	NS/NC	1 (0,3)	55 (19,4)	0	55 (19,4)

NS/NC: No sabe/No contesta.

Tabla 36 (Continuación). Declaración y frecuencia de consumo de las madres, previo y durante la gestación

		Declaración consumo previo		Declaración consumo gestación	
		Control, n (%)	Caso, n (%)	Control, n (%)	Caso, n (%)
LSD	Consumo	0	1 (0,4)	0	0
	Nada	305 (99,7)	228 (80,3)	306 (100)	229 (80,6)
	Esporádico	0	1 (0,4)	0	0
	Fin de semana	0	0	0	0
	Diario	0	0	0	0
	NS/NC	1 (0,3)	55 (19,4)	0	55 (19,4)
Opioides:	Consumo	0	8 (2,9)	0	2 (0,7)
Heroína	Nada	305 (99,7)	222 (78,2)	306 (100)	228 (80,3)
	Esporádico	0	3 (1,1)	0	0
	Fin de semana	0	0	0	0
	Diario	0	5 (1,8)	0	2 (0,7)
	NS/NC	(0,3)	54 (19)	0	54 (19)
Opioides:	Consumo	0	9 (3,2)	0	9 (3,2)
Metadona	No consumo	305 (99,7)	221 (77,8)	306 (100)	221 (77,8)
	NS/NC	1 (0,3)	54 (19)	0	54 (19)
Fármacos	Consumo	4 (1,3)	6 (2,2)	0	27 (9,5)

NS/NC: No sabe/No contesta.

VARIACIÓN DE CONSUMO SEGÚN TESTIMONIO MATERNO

Se aplicó el Test de McNemar al testimonio de consumo relatado por las madres, antes y durante la gestación con el fin de valorar si el hecho de estar embarazada suponía un cambio en los hábitos de consumo de sustancias que reconocían las mujeres de nuestro estudio. Los resultados ponen de manifiesto que estar embarazada hizo, de manera significativa, que las mujeres relatasen un menor consumo de sustancias durante la gestación. Los resultados se reflejan en la Tabla 37. (Datos de las mujeres que cumplimentaron la encuesta).

Tabla 37. Determinación de la influencia del conocimiento del estado de gestación sobre el consumo de sustancias de abuso, según testimonio materno. Test de McNemar

Sustancia	Consumo previo gestación	Consumo durante gestación		Test de McNemar
		No	Si	
Tabaco	193	112	82	<0,001
Alcohol	300	272	33	<0,001
Cannabis	63	49	14	<0,001
Cocaína	24	17	7	<0,001
Heroína*	8	6	2	0,031

*Para el grupo de opioides solo se hizo el Test de McNemar con la heroína por ser el opiáceo con el que las mujeres podrían tener más problema para su reconocimiento de consumo.

VARIACIÓN DE CONSUMO SEGÚN ANÁLISIS BIOLÓGICO

Se realizó una comparación entre los resultados positivos obtenidos para cada sustancia en el tercer trimestre de gestación en relación al primero para valorar si el hecho de estar embarazada influía significativamente (con análisis objetivos) sobre el consumo. Con este fin se utilizó la Prueba de McNemar. En la Tabla 38 se muestran los resultados positivos obtenidos en el pelo para las diferentes sustancias según los trimestres de consumo, utilizados para la realización del análisis; y en la Tabla 39 el resultado del análisis estadístico.

Tabla 38. Resultados por trimestres de embarazo, del análisis en pelo

SUSTANCIA	PELO (n)	S1 (n)		S2 (n)		S3 (n)	
		Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
TABACO	S1 = 60	60	0	60	0	60	0
	S2 = 65	60	5	65	0	64	1
	S3 = 64	58	6	62	2	64	0
CANNABIS	S1 = 17	17	0	15	2	16	1
	S2 = 19	15	4	19	0	18	1
	S3 = 28	16	12	18	10	28	0
COCAÍNA	S1 = 23	23	0	23	0	23	0
	S2 = 35	23	12	35	0	30	4
	S3 = 35	23	12	30	5	35	0
ANFETAMINAS	S1 = 1	1	0	0	1	0	1
	S2 = 1	0	1	1	0	1	0
	S3 = 7	0	7	1	6	7	0
OPIOIDES	S1 = 11	11	0	11	0	11	0
	S2 = 18	11	7	18	0	12	6
	S3 = 17	11	6	12	5	17	0
FÁRMACOS	S1 = 36	36	0	29	7	24	10
	S2 = 43	29	14	43	0	31	10
	S3 = 43	24	19	31	12	43	0

Tabla 39. Determinación de la influencia del conocimiento del estado de gestación sobre el consumo de sustancias de abuso, según análisis biológico. Prueba de McNemar

SUSTANCIA	RESULTADO POSITIVO		Prueba Mc Nemar
	S3	S1	
TABACO	64	58	p = 0,031
CANNABIS	28	17	p = 0,003
COCAÍNA	32	23	p < 0,001
ANFETAMINAS	7	1	p = 0,070
OPIOIDES	17	11	p = 0,031
FÁRMACOS	43	24	p = 0,137

DISMINUCIÓN DE LA CANTIDAD CONSUMIDA SEGÚN ANÁLISIS BIOLÓGICO

En las mujeres que, a pesar de estar embarazadas, seguían consumiendo alguna sustancia de abuso, se realizó un análisis comparativo de la cantidad consumida para valorar si disminuía entre el tercer y el primer trimestre. Se utilizó la Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. Los resultados para las diferentes sustancias se muestran en las Tablas 40-45.

Tabla 40. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon para el tabaco

TABACO		Nicotina	Cotina
SEGMENTO 3	Media	8287,12	345,21
	Mediana	3917,60	144,20
	Rango	78078,70	2828,20
SEGMENTO 1	Media	3637,99	271,71
	Mediana	886,50	95,20
	Rango	50313,90	3287,50
WILCOXON		p < 0,001	p = 0,014

Tabla 41. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon para el cannabis

CANNABIS		THC
SEGMENTO 3	Media	258,79
	Mediana	94,80
	Rango	2966
SEGMENTO 1	Media	49
	Mediana	21
	Rango	515,90
WILCOXON		p < 0,001

Tabla 42. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon para la cocaína

COCAÍNA		BE	Cocaína	Cocaetileno
SEGMENTO 3	Media	2367,73	3161,94	17,63
	Mediana	247,90	235,60	0
	Rango	46668,10	50604,80	201,70
SEGMENTO 1	Media	559,51	780,07	15,26
	Mediana	21,45	49,15	0
	Rango	7075,90	8860,30	338,60
WILCOXON		p < 0,001	p < 0,001	p=0,237

Tabla 43. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon para las anfetaminas

ANFETAMINAS		A	MA	MDA	MDMA
SEGMENTO 3	Media	194,27	6,31	0	44,67
	Mediana	50,15	0	0	0
	Rango	1204,80	50,50	0	162
SEGMENTO 1	Media	13,68	16,20	23,61	23,91
	Mediana	0	0	0	0
	Rango	109,50	129,60	188,90	191,30
WILCOXON		p = 0,173	p = 0,655	p=0,317	p=0,715

Tabla 44. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon para los opioides

OPIOIDES		Morfina	Codeína	6-AM	Metadona	Fentanilo
SEGMENTO 3	Media	134,51	44,91	821,90	2446,31	1,51
	Mediana	0	0	0	39,30	0
	Rango	2397,80	913,70	15657,10	22126,40	6,27
SEGMENTO 1	Media	75,45	16,67	360,37	2687,63	0,21
	Mediana	0	0	0	0	0
	Rango	1274,60	261,10	6061,30	25937	4,90
WILCOXON		p = 0,075	p=0,593	p=0,043	p = 0,530	p=0,180

Tabla 45. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon para los fármacos

FÁRMACOS		Alpraz	Diace	Nordia	Tetra	Amitrip	Citalo	Venl
SEGMENTO 3	Media	24,53	8,16	15,76	3,15	6,90	180,19	15,92
	Mediana	0	0	0	0	0	0	0
	Rango	973,10	221,20	574,80	47,30	135	2659,50	488,10
SEGMENTO 1	Media	6,69	21,94	10,67	1,75	10	178,09	10,66
	Mediana	0	0	0	0	0	0	0
	Rango	251,50	879,50	224,60	72,30	556,50	7166,10	537,80
WILCOXON		p = 0,028	p = 0,594	p = 0,583	p = 0,612	p = 0,237	p = 0,515	p = 0,575

Alpraz: Alprazolam. Diace: Diacepam. Nordia: Nordiacepam. Tetra: Tetracepam. Amitrip: Amitriptilina. Citalo: Citalopram. Venl: Venlafaxina

4.4.3 Correlación entre el testimonio de consumo durante la gestación y los análisis

Una vez conocidos los resultados analíticos se compararon las declaraciones de consumo obtenidas en la encuesta con ellos. Para este punto utilizamos el Índice Kappa con un rango de resultados entre 0 y 1, que refleja el grado de concordancia existente entre la declaración de consumo durante el embarazo y los análisis de las muestras (Tabla 46).

Tabla 46. Grado de concordancia entre lo reflejado en las encuestas el sobre consumo de sustancias en el embarazo, y el análisis de las muestras biológicas. Índice Kappa

Análisis	Algún consumo		Tabaco		Alcohol		Cannabis		Cocaína		Opiáceos*	
	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg
Encuesta												
Sí	95	0	58	24	12	18	10	4	7	0	2	0
No	142	306	23	433	37	439	35	490	45	491	24	517
Índ. Kappa	0,430		0,660		0,249		0,312		0,220		0,000	

*Solo se consideraron heroína y metadona.

Al analizar el grado de concordancia entre las encuestas y los análisis biológicos, se encontró un valor del Índice Kappa $<0,40$ para opioides (heroína y metadona), cocaína, cannabis y alcohol, lo cual quiere decir que existe una concordancia débil o pobre entre ambos parámetros y por tanto una baja correlación entre lo que la madre dice consumir y los resultados biológicos que obtenemos tras el análisis de las muestras. En el caso del tabaco se obtiene un valor de Kappa de 0,660, que indica una buena correlación entre la confesión de consumo y los resultados analíticos.

RESUMEN DE LOS OBJETIVOS 1, 2 Y 3

- Reconocieron consumo de alguna sustancia de abuso previo a la gestación, el 49% de las mujeres que cumplimentaron la encuesta y durante la gestación, el 19,7%.
 - Testimonio de consumo durante la gestación por sustancia de abuso: Tabaco, 15%; alcohol, 10,7%; cannabis, 2,1%; cocaína, 0,8%; anfetaminas, 0; LSD, 0; heroína, 0,2%; y metadona, 1%.
 - Se obtuvo un resultado positivo en el 33,5% de las muestras analizadas.
 - Los positivos por sustancias de abuso fueron: Tabaco, 13,61%; alcohol, 8,4%; cannabis, 6,4%; cocaína, 8,3%; anfetaminas, 2%; LSD, 0; opioides, 5,7%; escopolamina, 0,4%; y fármacos 9,8%.
 - El 63,9% de los positivos, lo fue a más de una sustancia (policonsumo).
 - El meconio tuvo mayor sensibilidad que la placenta y el cordón umbilical para la detección de opioides, cocaína y cannabis.
 - El consumo de sustancias en general fue más frecuente entre las mujeres menores de 28 años, con nivel de estudios inferior, que estaban solteras o divorciadas y que o bien no trabajaban o estaban en el paro.
 - La edad se mostró como un factor protector para el consumo de sustancias. Por cada año cumplido se redujo un 4,7% el riesgo de consumir sustancias de abuso, excepto para el tabaco, en el que la edad dejaba de ser un factor protector.
 - Estar embarazada influyó de manera significativa en la disminución del consumo de todas las sustancias excepto en el caso de las anfetaminas y los fármacos.
 - La correlación entre el testimonio de consumo obtenido mediante encuesta y la determinación en muestras biológicas sólo tuvo una buena correlación en el caso del tabaco.
-

4.5 OBJETIVO 4. EFECTOS DE LA EXPOSICIÓN INTRAÚTERO A LAS DIFERENTES SUSTANCIAS DE ABUSO ANALIZADAS SOBRE LA GESTACIÓN, EL PARTO, EL PERIODO NEONATAL Y LOS DOS PRIMEROS AÑOS DE VIDA DEL NIÑO

- Tipo de estudio: Casos-contróles anidado en la cohorte inicial.
- Población: Contróles: 306. Casos: 284. (De los 291 positivos a sustancias de abuso, se eliminaron los 7 casos positivos sólo a morfina secundarios a la administración de ésta como analgésico en el periparto).

Para valorar el efecto de la exposición a las diferentes sustancias de abuso sobre la mujer gestante y el niño en sus diferentes etapas de desarrollo se establecieron diferentes grupos, creados en función de los resultados analíticos obtenidos en las matrices biológicas recogidas y se compararon con los contróles y entre ellos, según fuese oportuno, para tratar de esclarecer si las sustancias de abuso objeto de este estudio tenían o no efecto sobre los diferentes parámetros que se irán enunciando. Los grupos fueron los siguientes (Figura 15):

- Contróles (n=306).
- Casos (n=246): Consumo de una y/o varias sustancias de abuso.
Se decidió excluir de este análisis a las mujeres que sólo consumieron fármacos porque no se pudo determinar si el consumo de estos fármacos obedecía a una prescripción médica o a un autoconsumo. Los efectos de la exposición a fármacos sobre la gestación y el niño se estudiaron de manera independiente.
- Monoconsumo (n=141). No se incluyeron las mujeres que sólo consumieron fármacos y las positivas a opioides por administración de morfina en el periparto.
- Policonsumo (n=105).
- Consumo tabaco: En total (n=116), en monoconsumo (n=52), en policonsumo (n=64).
- Consumo alcohol: En total (n=59), en monoconsumo (n=37), en policonsumo (n=22).
- Consumo cannabis: En total (n=56), en monoconsumo (n=17), en policonsumo (n=39).
- Consumo cocaína: En total (n=72), en monoconsumo (n=18), en policonsumo (n=54).
- Consumo anfetaminas: En total (n= 18), en monoconsumo (n=8), en policonsumo (n=10).
- Consumo opioides (heroína y/o metadona): En total (n=33), en monoconsumo (n=5), en policonsumo (n=28). Sólo se consideraron los positivos a heroína y/o metadona porque los demás positivos encontrados fueron secundarios a la administración puntual de algún medicamento opiáceo bajo prescripción médica y/o utilizado en la analgesia periparto y por tanto sin exposición durante la gestación.
- Consumo fármacos: En total (n=85), en monoconsumo (n=38), en policonsumo (n=47).

Casos/Controles	• Casos: 246 / Controles: 306
Monoconsumo / Policonsumo	• Monconsumo: 141 / Policonsumo: 105
Tabaco	• Total: 116 / Monoconsumo: 52 / Policonsumo: 64
Alcohol	• Total: 59 / Monoconsumo: 37 / Policonsumo: 22
Cannabis	• Total: 56 / Monoconsumo: 17 / Policonsumo: 39
Cocaína	• Total: 72 / Monoconsumo: 18 / Policonsumo: 54
Anfetaminas	• Total: 18 / Monoconsumo: 8 / Policonsumo: 10
Opioides	• Total: 33 / Monoconsumo: 5 / Policonsumo: 28
Fármacos	• Total: 85 / Monoconsumo: 38 / Policonsumo: 47

Figura 15. Representación de los grupos de análisis considerados

4.5.1 Efecto del consumo de sustancias de abuso sobre la gestación

HISTORIA OBSTÉTRICA

Se recogieron datos de la historia clínica de las mujeres participantes en nuestro estudio acerca del número de gestaciones, del tipo de parto y del número de abortos que habían tenido, así como el motivo del mismo. La historia obstétrica de las mujeres de los diferentes grupos se resume en las Tablas 47 y 48.

Para valorar la influencia del consumo de sustancias de abuso sobre la historia obstétrica se utilizó la Prueba de Mann-Whitney con los resultados que se recogen en la Tabla 49.

Tabla 47. Historia obstétrica de los grupos: controles, casos, monoconsumo y policonsumo

Grupo (n)	Gestaciones	Partos	Cesáreas	Aborto/mujer	IVE/mujer
	Media (mín-máx)				
Controles (306)	1,85 (1-7)	1,17 (0-4)	0,10 (0-2)	0,30 (0-4)	0,07 (0-4)
Casos (246)	2,16 (1-9)	1,34 (0-7)	0,14 (0-2)	0,48 (0-4)	0,27 (0-4)
Monoconsumo (141)	2,01 (1-9)	1,28 (0-7)	0,11 (0-2)	0,37 (0-3)	0,20 (0-3)
Policonsumo (105)	2,36 (1-8)	1,43 (0-6)	0,17 (0-2)	0,62 (0-4)	0,36 (0-4)

Tabla 48. Historia obstétrica de los grupos de consumo de las diferentes sustancias analizadas, en total, en monoconsumo y en policonsumo

Grupo (n)	Gestaciones	Partos	Cesáreas	Aborto/mujer	IVE/mujer
	Media (min-max)				
TABACO					
Total (116)	2,33 (1-9)	1,53 (0-7)	0,16 (0-2)	0,49 (0-4)	0,29 (0-4)
Monoconsumo (52)	2,27 (1-9)	1,62 (0-7)	0,10 (0-2)	0,37 (0-3)	0,14 (0-2)
Policonsumo (64)	2,38 (1-8)	1,45 (0-5)	0,22 (0-2)	0,59 (0-4)	0,40 (0-4)
ALCOHOL					
Total (59)	2,02 (1-7)	1,19 (0-4)	0,08 (0-1)	0,47 (0-3)	0,20 (0-2)
Monoconsumo (37)	1,95 (1-4)	1,22 (0-2)	0,08 (0-1)	0,38 (0-1)	0,14 (0-1)
Policonsumo (22)	2,14 (1-7)	1,14 (0-4)	0,09 (0-1)	0,64 (0-3)	0,30 (0-2)
CANNABIS					
Total (56)	2,20 (1-8)	1,21 (0-4)	0,13 (0-2)	0,59 (0-4)	0,25 (0-2)
Monoconsumo (17)	1,82 (1-4)	1,06 (0-2)	0,06 (0-1)	0,47 (0-3)	0,29 (0-1)
Policonsumo (39)	2,36 (1-8)	1,28 (0-4)	0,15 (0-2)	0,64 (0-4)	0,24 (0-2)
COCAÍNA					
Total (72)	2,51 (1-8)	1,51 (0-6)	0,21 (0-2)	0,65 (0-4)	0,42 (0-3)
Monoconsumo (18)	1,83 (1-4)	1,06 (0-2)	0,17 (0-1)	0,33 (0-3)	0,39 (0-3)
Policonsumo (54)	2,74 (1-8)	1,67 (0-6)	0,22 (0-2)	0,76 (0-4)	0,43 (0-3)
ANFETAMINAS					
Total (18)	2 (1-4)	1,17 (0-3)	0,17 (0-1)	0,39 (0-2)	0,22 (0-2)
Monoconsumo (8)	2 (1-4)	0,88 (0-2)	0,25 (0-1)	0,50 (0-2)	0,38 (0-2)
Policonsumo (10)	2 (1-3)	1,40 (0-3)	0,10 (0-1)	0,30 (0-1)	0,10 (0-1)
OPIOIDES					
Total (33)	2,70 (1-8)	1,61 (0-6)	0,30 (0-2)	0,67 (0-3)	0,56 (0-3)
Monoconsumo (5)	1,40 (1-2)	0,80 (0-2)	0,20 (0-1)	0,20 (0-1)	0,20 (0-1)
Policonsumo (28)	2,93 (1-8)	1,75 (0-6)	0,32 (0-2)	0,75 (0-3)	0,63 (0-3)
FÁRMACOS					
Total (85)	2,12 (1-8)	1,29 (0-6)	0,18 (0-2)	0,53 (0-4)	0,29 (0-4)
Monoconsumo (38)	1,55 (1-4)	1,05 (0-3)	0,08 (0-2)	0,26 (0-2)	0,08 (0-2)
Policonsumo (47)	2,57 (1-8)	1,49 (0-6)	0,26 (0-2)	0,74 (0-4)	0,47 (0-4)

Tabla 49. Análisis estadístico (Prueba de Mann-Whitney) para valorar la influencia del consumo de sustancias de abuso sobre la historia obstétrica

	Gestaciones	Partos	Cesáreas	Aborto/mujer	IVE/mujer
Control vs Casos	p=0,007	p=0,165	p=0,153	p=0,002	p<0,001
Control vs Monoconsumo	p=0,215	p=0,410	p=0,551	p=0,124	p<0,001
Control vs Policonsumo	p=0,001	p=0,142	p=0,064	p<0,001	p<0,001
Mono vs Policonsumo	p=0,055	p=0,538	p=0,274	p=0,038	p=0,173

Tabla 49 (Continuación). Análisis estadístico (Prueba de Mann-Whitney) para valorar la influencia del consumo de sustancias de abuso sobre la historia obstétrica

	Gestaciones	Partos	Cesáreas	Aborto/mujer	IVE/mujer
Control vs					
Tabaco Total	p=0,007	p=0,021	p=0,126	p=0,013	p<0,001
Tabaco Monoconsumo	p=0,163	p=0,014	p=0,806	p=0,382	p=0,033
Tabaco Policonsumo	p=0,009	p=0,264	p=0,018	p=0,005	p<0,001
Control vs					
Alcohol Total	p=0,131	p=0,922	p=0,915	p=0,005	p<0,001
Alcohol Monoconsumo	p=0,188	p=0,566	p=0,872	p=0,091	p=0,024
Alcohol Policonsumo	p=0,385	p=0,555	p=0,977	p=0,006	p<0,001
Control vs					
Cannabis Total	p=0,163	p=0,859	p=0,643	p=0,015	p<0,001
Cannabis Monoconsumo	p=0,969	p=0,651	p=0,669	p=0,263	p<0,001
Cannabis Policonsumo	p=0,092	p=0,944	p=0,407	p=0,021	p=0,001
Control vs					
Cocaína Total	p<0,001	p=0,055	p=0,010	p=0,001	p<0,001
Cocaína Monoconsumo	p=0,787	p=0,648	p=0,276	p=0,965	p<0,001
Cocaína Policonsumo	p<0,001	p=0,012	p=0,011	p<0,001	p<0,001
Control vs					
Anfetaminas Total	p=0,288	p=0,973	p=0,276	p=0,350	p=0,026
Anfetaminas Monoconsumo	p=0,661	p=0,331	p=0,125	p=0,322	p=0,009
Anfetaminas Policonsumo	p=0,292	p=0,411	p=0,906	p=0,695	p=0,441
Control vs					
Opioides Total	p=0,008	p=0,233	p=0,001	p=0,003	p<0,001
Opioides Monoconsumo	p=0,300	p=0,319	p=0,396	p=0,832	p=0,118
Opioides Policonsumo	p=0,001	p=0,087	p=0,001	p=0,001	p<0,001
Control vs					
Fármacos Total	p=0,477	p=0,836	p=0,079	p=0,053	p<0,001
Fármacos Monoconsumo	p=0,030	p=0,395	p=0,480	p=0,596	p=0,815
Fármacos Policonsumo	p=0,004	p=0,296	p=0,003	p=0,002	p<0,001

En este estudio 163 mujeres tuvieron algún aborto, 60 de ellas tuvieron al menos una IVE, siendo el 76,7% de las mujeres con alguna IVE del grupo de casos y el 23,3% del de controles. En la Tabla 50 se refleja la frecuencia de consumo sustancias entre las mujeres con alguna IVE.

Tabla 50. Porcentaje de consumo de sustancias de abuso entre las mujeres que tuvieron alguna IVE

	n (%)
Tabaco	19 (31,7)
Alcohol	10 (16,7)
Cannabis	10 (16,7)
Cocaína	17 (28,3)
Anfetaminas	3 (5)
Opioides	11 (18,3)
Fármacos	14 (23,3)

CURSO DE LA GESTACIÓN

Control adecuado de la gestación en el 99% de los controles y en el 91% de los casos.

Durante la gestación se valoró la incidencia de algunas de las complicaciones más frecuentes que pueden ocurrir tales como alteraciones ecográficas, amenaza de parto prematuro (APP), HTA, metrorragias y presencia/diagnóstico de enfermedades infecciosas de probable transmisión vertical (VIH, VHB y VHC). Tablas 51 y 52.

Se realizó un análisis estadístico comparativo de las complicaciones que aparecieron en la gestación, comparándose las madres consumidoras de sustancias de abuso con respecto a las madres no consumidoras de ningún tóxico. Éstos resultados se recogen en la Tabla 53.

Tabla 51. Complicaciones en la gestación de los grupos: controles, casos, monoconsumo y policonsumo

Grupo (n)		Alteración ecográfica	APP	HTA	Metrorragia	VIH	VHC
Control (306)	Si	24	14	18	15	0	0
	No	280	290	286	289	304	290
Caso (246)	Si	25	15	4	22	3	7
	No	210	220	231	213	241	230
Monoconsumo (141)	Si	14	8	3	17	0	1
	No	123	129	135	120	139	135
Policonsumo (105)	Si	11	7	1	5	3	6
	No	87	91	96	93	102	95

Tabla 52. Complicaciones en la gestación de los grupos de consumo de las diferentes sustancias analizadas, en total, en monoconsumo y en policonsumo

Grupo (n)		Alteración ecográfica	APP	HTA	Metrorragia	VIH	VHC
TABACO							
Total (116)	Si	12	8	2	8	2	4
	No	96	100	106	99	113	109
Monoconsumo (52)	Si	3	3	1	6	0	0
	No	46	46	49	43	51	50
Policonsumo (64)	Si	9	5	1	2	2	4
	No	50	54	57	56	62	59
ALCOHOL							
Total (59)	Si	7	4	2	7	1	1
	No	52	55	57	52	57	55
Monoconsumo (37)	Si	6	2	2	6	0	1
	No	31	35	35	31	36	35
Policonsumo (22)	Si	1	2	0	1	1	0
	No	21	20	22	21	21	20

Tabla 52 (Continuación). Complicaciones en la gestación de los grupos de consumo de las diferentes sustancias analizadas, en total, en monoconsumo y en policonsumo

Grupo (n)		Alteración ecográfica	APP	HTA	Metrorragia	VIH	VHC
CANNABIS							
Total (56)	Si	12	6	0	5	0	1
	No	41	47	52	47	56	53
Monoconsumo (17)	Si	3	2	0	2	0	0
	No	14	15	17	15	17	17
Policonsumo (39)	Si	9	4	0	3	0	1
	No	27	32	35	32	39	36
COCAÍNA							
Total (72)	Si	5	3	0	2	2	5
	No	63	65	68	67	70	65
Monoconsumo (18)	Si	1	0	0	1	0	0
	No	17	18	18	17	18	17
Policonsumo (54)	Si	4	3	0	1	2	5
	No	46	47	50	50	52	48
ANFETAMINAS							
Total (18)	Si	0	1	0	1	0	0
	No	18	17	18	17	18	18
Monoconsumo (8)	Si	0	1	0	1	0	0
	No	8	7	8	7	8	8
Policonsumo (10)	Si	0	0	0	0	0	0
	No	10	10	10	10	10	10
OPIOIDES							
Total (33)	Si	3	1	0	1	2	5
	No	26	28	29	29	31	27
Monoconsumo (5)	Si	1	0	0	0	0	0
	No	4	5	5	5	5	5
Policonsumo (28)	Si	2	1	0	1	2	5
	No	22	23	24	24	26	22
FÁRMACOS							
Total (85)	Si	7	7	6	4	3	5
	No	72	72	73	76	82	78
Monoconsumo (38)	Si	4	3	5	1	0	0
	No	34	35	33	37	38	38
Policonsumo (47)	Si	3	4	1	3	3	5
	No	38	37	40	39	44	40

Tabla 53. Análisis estadístico (Chi-cuadrado/Exacto de Fisher) para valorar la influencia del consumo de sustancias de abuso sobre la aparición de complicaciones durante el curso de la gestación

	Alteración ecográfica	APP	HTA	Metrorragia	VIH	VHC
Control vs Casos	p=0,272	p=0,364	p=0,014	p=0,044	p=0,088*	p=0,004*
Control vs Monoconsumo	p=0,421	p=0,582	p=0,086	p=0,005	NR**	p=0,319*
Control vs Policonsumo	p=0,309	p=0,326	p=0,054*	p=1*	p=0,017*	p<0,001*
Mono vs Policonsumo	p=0,805	p=0,687	p=0,645*	p=0,058	p=0,078*	p=0,044*

*: Exacto de Fisher. **:NR: no realizable (no se cumplen las condiciones para la realización de este análisis).

Tabla 53 (Continuación). Análisis estadístico (Chi-cuadrado/Exacto de Fisher) para valorar la influencias del consumo de sustancias de abuso sobre la aparición de complicaciones durante el curso de la gestación

	Alteraciónecográfica	APP	HTA	Metrorragia	VIH	VHC
Control vs						
Tabaco Total	p=0,309	p=0,266	p=0,091	p=0,325	p=0,075*	p=0,006*
Tabaco Monoconsumo	p=1*	p=0,716*	p=0,494*	p=0,055*	NR	NR
Tabaco Policonsumo	p=0,072	p=0,211*	p=0,332*	p=1*	p=0,030*	p=0,001*
Control vs						
Alcohol Total	p=0,318	p=0,510*	p=0,754*	p=0,066*	p=0,160*	p=0,162*
Alcohol Monoconsumo	p=0,117*	p=0,688*	p=1*	p=0,017*	NR	p=0,110*
Alcohol Policonsumo	p=1*	p=0,295*	p=0,621*	p=1*	p=0,067*	NR
Control vs						
Cannabis Total	p=0,001*	p=0,096*	p=0,087*	p=0,190*	NR	p=0,157*
Cannabis Monoconsumo	p=0,163*	p=0,205*	p=0,611*	p=0,225*	NR	NR
Cannabis Policonsumo	p=0,004*	p=0,110*	p=0,235*	p=0,414*	NR	p=0,113*
Control vs						
Cocaína Total	p=0,880	p=1*	p=0,054*	p=0,749*	p=0,036*	p<0,001*
Cocaína Monoconsumo	p=1*	p=1*	p=0,611*	p=0,611*	NR	NR
Cocaína Policonsumo	p=1*	p=0,718*	p=0,088*	p=0,486*	p=0,022*	p<0,001*
Control vs						
Anfetamina Total	p=0,380*	p=0,586*	p=0,611*	p=0,611*	NR	NR
Anfetamina Monoconsumo	p=1*	p=0,329*	p=1*	p=0,347*	NR	NR
Anfetamina Policonsumo	p=1*	p=1*	p=1*	p=1*	NR	NR
Control vs						
Opioides Total	p=0,718*	p=1*	p=0,384*	p=1*	p=0,009*	p<0,001*
Opioides Monoconsumo	p=0,346*	p=1*	p=1*	p=1*	NR	NR
Opioides Policonsumo	p=1*	p=1*	p=0,381*	p=1*	p=0,007*	p<0,001*
Control vs						
Fármacos Total	p=0,779	p=0,163*	p=0,603*	p=1*	p=0,010*	p<0,001*
Fármacos Monoconsumo	p=0,533*	p=0,418*	p=0,157*	p=1*	NR	NR
Fármacos Policonsumo	p=1*	p=0,249*	p=0,712*	p=0,468*	p=0,002*	p<0,001*

*: Exacto de Fisher. **NR: no realizable (no se cumplen las condiciones para la realización de este análisis).

Se analizaron otras circunstancias que pueden ocurrir durante la gestación, tales como la presencia de diabetes gestacional, la necesidad de realizar una maduración fetal con corticoides y/o la necesidad de administrar medicación tocolítica ante la amenaza de un parto prematuro y en ningún caso se encontraron diferencias significativas entre los diferentes grupos.

Análisis multivariante sobre complicaciones durante la gestación

Se valoró la influencia de la edad, del consumo de sustancias y el antecedente de un aborto previo sobre el desarrollo de complicaciones durante la gestación.

Se planteó un análisis de regresión logística multivariable para valorar la influencia del consumo de sustancias de abuso sobre el desarrollo de complicaciones en la gestación. Se incluyeron la edad y el hecho de haber tenido algún aborto por ser variables clínicamente relevantes. El modelo multivariante fue el siguiente:

- Población utilizada: Todos los sujetos salvo las mujeres que sólo consumieron fármacos.
- Variable dependiente: Gestación complicada (0_no/1_si).
- Variables independientes: Edad; consumo de sustancias de abuso durante la gestación: 0_no consumo, 1_consumo; aborto: (1): 0_aborto espontáneo, IVE, 1_ no abortos y (2): 0_IVE, 1_aborto espontáneo.

En el análisis univariante sólo tuvo significación estadística la edad. Tras aplicar el análisis de regresión logística, la edad se mantuvo como único factor de riesgo, de manera que por cada año que se cumplía el riesgo de tener una gestación complicada aumentaba un 3,5%. En la Tabla 54 se muestran los resultados pormenorizados del análisis de este modelo.

Tabla 54. Análisis multivariante: Influencia de la edad, el consumo y/o haber tenido un aborto, sobre la posibilidad de tener complicaciones durante la gestación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
								Inf.	Sup.
Paso 1 ^a	Edad	,034	,017	3,837	1	,050	1,035	1,000	1,071
	Constante	-1,565	,574	7,436	1	,006	,209		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Edad. B: Coeficiente de regresión. E.T.: Error típico. gl: Grados de libertad. Sig.: Significación (p-valor). Exp(B): Odds ratio de la variable. I.C.: Intervalo de confianza. Inf.: Inferior. Sup.: Superior.

Aplicando el mismo modelo a la población que sólo consumió tabaco durante la gestación y los controles, en el análisis univariante sólo alcanzó la significación estadística la edad. Aplicando la regresión logística se objetivó que las madres con una edad >38 años tenían 2,6 veces más riesgo que las de edades comprendidas entre 29 y 38 años de tener una gestación complicada. El monoconsumo de tabaco no alcanzó la significación para poder relacionarlo con una gestación complicada en nuestra serie. Los resultados de este modelo se muestran en la Tabla 55.

Tabla 55. Análisis multivariante: Influencia de la edad, el monoconsumo de tabaco durante la gestación y/o haber tenido un aborto, sobre tener complicaciones durante la gestación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
								Inf.	Sup.
Paso 1 ^a	Grupos edad			7,926	2	,019	1,590	,887	2,849
	Grupos edad(1)	,464	,298	2,426	1	,119	2,578	1,249	5,319
	Grupos edad(2)	,947	,370	6,561	1	,010	,491		
	Constante	-,710	,132	29,104	1	,000			

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Grupos edad. B: Coeficiente de regresión. E.T.: Error típico. gl: Grados de libertad. Sig.: Significación (p-valor). Exp(B): Odds ratio de la variable. I.C.: Intervalo de confianza. Inf.: Inferior. Sup.: Superior.

4.5.2 Efecto de la exposición intraútero sobre el periodo perinatal

PARTO

Se registró en todas las pacientes el tipo de parto que tuvieron (ver Tablas 56 y 57).

Tabla 56. Tipo de parto de los grupos: controles, casos, monoconsumo y policonsumo

Grupo (n)	Necesidad inducción	Vaginal		Cesárea	
		Eutócico	Instrumentado	Electiva	Urgente
Controles (306)	62	224	62	8	12
Casos (246)	39	174	49	16	7
Monoconsumo (141)	26	101	31	6	3
Policonsumo (105)	13	73	18	10	4

Tabla 57. Tipo de parto de los grupos de consumo de las diferentes sustancias analizadas, en total, en monoconsumo y en policonsumo

Grupo (n)	Necesidad inducción	Vaginal		Cesárea	
		Eutócico	Instrumentado	Electiva	Urgente
TABACO					
Total (116)	14	81	21	11	3
Monoconsumo (52)	8	38	11	2	1
Policonsumo (64)	6	43	10	9	2
ALCOHOL					
Total (59)	9	39	16	3	1
Monoconsumo (37)	5	27	10	0	0
Policonsumo (22)	4	12	6	3	1
CANNABIS					
Total (56)	8	42	6	5	3
Monoconsumo (17)	3	14	1	1	1
Policonsumo (39)	5	28	5	4	2
COCAÍNA					
Total (72)	10	52	10	9	1
Monoconsumo (18)	6	10	6	2	0
Policonsumo (54)	4	42	4	7	1
ANFETAMINAS					
Total (18)	6	14	3	1	0
Monoconsumo (8)	2	5	3	0	0
Policonsumo (10)	4	9	0	1	0
OPIOIDES					
Total (33)	4	22	3	6	2
Monoconsumo (5)	1	3	0	1	1
Policonsumo (28)	3	19	3	5	1
FÁRMACOS					
Total (85)	11	56	17	9	3
Monoconsumo (38)	6	27	8	2	1
Policonsumo (47)	5	29	9	7	2

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la tasa de parto provocado o inducido, ni en la modalidad del mismo.

Se ha detectado un cierto sesgo en este punto debido a una menor recogida de muestras biológicas en los partos por cesárea, realizados en quirófano, con respecto a los vaginales, hecho que puede haber influido a la hora de no hallar diferencias entre los grupos en cuanto a la modalidad del parto

Se evaluó el bienestar fetal antes del parto monitorizando parámetros de oxigenación y estabilidad cardiocirculatoria fetal que se reflejan en el registro oxicardiográfico. También se tuvo en cuenta el riesgo de infección vertical, valorando los factores de riesgo infeccioso que utilizamos habitualmente en la práctica clínica, como son la temperatura materna intraparto ($>38^{\circ}\text{C}$), las horas de amniorrexis (>18 horas) y el resultado del frotis que se realiza de manera sistemática a todas las madres en el tercer trimestre de gestación. Tablas 58, 59.

Se realizó un análisis estadístico comparativo (Chi cuadrado/Exacto de Fisher) de los parámetros utilizados para valorar el bienestar fetal, comparando los grupos de mujeres consumidoras de sustancias de abuso con las no consumidoras de ningún tóxico. Se encontró mayor alteración del registro oxicardiográfico en el grupo de casos con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,016$), y en el grupo de policonsumo ($p=0,019$), comparados ambos con controles. Analizando cada sustancia en particular, se cumplió esta condición en el análisis de controles frente a tabaco total ($p=0,005$), y en policonsumo ($p=0,001$); y cocaína total ($p=0,033$).

No se encontraron diferencias entre los grupos en el análisis de fiebre materna, amniorrexis mayor de 18 horas ni en el frotis del tercer trimestre.

Tabla 58. Parámetros utilizados para la valoración del bienestar fetal antes del parto, de los grupos: controles, casos, monoconsumo y policonsumo

Grupo (n)	Registro oxicardiográfico		Fiebre materna ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)		Amniorrexis >18 horas		Frotis tercer trimestre	
	Normal	Alterado*	Si	No	Si	No	Positivo	Negativo
Controles (306)	271	33	7	299	71	234	62	240
Casos (246)	195	43	8	235	47	195	52	181
Monoconsumo (141)	115	23	6	134	27	111	32	106
Policonsumo (105)	80	20	2	101	20	84	20	75

*: Los eventos registrados fueron: bradicardia fetal; DIPS I,II y variables; deceleraciones; variabilidad límite; y taquicardia fetal.

Tabla 59. Parámetros utilizados para la valoración del bienestar fetal antes del parto, de los grupos de consumo de las diferentes sustancias analizadas, en total, en monoconsumo y en policonsumo

Grupo (n)	Registro oxicardiográfico		Fiebre materna ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)		Amniorrexis >18 horas		Frotis tercer trimestre	
	Normal	Alterado*	Si	No	Si	No	Positivo	Negativo
TABACO								
Total (116)	87	24	3	112	20	93	25	82
Monoconsumo (52)	43	8	3	49	8	42	10	41
Policonsumo (64)	44	16	0	63	12	51	15	41
ALCOHOL								
Total (59)	48	9	2	55	9	48	14	44
Monoconsumo (37)	31	5	2	34	5	31	9	27
Policonsumo (22)	17	4	0	21	4	17	5	17
CANNABIS								
Total (56)	44	11	2	54	13	43	9	44
Monoconsumo (17)	13	4	0	17	4	13	2	15
Policonsumo (39)	31	7	2	37	9	30	7	29
COCAÍNA								
Total (72)	55	14	1	69	10	61	17	48
Monoconsumo (18)	14	4	1	17	4	14	7	11
Policonsumo (54)	41	10	0	52	6	47	10	37
ANFETAMINAS								
Total (18)	14	4	0	18	4	14	4	13
Monoconsumo (8)	6	2	0	8	2	6	3	5
Policonsumo (10)	8	2	0	10	2	8	1	8
OPIOIDES								
Total (33)	26	5	0	31	10	22	8	19
Monoconsumo (5)	5	0	0	5	3	2	1	4
Policonsumo (28)	21	5	0	26	7	20	7	15
FÁRMACOS								
Total (85)	67	15	0	84	17	68	23	57
Monoconsumo (38)	31	7	0	38	8	30	14	24
Policonsumo (47)	36	8	0	46	9	38	9	33

*: Los eventos registrados fueron: bradicardia fetal, DIPS I,II y variables, deceleraciones, variabilidad límite y taquicardia fetal.

También se recogieron datos sobre la medicación analgésica (dolantina, haloperidol, propofol y morfina) recibida intraparto por las madres, sin encontrar diferencias destacables entre los diferentes grupos. Únicamente debemos destacar que en las mujeres que dieron a luz en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago sí se encontró mayor porcentaje de uso de morfina, pero este hecho está en relación al protocolo de analgesia de este centro durante el parto, por lo tanto no se consideran significativos estos datos. Igualmente se registraron el número de mujeres que recibieron anestesia epidural (composición habitual: bupivacaína y fentanilo en diferentes proporciones) y tampoco se obtuvieron diferencias reseñables.

NEONATO

Para la valoración del bienestar del neonato tras el parto se valoró la necesidad y tipo de reanimación cardiopulmonar en el momento de nacer (se definió RCP avanzada cuando hubo necesidad de iniciar ventilación), puntuación del Test de Apgar al minuto y a los 5 minutos de vida y resultados del análisis del pH umbilical (arteria y vena). Tablas 60 y 61.

Se encontró mayor necesidad de RCP avanzada en los grupos de cocaína en total ($p=0,046$) y en monoconsumo ($p=0,023$); y en los de anfetaminas en total ($p=0,023$) y en monoconsumo ($p=0,028$), comparados con controles.

En lo relativo al Test de Apgar encontramos una menor puntuación al minuto en los grupos de casos ($p=0,037$) y de monoconsumo ($p=0,021$) comparados con controles y, en lo relativo a sustancias específicas, menor puntuación en los grupos de cocaína en monoconsumo ($p=0,007$), anfetaminas en total ($p=0,005$) y en monoconsumo ($p=0,001$). A los 5 minutos encontramos menor puntuación en los grupos de anfetaminas en total ($p=0,025$) y en monoconsumo ($p=0,002$), y en los fármacos en policonsumo ($p=0,014$), comparados con controles.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la comparativa del pH umbilical entre los diferentes grupos.

Tabla 60. Parámetros de valoración de bienestar neonatal tras el nacimiento, de los grupos: controles, casos, monoconsumo y policonsumo

Grupo (n)	Reanimación avanzada (n)		Test Apgar: media (min-max)		pH umbilical: media (min-max)	
	Si	No	1 min	5 min	Arteria	Vena
Controles (306)	9	297	9 (4-10)	9,92 (8-10)	7,25 (6,98-7,45)	7,31 (7,13-7,48)
Casos (246)	12	234	8,87 (4-10)	9,89 (8-10)	7,24 (7,05-7,43)	7,31 (7,12-7,54)
Monoconsumo (141)	7	134	8,82 (4-10)	9,90 (8-10)	7,25 (7,05-7,43)	7,31 (7,12-7,54)
Policonsumo (105)	5	100	8,94 (6-10)	9,89 (8-10)	7,24 (7,09-7,37)	7,31 (7,14-7,50)

Tabla 61. Parámetros de valoración de bienestar neonatal tras el parto, de los grupos de consumo de las diferentes sustancias analizadas, en total, en monoconsumo y en policonsumo

Grupo (n)	Reanimación avanzada (n)		Test Apgar: media (min-max)		pH umbilical: media (min-max)	
	Si	No	1 min	5 min	Arteria	Vena
TABACO						
Total (116)	1	115	8,95 (5-10)	9,93 (8-10)	7,24 (7,07-7,37)	7,31 (7,14-7,50)
Monoconsumo (52)	0	52	8,92 (5-10)	9,94 (8-10)	7,25 (7,07-7,37)	7,32 (7,17-7,44)
Policonsumo (64)	1	63	8,97 (7-10)	9,92 (9-10)	7,24 (7,09-7,37)	7,31 (7,14-7,50)
ALCOHOL						
Total (59)	2	57	8,98 (6-10)	9,93 (8-10)	7,24 (7,05-7,43)	7,29 (7,14-7,54)
Monoconsumo (37)	2	35	8,95 (6-10)	9,89 (8-10)	7,24 (7,05-7,43)	7,29 (7,14-7,54)
Policonsumo (22)	0	22	9,05 (7-10)	10 (10-10)	7,23 (7,13-7,34)	7,29 (7,22-7,39)
CANNABIS						
Total (56)	1	55	8,95 (6-10)	9,93 (9-10)	7,25 (7,05-7,38)	7,31 (7,23-7,50)
Monoconsumo (17)	0	17	8,94 (8-10)	9,94 (9-10)	7,26 (7,05-7,38)	7,31 (7,24-7,39)
Policonsumo (39)	1	38	8,95 (6-10)	9,92 (9-10)	7,24 (7,15-7,37)	7,31 (7,23-7,50)
COCAÍNA						
Total (72)	6	66	8,83 (6-10)	9,85 (8-10)	7,23 (7,08-7,37)	7,31 (7,13-7,44)
Monoconsumo (18)	3	15	8,56 (6-10)	9,83 (9-10)	7,23 (7,08-7,34)	7,28 (7,12-7,36)
Policonsumo (54)	3	51	8,93 (7-10)	9,85 (8-10)	7,23 (7,09-7,37)	7,31 (7,14-7,44)
ANFETAMINAS						
Total (18)	3	15	8,33 (4-10)	9,78 (9-10)	7,24 (7,11-7,34)	7,33 (7,23-7,43)
Monoconsumo (8)	2	6	7,75 (4-9)	9,63 (9-10)	7,24 (7,19-7,33)	7,35 (7,29-7,43)
Policonsumo (10)	1	9	8,80 (7-10)	9,90 (9-10)	7,24 (7,11-7,34)	7,31 (7,23-7,43)
OPIOIDES						
Total (33)	2	31	8,91 (7-10)	9,81 (8-10)	7,24 (7,16-7,33)	7,32 (7,25-7,42)
Monoconsumo (5)	0	5	9 (9-9)	10 (10-10)	7,25 (7,22-7,29)	7,33 (7,31-7,36)
Policonsumo (28)	2	26	8,89 (7-10)	9,79 (8-10)	7,24 (7,16-7,33)	7,32 (7,25-7,42)
FÁRMACOS						
Total (85)	5	80	8,93 (6-10)	9,85 (8-10)	7,24 (7,09-7,38)	7,31 (7,14-7,31)
Monoconsumo (38)	2	36	8,97 (6-10)	9,89 (9-10)	7,23 (7,09-7,38)	7,30 (7,14-7,40)
Policonsumo (47)	3	44	8,89 (7-10)	9,81 (8-10)	7,24 (7,09-7,33)	7,31 (7,14-7,43)

Para determinar si existía sufrimiento perinatal, se creó una nueva variable que unificase datos de monitorización fetal y de valoración neonatal. Se definió la existencia de sufrimiento perinatal cuando se producía una alteración en el registro oxcardiográfico, y/o una puntuación de Apgar ≤ 7 en el primer minuto, y/o necesidad de reanimación avanzada. Se utilizó el Test chi-cuadrado/Exacto de Fisher para valorar las diferencias existentes entre los diferentes grupos. Tablas 62 y 63.

Tabla 62. Sufrimiento perinatal de los grupos: controles, casos, monoconsumo y policonsumo. Análisis estadístico (Chi-cuadrado) para valorar la influencia del consumo sobre el sufrimiento perinatal

Grupo (n)	Sufrimiento perinatal		Análisis comparativo	
	Si	No		
Controles (306)	40	266	Control vs Casos	p=0,001
Casos (246)	57	183	Control vs Monoconsumo	p=0,012
Monoconsumo (141)	31	107	Control vs Policonsumo	p=0,003
Policonsumo (105)	26	76	Mono vs Policonsumo	p=0,586

Tabla 63. Sufrimiento perinatal de los grupos de consumo de las diferentes sustancias analizadas, en total, en monoconsumo y en policonsumo. Análisis estadístico (Chi-cuadrado/Exacto de Fisher) para valorar la influencia del consumo sobre el sufrimiento perinatal

Grupo (n)	Sufrimiento perinatal		Análisis comparativo	
	Si	No		
TABACO				
Total (116)	28	85	Control vs Tabaco Total	p=0,004
Monoconsumo (52)	10	41	Tabaco Monoconsumo	p=0,213
Policonsumo (64)	18	44	Tabaco Policonsumo	p=0,002
ALCOHOL				
Total (59)	12	45	Control vs Alcohol Total	p=0,114
Monoconsumo (37)	7	29	Alcohol Monoconsumo	p=0,306*
Policonsumo (22)	5	16	Alcohol Policonsumo	p=0,186*
CANNABIS				
Total (56)	14	42	Control vs Cannabis Total	p=0,021
Monoconsumo (17)	4	13	Cannabis Monoconsumo	p=0,265*
Policonsumo (39)	10	29	Cannabis Policonsumo	p=0,036
COCAÍNA				
Total (72)	19	51	Control vs Cocaína Total	p=0,004
Monoconsumo (18)	6	12	Cocaína Monoconsumo	p=0,029*
Policonsumo (54)	13	39	Cocaína Policonsumo	p=0,025
ANFETAMINAS				
Total (18)	7	11	Control vs Anfetaminas Total	p=0,008*
Monoconsumo (8)	4	4	Anfetaminas Monoconsumo	p=0,015*
Policonsumo (10)	3	7	Anfetaminas Policonsumo	p=0,142*
OPIOIDES				
Total (33)	6	25	Control vs Opioides Total	p=0,406*
Monoconsumo (5)	0	5	Opioides Monoconsumo	p=1*
Policonsumo (28)	6	20	Opioides Policonsumo	p=0,230*
FÁRMACOS				
Total (85)	17	66	Control vs Fármacos Total	p=0,090
Monoconsumo (38)	7	31	Fármacos Monoconsumo	p=0,365
Policonsumo (47)	10	35	Fármacos Policonsumo	p=0,101

*: Exacto de Fisher

4.5.3. Efecto de la exposición intraútero sobre el niño en sus 2 primeros años de vida

4.5.3.1. Periodo neonatal

Prematuridad

Se evaluó la influencia de la exposición intraútero a sustancias de abuso sobre la edad gestacional (EG) y se consideró prematuridad una EG inferior a 37 semanas (Tablas 64 y 65).

Tabla 64. EG de los grupos: controles, casos, monoconsumo y policonsumo

Grupo (n)	EG: media (mín-máx)	>37 sem (n)	30-36 sem (n)	<30 sem (n)
Controles (306)	39,33 (33-42)	292	14	0
Casos (246)	39,28 (31-42)	231	15	0
Monoconsumo (141)	39,50 (34-42)	136	5	0
Policonsumo (105)	38,97 (31-42)	95	10	0

Tabla 65. EG de los grupos de consumo analizados, en total, en monoconsumo y en policonsumo

Grupo (n)	EG: media (mín-máx)	>37 sem (n)	30-36 sem (n)	<30 sem (n)
TABACO				
Total (116)	39,21 (31-42)	108	8	0
Monoconsumo (52)	39,52 (34-42)	50	2	0
Policonsumo (64)	38,95 (31-42)	58	6	0
ALCOHOL				
Total (59)	39,56 (35-42)	58	1	0
Monoconsumo (37)	39,51 (35-41)	36	1	0
Policonsumo (22)	39,64 (38-42)	22	0	0
CANNABIS				
Total (56)	39,05 (35-41)	54	2	0
Monoconsumo (17)	39,06 (36-41)	16	1	0
Policonsumo (39)	39,05 (35-41)	38	1	0
COCAÍNA				
Total (72)	39,14 (31-42)	65	7	0
Monoconsumo (18)	40 (38-42)	18	0	0
Policonsumo (54)	38,85 (31-42)	47	7	0
ANFETAMINAS				
Total (18)	39,11 (36-41)	17	1	0
Monoconsumo (8)	39,25 (37-41)	8	0	0
Policonsumo (10)	39 (36-41)	9	1	0
OPIOIDES				
Total (33)	38,15 (31-41)	25	8	0
Monoconsumo (5)	39 (36-40)	4	1	0
Policonsumo (28)	38 (31-41)	21	7	0
FÁRMACOS				
Total (85)	38,86 (31-42)	74	11	0
Monoconsumo (38)	39,29 (34-41)	35	3	0
Policonsumo (47)	38,51 (31-42)	39	8	0

En el grupo de controles se registró un 4,9% de partos prematuros frente al 6,1% en el grupo de casos. Dentro de cada grupo de sustancias en particular los porcentajes de partos prematuros fueron del 6,9% para el tabaco, 1,7% alcohol, 3,6% cannabis, 9,7% cocaína, 5,6% anfetaminas, 24,2% opioides y un 17% para los fármacos.

El análisis de la relación entre la exposición a sustancias de abuso y la EG se refleja en la Tabla 66.

Tabla 66. Análisis estadístico (Chi-cuadrado/Exacto de Fisher y T-Student/Prueba de Mann-Whitney) para valorar la influencia del consumo de sustancias de abuso sobre la edad gestacional

	Edad gestacional	Prematuridad
Control vs Casos	p=0,705**	p=0,538*
Control vs Monoconsumo	p=0,216**	p=0,519*
Control vs Policonsumo	p=0,085**	p=0,087*
Mono vs Policonsumo	p=0,017**	p=0,053*
Control vs		
Tabaco Total	p=0,525**	p=0,420*
Tabaco Monoconsumo	p=0,216***	p=1****
Tabaco Policonsumo	p=0,347***	p=0,228****
Control vs		
Alcohol Total	p=0,238**	p=0,486****
Alcohol Monoconsumo	p=0,485***	p=1****
Alcohol Policonsumo	p=0,511***	p=0,610****
Control vs		
Cannabis Total	p=0,180**	p=1****
Cannabis Monoconsumo	p=0,319***	p=0,588****
Cannabis Policonsumo	p=0,162***	p=1****
Control vs		
Cocaína Total	p=0,456**	p=0,156****
Cocaína Monoconsumo	p=0,039***	p=1***
Cocaína Policonsumo	p=0,262***	p=0,032****
Control vs		
Anfetaminas Total	p=0,407***	p=0,608****
Anfetaminas Monoconsumo	p=0,716***	p=1****
Anfetaminas Policonsumo	p=0,422***	p=0,410***
Control vs		
Opioides Total	p=0,018***	p=0,001****
Opioides Monoconsumo	p=0,777***	p=0,233****
Opioides Policonsumo	p=0,013***	p=0,001****
Control vs		
Fármacos Total	p=0,059**	p=0,008*
Fármacos Monoconsumo	p=0,706***	p=0,433****
Fármacos Policonsumo	p=0,055***	p=0,006****

*: Chi-cuadrado. **: T-Student. ***: Prueba de Mann-Whitney. ****: Exacto de Fisher

Análisis multivariante sobre alteración del bienestar fetal

Se planteó un análisis de regresión logística multivariable para valorar la influencia del consumo de sustancias de abuso sobre la existencia de alteración en el bienestar fetal. Se incluyeron en el modelo variables clínicas relevantes como haber tenido complicaciones durante la gestación, tener un parto prematuro, haber tomado medicación y/o haber recibido anestesia. El modelo multivariante fue el siguiente:

- Población utilizada: Todos los sujetos salvo las mujeres que sólo consumieron fármacos.
- Variable dependiente: Alteración del bienestar fetal (0_no/1_si).
- Variables independientes: Gestación complicada: 0_no, 1_sí; consumo de sustancias de abuso durante la gestación: 0_no, 1_sí; prematuridad: 0_sí, 1_no; medicación: 0_no, 1_sí; anestesia: 0_no, 1_sí.

En el análisis univariante se obtuvo significación estadística para las variables consumo de sustancias y anestesia. Al aplicar la regresión logística se objetivó que las mujeres que recibieron anestesia durante el proceso de parto tuvieron 2,9 veces más riesgo de tener una alteración del bienestar fetal. Asimismo, las mujeres que consumieron sustancias de abuso durante la gestación, tuvieron 1,8 veces más riesgo de tener una alteración del bienestar fetal, corrigiendo la influencia de la prematuridad, de haber tenido complicaciones durante la gestación y de haber recibido medicación/anestesia. En la Tabla 67 se muestran los resultados pormenorizados del análisis de este modelo.

Tabla 67. Análisis multivariante para determinar la influencia de tener una gestación complicada, consumir sustancias de abuso durante la gestación, la prematuridad, medicación y/o recibir anestesia sobre la presencia de alteración en el bienestar fetal

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
								Inf.	Sup.
Paso 1 ^a	Anestesia(1)	1,033	,370	7,820	1	,005	2,810	1,362	5,798
	Constante	-2,631	,345	58,119	1	,000	,072		
Paso 2 ^b	Consumo(1)	,542	,248	4,761	1	,029	1,719	1,057	2,797
	Anestesia(1)	1,047	,371	7,980	1	,005	2,849	1,378	5,891
	Constante	-2,905	,373	60,595	1	,000	,055		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Anestesia. b. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: Consumo. B: Coeficiente de regresión. E.T.: Error típico. gl: Grados de libertad. Sig.: Significación (p-valor). Exp(B): Odds ratio de la variable. I.C.: Intervalo de confianza. Inf.: Inferior. Sup.: Superior.

Aplicando el mismo modelo a la población que sólo consumió tabaco durante la gestación y los controles, en el análisis univariante sólo alcanzó significación estadística el haber recibido anestesia durante el parto, si bien hubo un porcentaje mayor de alteración del bienestar fetal entre el grupo de monoconsumidoras de tabaco que entre los controles, pero sin

alcanzar este hecho la significación estadística. Aplicando la regresión logística se objetivó que el uso de anestesia multiplicó por 2,9 veces el riesgo de que exista una pérdida de bienestar fetal. El monoconsumo de tabaco no se mostró como factor de riesgo en nuestra serie. Los resultados de este modelo se muestran en la Tabla 68.

Tabla 68. Análisis multivariante para determinar la influencia de tener una gestación complicada, el monoconsumo de tabaco durante la gestación, la prematuridad, medicación y/o recibir anestesia sobre la presencia de existir una alteración del bienestar fetal

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inf.	Sup.
Paso 1 ^a Anestesia(1)	1,053	,492	4,577	1	,032	2,867	1,092	7,523
Constante	-2,845	,460	38,244	1	,000	,058		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Anestesia. B: Coeficiente de regresión. E.T.: Error típico. gl: Grados de libertad. Sig.: Significación (p-valor). Exp(B): Odds ratio de la variable. I.C.: Intervalo de confianza. Inf.: Inferior. Sup.: Superior.

Análisis multivariante sobre depresión neonatal

Se planteó un análisis de regresión logística multivariable para valorar la influencia del consumo de sustancias de abuso sobre la existencia de depresión neonatal. Se incluyeron en el modelo variables clínicas relevantes como haber tenido complicaciones durante la gestación, tener un parto prematuro, haber tomado medicación y/o haber recibido anestesia. El modelo multivariante fue el siguiente:

- Población utilizada: Todos los sujetos salvo las mujeres que sólo consumieron fármacos.
- Variable dependiente: Depresión neonatal (0_no/1_si).
- Variables independientes: Gestación complicada: 0_no, 1_sí; consumo de sustancias de abuso durante la gestación: 0_no, 1_sí; prematuridad: 0_sí, 1_no; medicación: 0_no, 1_sí; anestesia: 0_no, 1_sí.

En el análisis univariante se obtuvo significación estadística para las variables consumo de sustancias, recibir medicación y anestesia. Al aplicar la regresión logística se objetivó que el riesgo de tener una depresión neonatal fue 3,68 veces mayor en los hijos de mujeres que recibieron anestesia. La medicación y el consumo no resultaron significativos tomados por separado, pero, al considerar la interacción entre ambas variables se vio que en aquellas mujeres que consumieron algún tipo de sustancia de abuso y además recibieron medicación periparto, el riesgo de que el neonato tuviese una depresión neonatal aumentó 2,5 veces. En la Tabla 69 se muestran los resultados pormenorizados del análisis de este modelo.

Tabla 69. Análisis multivariante: Influencia de tener una gestación complicada, consumir sustancias durante la gestación, la prematuridad, medicación y/o anestesia sobre la existencia de depresión neonatal

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inf.	Sup.
Paso 1 ^a Consumo(1)	,228	,361	,400	1	,527	1,256	,619	2,547
Anestesia(1)	1,304	,374	12,149	1	,000	3,684	1,770	7,671
Medicación(1)	-,177	,348	,259	1	,611	,838	,423	1,658
Consumo(1) by Medicación(1)	,933	,473	3,892	1	,049	2,542	1,006	6,422
Constante	-2,884	,398	52,399	1	,000	,056		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Consumo, anestesia, medicación, consumo*medicación. B: Coeficiente de regresión. E.T.: Error típico. gl: Grados de libertad. Sig.: Significación (p-valor). Exp(B): Odds ratio de la variable. I.C.: Intervalo de confianza. Inf.: Inferior. Sup.: Superior.

Aplicando el mismo modelo a la población que sólo consumió tabaco durante la gestación y los controles, en el análisis univariante sólo alcanzó la significación estadística el haber recibido anestesia durante el parto. Aplicando la regresión logística se objetivó que el uso de anestesia multiplicó por 3,5 veces el riesgo de existencia de una depresión neonatal. El monoconsumo de tabaco no se mostró como factor de riesgo en nuestra serie. Los resultados de este modelo se muestran en la Tabla 70.

Tabla 70. Análisis multivariante: Influencia de tener una gestación complicada, monoconsumo de tabaco durante la gestación, la prematuridad, medicación y/o anestesia sobre la presencia de depresión neonatal

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inf.	Sup.
Paso 1 ^a Anestesia(1)	1,253	,488	6,591	1	,010	3,502	1,345	9,119
Constante	-2,845	,460	38,244	1	,000	,058		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Anestesia. B: Coeficiente de regresión. E.T.: Error típico. gl: Grados de libertad. Sig.: Significación (p-valor). Exp(B): Odds ratio de la variable. I.C.: Intervalo de confianza. Inf.: Inferior. Sup.: Superior.

Somatometría neonatal

Al nacimiento se hizo una valoración del peso (PRN), longitud y perímetro craneal de todos los neonatos participantes en el estudio y se valoraron los percentiles a los que pertenecían. Se crearon 2 grupos para recoger a los niños cuyas medidas se encontraban por debajo del percentil (Pc) 10 y percentil 3 según edad gestacional y sexo, utilizando para ello las gráficas de percentiles de Carrascosa [244, 245], que son las que habitualmente utilizamos en nuestra práctica clínica y por las que se guía el "Comité para la utilización de hormona de crecimiento y sustancias relacionadas" para tomar la decisión de si se debe administrar hormona de crecimiento a los niños que son catalogados como pequeños para edad gestacional al nacimiento. (Tablas 71-72, 74-75, 77-78. Figuras 16-21)

El efecto del consumo de sustancias de abuso sobre los datos antropométricos al nacimiento se muestra en las Tablas 73, 76 y 79.

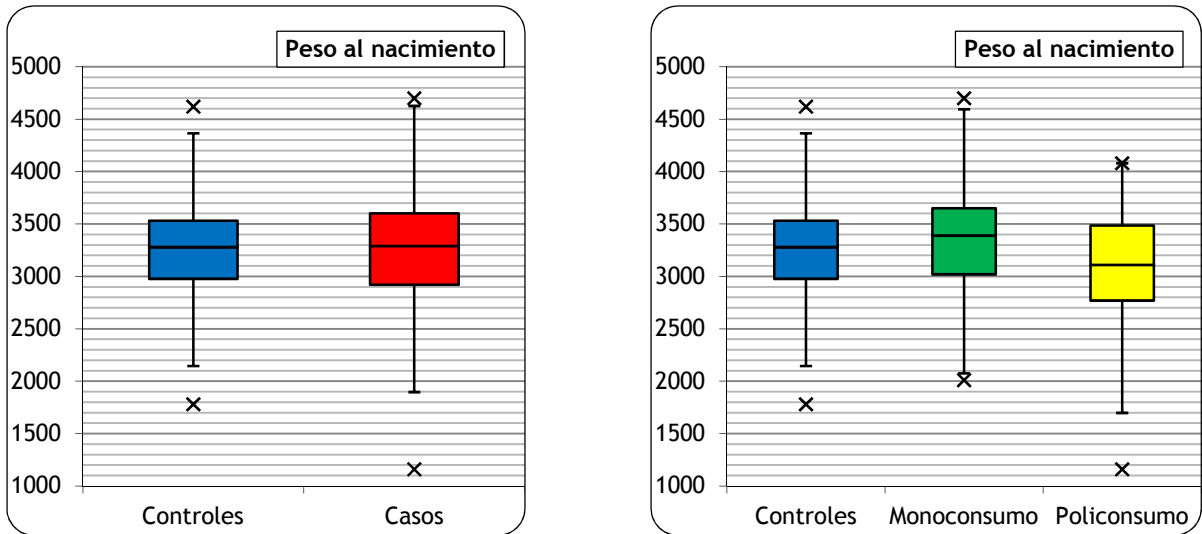
PESO AL NACIMIENTO

Tabla 71. Peso al nacimiento y Pc de los grupos: controles, casos, monoconsumo y policonsumo

Grupo (n)	PRN: media \pm DE (mín-máx)	PRN \leq Pc10 (n)		PRN \leq Pc3 (n)	
		Si	No	Si	No
Controles (306)	3.279,15 \pm 443,30 (1.780-4.620)	31	275	9	297
Casos (246)	3.239,96 \pm 512,81 (1.160-4.700)	30	216	13	233
Monoconsumo (141)	3.343,48 \pm 460,32 (2.010-4.700)	10	131	5	136
Policonsumo (105)	3.100,95 \pm 547,92 (1.160-4.080)	20	85	8	97

Tabla 72. Peso al nacimiento y Pc de los grupos de consumo de las diferentes sustancias analizadas, en total, en monoconsumo y en policonsumo

Grupo (n)	PRN: media \pm DE (mín-máx)	PRN \leq Pc10 (n)		PRN \leq Pc3 (n)	
		Si	No	Si	No
TABACO					
Total (116)	3.108,02 \pm 520,98 (1.160-4.300)	20	96	10	106
Monoconsumo (52)	3.214,62 \pm 440,09 (2.060-4.300)	5	47	2	50
Policonsumo (64)	3.021,41 \pm 567,16 (1.160-4.070)	15	49	8	56
ALCOHOL					
Total (59)	3.378,98 \pm 453,73 (2.530-4.700)	3	56	1	58
Monoconsumo (37)	3.437,57 \pm 487,98 (2.530-4.700)	2	35	1	36
Policonsumo (22)	3.280,45 \pm 379,70 (2.720-4.030)	1	21	0	22
CANNABIS					
Total (56)	3.120,54 \pm 517,20 (1.900-4.070)	15	41	7	49
Monoconsumo (17)	3.140,59 \pm 444,45 (2.010-3.670)	3	14	2	15
Policonsumo (39)	3.111,79 \pm 551,11 (1.900-4.070)	12	27	5	34
COCAÍNA					
Total (72)	3.168,06 \pm 594,95 (1.160-4.280)	12	60	4	68
Monoconsumo (18)	3.582,78 \pm 390,74 (2.720-4.280)	0	18	0	18
Policonsumo (54)	3.029,81 \pm 589,34 (1.160-4.080)	12	42	4	50
ANFETAMINAS					
Total (18)	3.290,56 \pm 499,54 (2.300-4.090)	1	17	0	18
Monoconsumo (8)	3.500 \pm 371,40 (2.940-4.090)	0	8	0	8
Policonsumo (10)	3.123 \pm 542,11 (2.300-4.080)	1	9	0	10
OPIOIDES					
Total (33)	2.921,21 \pm 661,41 (1.160-3.910)	7	26	2	31
Monoconsumo (5)	3.358 \pm 492,86 (2.490-3.710)	0	5	0	5
Policonsumo (28)	2.843,21 \pm 663,96 (1.160-3.910)	7	21	2	26
FÁRMACOS					
Total (85)	3.088,59 \pm 536,53 (1.160-4.070)	14	71	6	79
Monoconsumo (38)	3.192,11 \pm 401,73 (2.300-4.000)	3	35	1	37
Policonsumo (47)	3.004,89 \pm 616,31 (1.160-4.070)	11	36	5	42



Figuras 16. Representación de la distribución del PRN. Se expresan: máximo, mínimo, mediana, Pc 25 y 75. Izquierda: controles y casos. Derecha: controles, monoconsumo y policonsumo

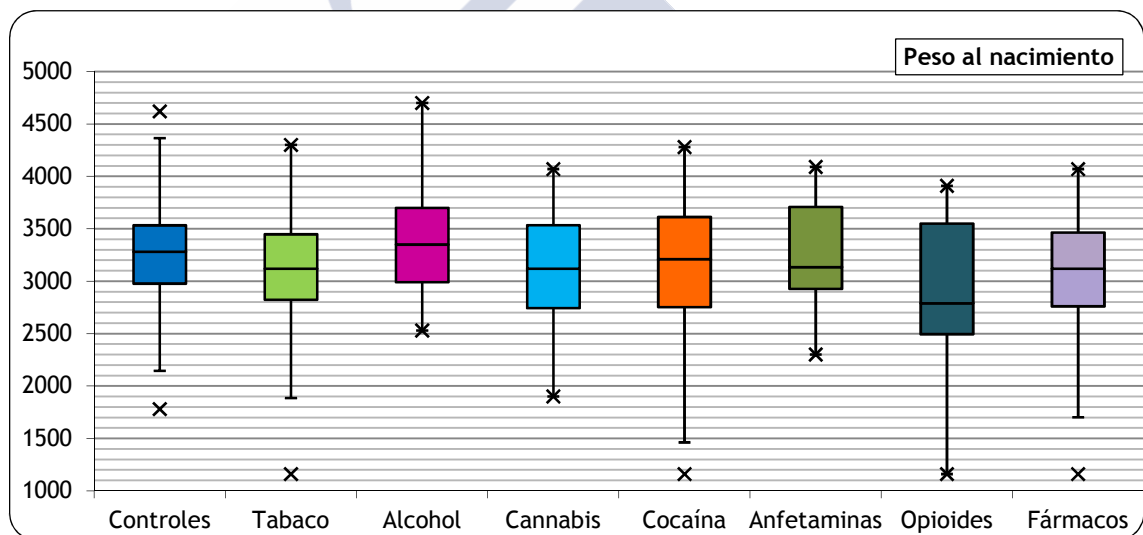


Figura 17. Representación de la distribución del PRN. Se expresan máximo, mínimo, mediana, Pc 25 y 75 para los grupos de controles y de las diferentes sustancias analizadas

Tabla 73. Análisis estadístico (Chi-cuadrado/Exacto de Fisher y T-Student/Prueba de Mann-Whitney) para valorar la influencia del consumo de sustancias de abuso sobre el PRN y sus percentiles

	PRN	PRN ≤ Pc10	PRN ≤ Pc3
Control vs Casos	p=0,344**	p=0,442*	p=0,162*
Control vs Monoconsumo	p=0,160**	p=0,301*	p=0,773****
Control vs Policonsumo	p=0,003**	p=0,017*	p=0,048****
Mono vs Policonsumo	p<0,001**	p=0,005*	p=0,158*
Control vs			
Tabaco Total	p=0,001**	p=0,008*	p=0,007****
Tabaco Monoconsumo	p=0,332**	p=0,909*	p=0,665****
Tabaco Policonsumo	p=0,001**	p=0,003*	p=0,004****
Control vs			
Alcohol Total	p=0,115**	p=0,222*	p=1****
Alcohol Monoconsumo	p=0,043**	p=0,555****	p=1****
Alcohol Policonsumo	p=0,989**	p=0,709****	p=1****
Control vs			
Cannabis Total	p=0,017**	p=0,001*	p=0,005****
Cannabis Monoconsumo	p=0,211**	p=0,404****	p=0,108****
Cannabis Policonsumo	p=0,075**	p=0,001****	p=0,013****
Control vs			
Cocaína Total	p=0,140**	p=0,116*	p=0,282****
Cocaína Monoconsumo	p=0,005**	p=0,236****	p=1****
Cocaína Policonsumo	p=0,004**	p=0,012*	p=0,114****
Control vs			
Anfetaminas Total	p=0,911***	p=1****	p=1****
Anfetaminas Monoconsumo	p=0,151***	p=1****	p=1****
Anfetaminas Policonsumo	p=0,152***	p=1****	p=1****
Control vs			
Opioides Total	p=0,004**	p=0,076****	p=0,291****
Opioides Monoconsumo	p=0,375***	p=1****	p=1****
Opioides Policonsumo	p=0,002**	p=0,028****	p=0,233****
Control vs			
Fármacos Total	p=0,003**	p=0,105*	p=0,106****
Fármacos Monoconsumo	p=0,250**	p=1****	p=1****
Fármacos Policonsumo	p=0,005**	p=0,009*	p=0,027****

*: Chi-cuadrado. **: T-Student. ***: Prueba de Mann-Whitney. ****: Exacto de Fisher.

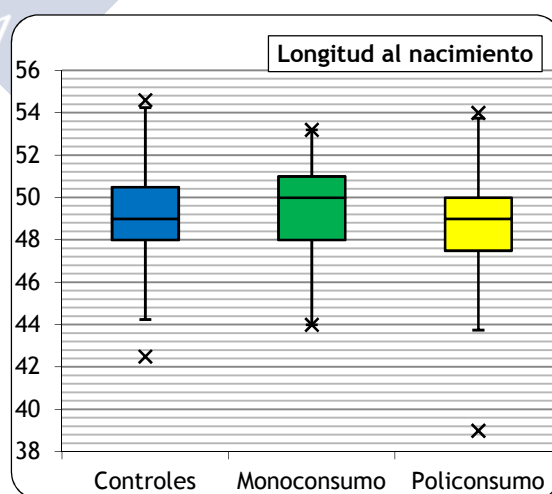
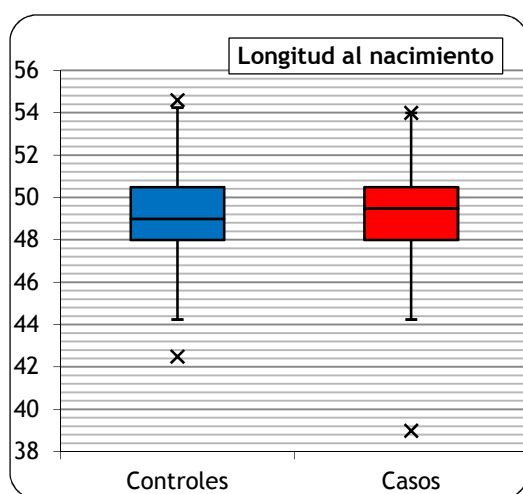
LONGITUD AL NACIMIENTO

Tabla 74. Longitud al nacimiento y Pc de los grupos: controles, casos, monoconsumo y policonsumo

Grupo (n)	Longitud al nacimiento: media ± DE (mín-máx)	Long nac ≤ Pc10 (n)		Long nac ≤ Pc3 (n)	
		Sí	No	Sí	No
Controles (306)	49,30 ± 1,87 (42,50-54,60)	44	259	10	293
Casos (246)	49,20 ± 2,18 (39-54)	42	204	14	232
Monoconsumo (141)	49,57 ± 1,95 (44-53,20)	23	118	7	134
Policonsumo (105)	48,71 ± 2,37 (39-54)	19	86	7	98

Tabla 75. Longitud al nacimiento y Pc de los grupos de consumo de las diferentes sustancias analizadas, en total, en monoconsumo y en policonsumo

Grupo (n)	Longitud al nacimiento: media \pm DE (mín-máx)	Long nac \leq Pc10 (n)		Long nac \leq Pc3 (n)	
		Si	No	Si	No
TABACO					
Total (116)	48,79 \pm 2,22 (39-53)	23	93	11	105
Monoconsumo (52)	49,24 \pm 1,95 (44,60-53)	11	41	4	48
Policonsumo (64)	48,43 \pm 2,37 (39-53)	12	52	7	57
ALCOHOL					
Total (59)	49,61 \pm 1,70 (46,50-53)	6	53	1	58
Monoconsumo (37)	49,75 \pm 1,75 (46,50-53)	5	32	1	36
Policonsumo (22)	49,38 \pm 1,61 (46,50-53)	1	21	0	22
CANNABIS					
Total (56)	48,96 \pm 2,16 (43-53)	13	43	5	51
Monoconsumo (17)	48,89 \pm 2,12 (44-52)	5	12	2	15
Policonsumo (39)	48,99 \pm 2,20 (43-53)	8	31	3	36
COCAÍNA					
Total (72)	48,89 \pm 2,58 (39-54)	12	60	4	68
Monoconsumo (18)	50,56 \pm 1,73 (47-53,20)	0	18	0	18
Policonsumo (54)	48,33 \pm 2,59 (39-54)	12	42	4	50
ANFETAMINAS					
Total (18)	49,36 \pm 2,26 (45,50-53)	3	15	0	18
Monoconsumo (8)	50,18 \pm 2,44 (45,50-53)	1	7	0	8
Policonsumo (10)	48,70 \pm 1,98 (46-52,50)	2	8	0	10
OPIOIDES					
Total (33)	47,61 \pm 2,80 (39-51,50)	7	26	2	31
Monoconsumo (5)	48,70 \pm 2,10 (45-50)	1	4	0	5
Policonsumo (28)	47,41 \pm 2,89 (39-51,50)	6	22	2	26
FÁRMACOS					
Total (85)	48,84 \pm 2,44 (39-54)	14	71	7	78
Monoconsumo (38)	49,16 \pm 1,94 (45-53)	6	32	4	34
Policonsumo (47)	48,59 \pm 2,77 (39-54)	8	39	3	44



Figuras 18. Representación de la distribución de la longitud al nacimiento. Se expresan máximo, mínimo, mediana, Pc 25 y 75. Izquierda: controles y casos. Derecha: controles, monoconsumo y policonsumo

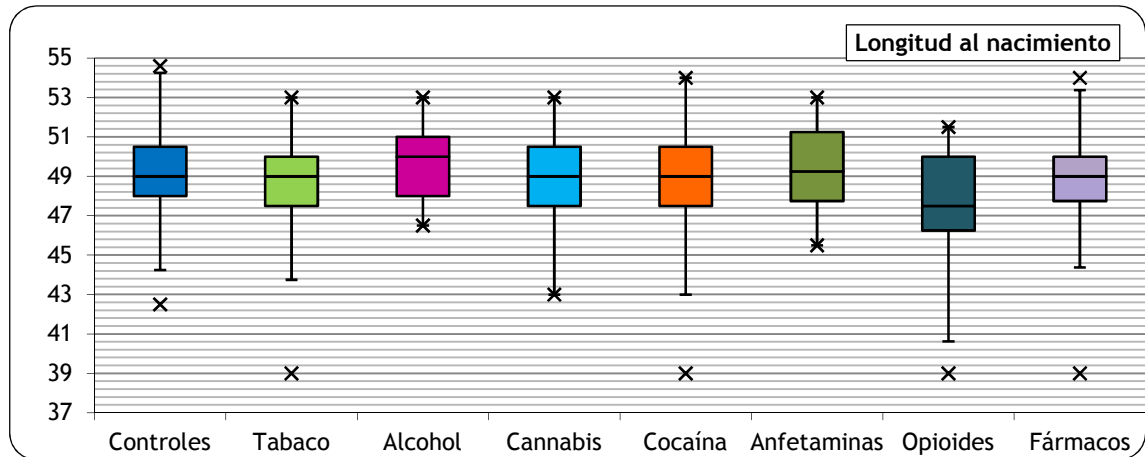


Figura 19. Representación de la distribución de la longitud al nacimiento. Se expresan máximo, mínimo, mediana, Pc 25 y 75 para los grupos de controles y de las diferentes sustancias analizadas

Tabla 76. Análisis estadístico (Chi-cuadrado/Exacto de Fisher y T-Student/Prueba de Mann-Whitney) para valorar la influencia del consumo de sustancias de abuso sobre la longitud al nacimiento y sus percentiles

	Longitud al nacimiento	Long nac ≤ Pc10	Long nac ≤ Pc3
Control vs Casos	p=0,571**	p=0,413*	p=0,173*
Control vs Monoconsumo	p=0,171**	p=0,624*	p=0,395*
Control vs Policonsumo	p=0,022**	p=0,382*	p=0,157****
Mono vs Policonsumo	p=0,002**	p=0,713*	p=0,569*
Control vs			
Tabaco Total	p=0,019**	p=0,185*	p=0,009*
Tabaco Monoconsumo	p=0,834**	p=0,222*	p=0,133****
Tabaco Policonsumo	p=0,001**	p=0,393*	p=0,016****
Control vs			
Alcohol Total	p=0,237**	p=0,375*	p=1****
Alcohol Monoconsumo	p=0,166**	p=0,869*	p=1****
Alcohol Policonsumo	p=0,847**	p=0,334****	p=1****
Control vs			
Cannabis Total	p=0,220**	p=0,102*	p=0,067****
Cannabis Monoconsumo	p=0,380**	p=0,155****	p=0,128****
Cannabis Policonsumo	p=0,338**	p=0,327*	p=0,175****
Control vs			
Cocaína Total	p=0,204**	p=0,646*	p=0,320****
Cocaína Monoconsumo	p=0,008**	p=0,148****	p=1****
Cocaína Policonsumo	p=0,011**	p=0,152*	p=0,242****
Control vs			
Anfetaminas Total	p=0,962***	p=0,735****	p=1****
Anfetaminas Monoconsumo	p=0,156***	p=1****	p=1****
Anfetaminas Policonsumo	p=0,230***	p=0,645****	p=1****
Control vs			
Opioides Total	p=0,002**	p=0,309*	p=0,333****
Opioides Monoconsumo	p=0,777***	p=0,549****	p=1****
Opioides Policonsumo	p=0,002**	p=0,404*	p=0,269****
Control vs			
Fármacos Total	p=0,064**	p=0,656*	p=0,068****
Fármacos Monoconsumo	p=0,662**	p=0,835*	p=0,058****
Fármacos Policonsumo	p=0,094**	p=0,654*	p=0,395****

*: Chi-cuadrado. **: T-Student. ***: Prueba de Mann-Whitney. ****: Exacto de Fisher.

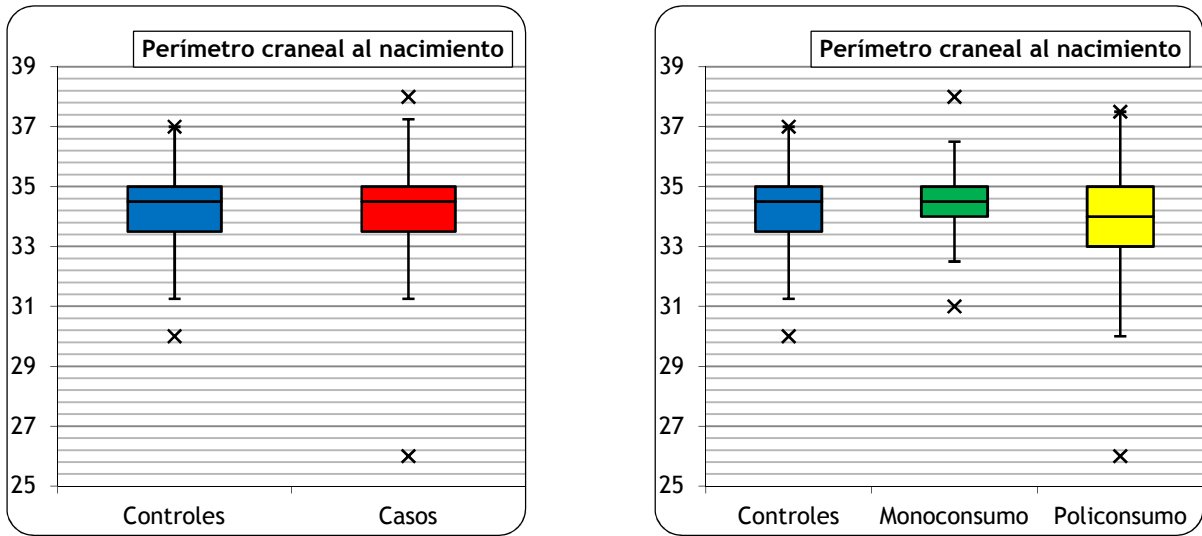
PERÍMETRO CRANEAL AL NACIMIENTO

Tabla 77. PC al nacimiento y percentiles de los grupos: controles, casos, monoconsumo y policonsumo

Grupo (n)	PC al nacimiento: media \pm DE (mín-máx)	PC nac \leq Pc10 (n)		PC nac \leq Pc3 (n)	
		Si	No	Si	No
Controles (306)	34,38 \pm 1,27 (30-37)	53	250	11	292
Casos (246)	34,25 \pm 1,49 (26-38)	53	196	13	233
Monoconsumo (141)	34,47 \pm 1,24 (31-38)	23	118	6	135
Policonsumo (105)	33,96 \pm 1,73 (26-37,5)	30	75	7	98

Tabla 78. PC craneal al nacimiento y percentiles de los grupos de consumo de las diferentes sustancias analizadas, en total, en monoconsumo y en policonsumo

Grupo (n)	PC al nacimiento: media \pm DE (mín-máx)	PC nac \leq Pc10 (n)		PC nac \leq Pc3 (n)	
		Si	No	Si	No
TABACO					
Total (116)	33,90 \pm 1,56 (26-37)	32	84	10	106
Monoconsumo (52)	34,21 \pm 1,17 (31-37)	10	42	4	48
Policonsumo (64)	33,65 \pm 1,78 (26-37)	22	42	6	58
ALCOHOL					
Total (59)	34,76 \pm 1,37 (32-38)	10	49	1	58
Monoconsumo (37)	34,80 \pm 1,39 (32-38)	6	31	1	36
Policonsumo (22)	34,71 \pm 1,35 (32,50-37,50)	4	18	0	22
CANNABIS					
Total (56)	34,06 \pm 1,32 (31-37)	16	40	4	52
Monoconsumo (17)	34,10 \pm 1,19 (31,50-36)	4	13	1	16
Policonsumo (39)	34,04 \pm 1,39 (31-37)	12	27	3	36
COCAÍNA					
Total (72)	33,91 \pm 1,82 (26-37)	22	50	4	68
Monoconsumo (18)	34,80 \pm 0,87 (34-37)	1	17	0	18
Policonsumo (54)	33,62 \pm 1,95 (26-37)	21	33	4	50
ANFETAMINAS					
Total (18)	34,44 \pm 1,48 (32-37)	2	16	0	18
Monoconsumo (8)	34,75 \pm 1,55 (32-37)	1	7	0	8
Policonsumo (10)	34,20 \pm 1,45 (32-37)	1	9	0	10
OPIOIDES					
Total (33)	33,21 \pm 2,16 (26-37)	12	21	3	30
Monoconsumo (5)	34,60 \pm 1,63 (32-36,50)	1	4	0	5
Policonsumo (28)	32,96 \pm 2,17 (26-37)	11	17	3	25
FÁRMACOS					
Total (85)	34,01 \pm 1,80 (26-38)	25	60	6	79
Monoconsumo (38)	34,34 \pm 1,41 (32-38)	11	27	3	38
Policonsumo (47)	33,74 \pm 2,03 (26-37,50)	14	33	3	47



Figuras 20. Representación de la distribución del PC al nacimiento. Se expresan máximo, mínimo, mediana, Pc 25 y 75. Izquierda: controles y casos. Derecha: controles, monoconsumo y policonsumo

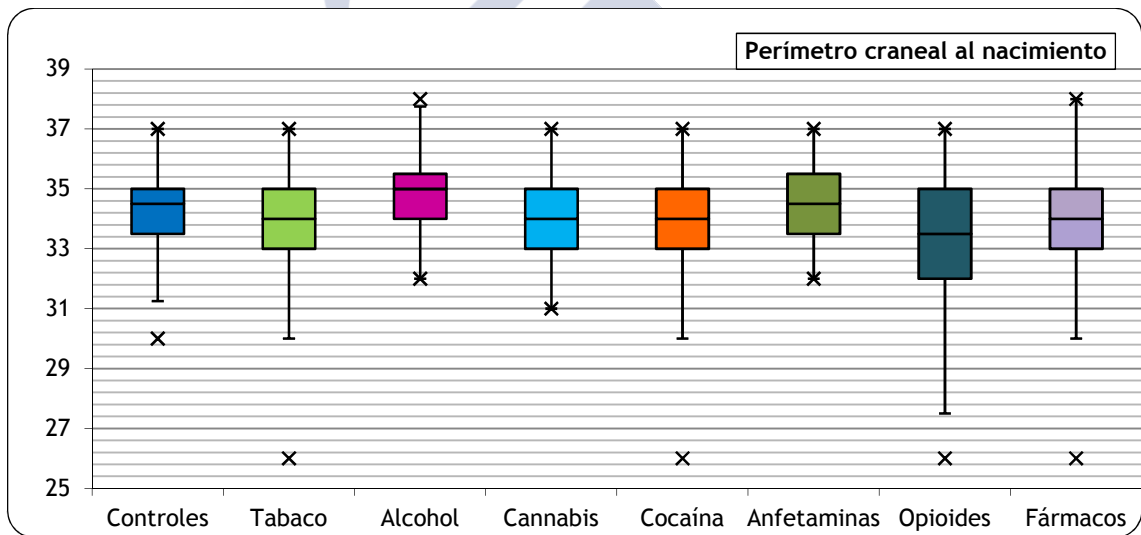


Figura 21. Representación de la distribución del PC al nacimiento. Se expresan máximo, mínimo, mediana, Pc 25 y 75 para los grupos de controles y de las diferentes sustancias analizadas

Tabla 79. Análisis estadístico (Chi-cuadrado/Exacto de Fisher y T-Student/Prueba de Mann-Whitney) para valorar la influencia del consumo de sustancias sobre el PC al nacimiento y sus percentiles

	PC al nacimiento	PC nac ≤ Pc10	PC nac ≤ Pc3
Control vs Casos	p=0,285**	p=0,232*	p=0,346*
Control vs Monoconsumo	p=0,485**	p=0,759*	p=0,749*
Control vs Policonsumo	p=0,025**	p=0,015*	p=0,267****
Mono vs Policonsumo	p=0,012**	p=0,021*	p=0,403*
Control vs			
Tabaco Total	p=0,001**	p=0,021*	p=0,036*
Tabaco Monoconsumo	p=0,368**	p=0,762*	p=0,251****
Tabaco Policonsumo	p=0,003**	p=0,002*	p=0,092****
Control vs			
Alcohol Total	p=0,037**	p=0,920*	p=0,699****
Alcohol Monoconsumo	p=0,064**	p=0,847*	p=1****
Alcohol Policonsumo	p=0,247**	p=1****	p=1****
Control vs			
Cannabis Total	p=0,082**	p=0,053*	p=0,267****
Cannabis Monoconsumo	p=0,367**	p=0,517****	p=0,487****
Cannabis Policonsumo	p=0,119**	p=0,047*	p=0,206****
Control vs			
Cocaína Total	p=0,043**	p=0,013*	p=0,501****
Cocaína Monoconsumo	p=0,169**	p=0,328****	p=1****
Cocaína Policonsumo	p=0,008**	p<0,001*	p=0,258****
Control vs			
Anfetaminas Total	p=0,899***	p=0,745****	p=1****
Anfetaminas Monoconsumo	p=0,396***	p=1****	p=1****
Anfetaminas Policonsumo	p=0,559***	p=1****	p=1****
Control vs			
Opioides Total	p=0,004**	p=0,009*	p=0,149****
Opioides Monoconsumo	p=0,267***	p=1****	p=1****
Opioides Policonsumo	p=0,002**	p=0,005*	p=0,105****
Control vs			
Fármacos Total	p=0,076**	p=0,015*	p=0,225****
Fármacos Monoconsumo	p=0,844**	p=0,088*	p=0,196****
Fármacos Policonsumo	p=0,041**	p=0,045*	p=0,414****

*: Chi-cuadrado. **: T-Student. ***: Prueba de Mann-Whitney. ****: Exacto de Fisher.

Se valoró si, además del consumo, la cantidad de sustancia consumida influía sobre la somatometría y si era diferente el efecto en función del trimestre en el que se consumía. Se realizaron correlaciones entre los niveles de sustancias en cada segmento de pelo (cuando se pudo realizar el análisis segmental) y los diferentes datos somatométricos (ver Tablas 80-82).

Tabla 80. Correlación de Pearson entre las diferentes sustancias y el peso al nacimiento

PESO	S1	S2	S3	SU
Tabaco	p=0,010	p=0,019	p=0,017	p=0,044
Cannabis	p=0,454	p=0,749	p=0,200	p=0,563
Cocaína	p=0,114	p=0,897	p=0,689	p=0,764
Opioides: heroína	-	p=0,828	p=0,532	-
Opioides: metadona	-	p=0,003	p=0,003	-

S1: Segmento 1, tercer trimestre. S2: Segmento 2, segundo trimestre. S3: Segmento 3, primer trimestre. SU: Segmento único, toda la gestación.

Tabla 81. Correlación de Pearson entre las diferentes sustancias y la longitud al nacimiento

LONGITUD	S1	S2	S3	SU
Tabaco	p=0,026	p=0,067	p=0,075	p=0,311
Cannabis	p=0,773	p=0,507	p=0,023	0,496
Cocaína	p=0,798	p=0,629	p=0,936	p=0,421
Opioides: heroína	-	p=0,751	p=0,889	-
Opioides: metadona	-	p=0,040	p=0,040	-

S1: Segmento 1, tercer trimestre. S2: Segmento 2, segundo trimestre. S3: Segmento 3, primer trimestre. SU: Segmento único, toda la gestación.

Tabla 82. Correlación de Pearson entre las diferentes sustancias y el PC al nacimiento

PC	S1	S2	S3	SU
Tabaco	p=0,153	p=0,170	p=0,587	p=0,394
Cannabis	p=0,236	p=0,551	p=0,308	p=0,569
Cocaína	p=0,016	p=0,127	p=0,087	p=0,829
Opioides: heroína	-	p=0,821	p=0,236	-
Opioides: metadona	-	p=0,044	p=0,044	-

S1: Segmento 1, tercer trimestre. S2: Segmento 2, segundo trimestre. S3: Segmento 3, primer trimestre. SU: Segmento único, toda la gestación.

No fue posible analizar los niveles de alcohol en el pelo, por lo que las correlaciones se hicieron con los resultados en meconio y siempre que solo hubiese consumo de alcohol. Los resultados no indicaron ningún efecto significativo (p=0,223 para el peso, p=0,201 para la longitud y p=0,485 para el PC).

Exploración neonatal: Malformaciones congénitas

Se tuvo en cuenta la exploración del recién nacido en sus primeras 24 horas de vida en busca de la existencia o no de malformaciones congénitas. Esta exploración fue realizada por los pediatras/neonatólogos que la realizan habitualmente en ambos centros, sin que supiesen que los niños pertenecían a este estudio y por tanto sin saber a qué grupo pertenecían. En la Tabla 83 se exponen las malformaciones mayores y/o menores que se consideraron por su posible asociación con la exposición intraútero a sustancias de abuso.

No se registraron malformaciones congénitas mayores en ninguno de los grupos y no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de malformaciones congénitas entre los grupos estudiados.

Tabla 83. Malformaciones congénitas mayores y menores, (n) encontrada en el grupo de casos

Malformaciones congénitas mayores	Malformaciones congénitas menores
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Génito-urinarias (0). ▪ Cardiopatías congénitas severas (0). ▪ Malformaciones de extremidades (0). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anomalías de extremidades: Sindactilia, clinodactilia, pies zambos, polidactilia, displasia de caderas (4). ▪ Disrafismo leve (1). ▪ Anomalías genitales menores: Criptorquidia, sinequias vulvares, incurvación peneana, hipospadias, epispadias (4). ▪ Cardiopatía congénita no severa (2). ▪ Parálisis periféricas (0). ▪ Displasia de pabellones auriculares (1).

Necesidad de ingreso en período neonatal

Se evaluó la necesidad de ingreso en período neonatal, así como los motivos que lo causaron. Éstos fueron variados y se agruparon en las siguientes categorías:

- **Compromiso vital:** Riesgo importante para la salud del recién nacido.
- **Maladaptación a la vida extrauterina:** Problemas respiratorios no graves, atragantamiento, hipoglucemias, poliglobulia, ictericia, arritmia sin compromiso vital.
- **Riesgo de desarrollar síndrome de abstinencia a tóxicos:** Presencia de abstinencia en el neonato o riesgo de desarrollarla.
- **Otros motivos:** Causa infecciosa, deshidratación, patología materna, riesgo social.

Los resultados de los diferentes grupos estudiados y su comparativa estadística se muestran en las Tablas 84, 85 y 86.

Tabla 84. Ingreso en período neonatal de los grupos: controles, casos, monoconsumo y policonsumo

Grupo (n)	Ingreso n (%)	Compromiso vital	Maladaptación a la vida extrauterina	Riesgo síndrome de abstinencia	Otros motivos
Controles (n=306)	38 (12,41)	0	32	0	6
Casos (n=246)	60 (24,39)	0	22	24	14
Monoconsumo (n=141)	25 (17,73)	0	15	3	7
Policonsumo (n=105)	35 (33,33)	0	7	21	7

Tabla 85. Ingreso en período neonatal de los grupos de consumo de las diferentes sustancias analizadas en total, en monoconsumo y en policonsumo

Grupo (n)	Ingreso n (%)	Compromiso vital	Maladaptación a la vida extrauterina	Riesgo síndrome de abstinencia	Otros motivos
TABACO					
Total (116)	36 (31,03)	0	8	17	11
Monoconsumo (52)	9 (17,30)	0	3	1	5
Policonsumo (64)	27 (42,18)	0	5	16	6
ALCOHOL					
Total (59)	10 (16,94)	0	6	3	1
Monoconsumo (37)	6 (16,21)	0	6	0	0
Policonsumo (22)	4 (18,18)	0	0	3	1
CANNABIS					
Total (56)	18 (32,14)	0	4	10	4
Monoconsumo (17)	4 (23,52)	0	1	2	1
Policonsumo (39)	14 (35,89)	0	3	8	3
COCAÍNA					
Total (72)	25 (34,72)	0	5	16	4
Monoconsumo (18)	3 (16,66)	0	2	0	1
Policonsumo (54)	22 (40,74)	0	3	16	3
ANFETAMINAS					
Total (18)	4 (22,22)	0	3	1	0
Monoconsumo (8)	1 (12,5)	0	1	0	0
Policonsumo (10)	3 (30)	0	2	1	0
OPIOIDES					
Total (33)	23 (69,69)	0	3	17	3
Monoconsumo (5)	2 (40)	0	2	0	0
Policonsumo (28)	21 (75)	0	1	17	3
FÁRMACOS					
Total (85)	29 (34,11)	0	10	15	4
Monoconsumo (38)	6 (15,78)	0	6	0	0
Policonsumo (47)	23 (48,93)	0	4	15	4

Tabla 86. Análisis estadístico (Chi-cuadrado/Exacto de Fisher) para valorar la influencia del consumo de sustancias de abuso sobre la necesidad de ingreso en período neonatal y sus motivos

	Ingreso	Maladaptación a la vida extrauterina	Riesgo síndrome de abstinencia	Otros motivos
Control vs Casos	p<0,001*	p=0,552*	p<0,001*	p=0,020*
Control vs Monoconsumo	p=0,134*	p=0,954*	p=0,031**	p=0,125**
Control vs Policonsumo	p<0,001*	p=0,253*	p<0,001*	p=0,025**
Mono vs Policonsumo	p=0,005*	p=0,280*	p<0,001*	p=0,569*
Control vs				
Tabaco Total	p<0,001*	p=0,265*	p<0,001**	p=0,001**
Tabaco Monoconsumo	p=0,334*	p=0,293*	p=0,145**	p=0,012**
Tabaco Policonsumo	p<0,001*	p=0,521*	p<0,001**	p=0,008**

*: Chi-cuadrado. **: Exacto de Fisher. ***NR: No realizable (no se cumplen las condiciones para la realización de este análisis).

Tabla 86 (Continuación). Análisis estadístico (Chi-cuadrado/Exacto de Fisher) para valorar la influencia del consumo de sustancias de abuso sobre la necesidad de ingreso en período neonatal y sus motivos

	Ingreso	Maladaptación a la vida extrauterina	Riesgo síndrome de abstinencia	Otros motivos
Control vs				
Alcohol Total	p=0,346*	p=0,947*	p=0,004**	p=1**
Alcohol Monoconsumo	p=0,601**	p=0,274**	NR	p=1**
Alcohol Policonsumo	p=0,503**	p=0,147**	p<0,001**	p=0,388**
Control vs				
Cannabis Total	p<0,001*	p=0,446*	p<0,001**	p=0,053**
Cannabis Monoconsumo	p=0,254**	p=1**	p=0,003**	p=0,318**
Cannabis Policonsumo	p<0,001*	p=0,781**	p<0,001**	p=0,069**
Control vs				
Cocaína Total	p<0,001*	p=0,367*	p<0,001**	p=0,102**
Cocaína Monoconsumo	p=0,486**	p=1**	NR***	p=0,332**
Cocaína Policonsumo	p<0,001*	p=0,262*	p<0,001**	p=0,138**
Control vs				
Anfetaminas Total	p=0,269**	p=0,426**	p=0,056**	p=1**
Anfetaminas Monoconsumo	p=1**	p=0,593**	NR	p=1**
Anfetaminas Policonsumo	p=0,127**	p=0,293**	p=0,032**	p=1**
Control vs				
Opioides Total	p<0,001*	p=1**	p<0,001**	p=0,047**
Opioides Monoconsumo	p=0,125**	p=0,094**	NR	p=1**
Opioides Policonsumo	p<0,001**	p=0,336**	p<0,001**	p=0,032**
Control vs				
Fármacos Total	p<0,001*	p=0,731*	p<0,001**	p=0,234**
Fármacos Monoconsumo	p=0,605**	p=0,406**	NR	p=1**
Fármacos Policonsumo	p<0,001*	p=0,801**	p<0,001**	p=0,032**

*: Chi-cuadrado. **: Exacto de Fisher. ***NR: No realizable (no se cumplen las condiciones para la realización de este análisis).

Síndrome de abstinencia neonatal

En el área sanitaria de Vigo la prevalencia aproximada de SAN es de 1,5 casos al año por cada 1000 recién nacidos. En nuestro estudio ingresaron 24 niños en período neonatal por riesgo de desarrollar síndrome de abstinencia secundario a consumo de sustancias de abuso por parte de su madre. Se identificó un síndrome de abstinencia clásico en 12 niños (4,22% del total de los casos de nuestra muestra) y otros 12 no presentaron clínica de abstinencia reconocida como tal. Ninguno de los niños que no ingresaron por esta causa en período neonatal tuvo un diagnóstico de síndrome de abstinencia.

En nuestra muestra se obtuvieron 50 casos positivos a opiáceos, que son las sustancias que principalmente se asocian con SAN. Por lo tanto, un 76% de los positivos a opiáceos no desarrollaron clínica de abstinencia. Esto se explica porque en ninguno de los 38 casos que no desarrollaron SAN hubo consumo significativo en el último trimestre de embarazo, siendo los análisis en el segmento 1 de pelo (tercer trimestre) y en meconio negativos para todos los casos salvo para uno en pelo en el que se obtuvieron cantidades muy pequeñas de metadona y otro de fentanilo. En 10 casos se obtuvieron positivos a morfina en meconio, hecho en

relación con el uso de esta medicación en el periparto en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, como ya se explicó con anterioridad.

En la Tablas 87 y 88 se resumen las características del SAN evidenciado en los niños de nuestro estudio, así como su tratamiento y el resultado de los análisis de matrices biológicas.

Tabla 87. Características del SAN (n=12) de los neonatos de nuestra muestra

CARACTERÍSTICAS SAN		
Clínica de abstinencia (n)		12
Inicio de síntomas	▪ Horas: media±DE (mín-máx)	47,17 ± 44,94 (8-168)
	▪ ≤ 24 horas (n)	7
	▪ > 24 horas (n)	5
Duración clínica	▪ Días: media±DE (mín-máx)	10,50 ± 3,86 (4-17)
	▪ 3-5 días (n)	1
	▪ > 5 días (n)	11
Severidad clínica (n)	▪ Leve	4
	▪ Moderada	7
	▪ Severa	1
Finnegan máximo: media±DE (mín-máx)		12,17 ± 2,75 (8-18)
Necesidad de tratamiento (n)		12
Tratamiento, fármaco (n)	▪ Fenobarbital	9
	▪ Metadona	1
	▪ Ambos	2
Tratamiento, vía administración (n)	▪ Oral	5
	▪ Endovenosa	1
	▪ Ambas	6
Días de tratamiento ingresado: media±DE (mín-máx)		15,67 ± 7,48 (4-29)
Tratamiento al alta (n)		5
Días tratamiento al alta: media±DE (mín-máx)		5,33 ± 7,51 (0-21)
Días totales de tratamiento (hospitalizado + alta): media±DE (mín-máx)		21 ± 11,20 (4-38)
Tóxicos en orina (n)	▪ Positivos	10
	▪ Negativos	2
Sustancias en orina (n)	▪ Metadona + Benzodiacepinas	4
	▪ Benzodiacepinas	1
	▪ Metadona + Otros opiáceos	1
	▪ Metadona	2
	▪ Morfina	1
	▪ Opiáceos	1
Valoración por Trabajadora Social (n)		12
Valoración por el Servicio de Menores (n)		10
Destino al alta (n)	▪ Progenitores	5
	▪ Abuela materna	2
	▪ Centro de menores	1
	▪ Tutela pública. Familia de acogida	3
	▪ Con su madre a hogar de acogida	1

Tabla 88. Resultados de los análisis de las diferentes matrices biológicas

Caso	Sustancia	Pelo				Meconio	Placenta	Cordón	Orina	Mono/ Polic
		S1	S2	S3	SU					
1	Opioides	+	+	+	S	+	+	+	-	Polic
	Cocaína	-	+	+	S	-	-	-	-	
	Fármacos	+	+	+	S	NA	NA	NA	-	
	Tabaco	+	+	+	S	NA	NA	NA	-	
2	Opioides	+	+	+	S	+	+	+	+	Polic
	Cocaína	+	+	+	S	+	+	+	-	
	Fármacos	+	+	+	S	NA	NA	NA	+	
	Tabaco	+	+	+	S	NA	NA	NA	-	
3	Opioides	NS	NS	NS	+	+	+	+	+	Polic
	Cocaína	NS	NS	NS	+	-	-	-	-	
	Fármacos	NS	NS	NS	+	NA	NA	NA	+	
	Tabaco	NS	NS	NS	+	NA	NA	NA	-	
4	Opioides	+	+	+	S	+	+	+	+	Polic
	Fármacos	+	+	+	S	NA	NA	NA	+	
	Tabaco	+	+	+	S	NA	NA	NA	-	
5	Opioides	NS	NS	NS	+	+	+	NA	+	Polic
	Cocaína	NS	NS	NS	+	+	+	NA	-	
	Fármacos	NS	NS	NS	+	NA	NA	NA	-	
	Tabaco	NS	NS	NS	+	NA	NA	NA	-	
6	Cocaína	+	+	+	S	NA	-	-	-	Polic
	THC	-	+	+	S	NA	NA	NA	-	
	Fármacos	-	-	+	S	NA	NA	NA	-	
	Tabaco	+	+	+	S	NA	NA	NA	-	
7	Opioides	NS	NS	NS	+	+	+	+	+	Polic
	THC	NS	NS	NS	-	+	NA	NA	-	
	Fármacos	NS	NS	NS	+	NA	NA	NA	-	
	Tabaco	NS	NS	NS	+	NA	NA	NA	-	
8	Opioides	+	+	+	S	+	+	+	+	Polic
	Cocaína	+	+	+	S	+	+	+	-	
	Fármacos	+	+	+	S	NA	NA	NA	-	
9	Opioides	+	+	+	S	+	+	+	+	Polic
	THC	+	+	+	S	NA	NA	NA	-	
10	Opioides	+	+	+	S	+	+	+	+	Polic
	Fármacos	+	+	+	S	NA	NA	NA	+	
11	Opioides	NS	NS	NS	+	+	+	+	-	Polic
	Cocaína	NS	NS	NS	+	+	-	-	-	
	Fármacos	NS	NS	NS	+	NA	NA	NA	+	
12	Opioides	+	+	+	S	+	+	+	+	Polic
	Cocaína	+	+	+	S	-	-	-	-	
	Fármacos	+	+	+	S	NA	NA	NA	-	
	Tabaco	+	+	+	S	NA	NA	NA	-	

S: Mechón de pelo segmentado por trimestres. NS: Mechón de pelo no segmentado por trimestres.
NA: No analizado.

4.5.3.2. Periodo lactante

Desarrollo somatométrico

Se registraron datos de peso, longitud y perímetro craneal a los 6, 12, 18 y 24 meses, siempre que se dispusiese de los mismos. Se tuvo en cuenta la media de los datos y los percentiles 10 y 3 ajustados por edad y sexo.

Se realizó un análisis estadístico comparativo para valorar la influencia de la exposición intraútero a sustancias de abuso sobre el desarrollo somatométrico de los niños a los 6, 12, 18 y 24 meses de edad.

En las Tablas 89-100 y en las Figuras 22-39 se muestran los resultados de los datos correspondientes a los 6 y 12 meses. En los gráficos de cajas se reflejan máximo, mínimo, mediana, Pc 25 y 75. En los gráficos de barras se refleja la media de los datos correspondientes a los grupos de consumo de sustancias concretas y las comparaciones que resultaron estadísticamente significativas. En lo correspondiente a los 18 y 24 meses solo se reflejan los datos significativos.

PESO A LOS 6 MESES

Tabla 89. Peso a los 6 meses y Pc de los grupos: controles, casos, monoconsumo y policonsumo

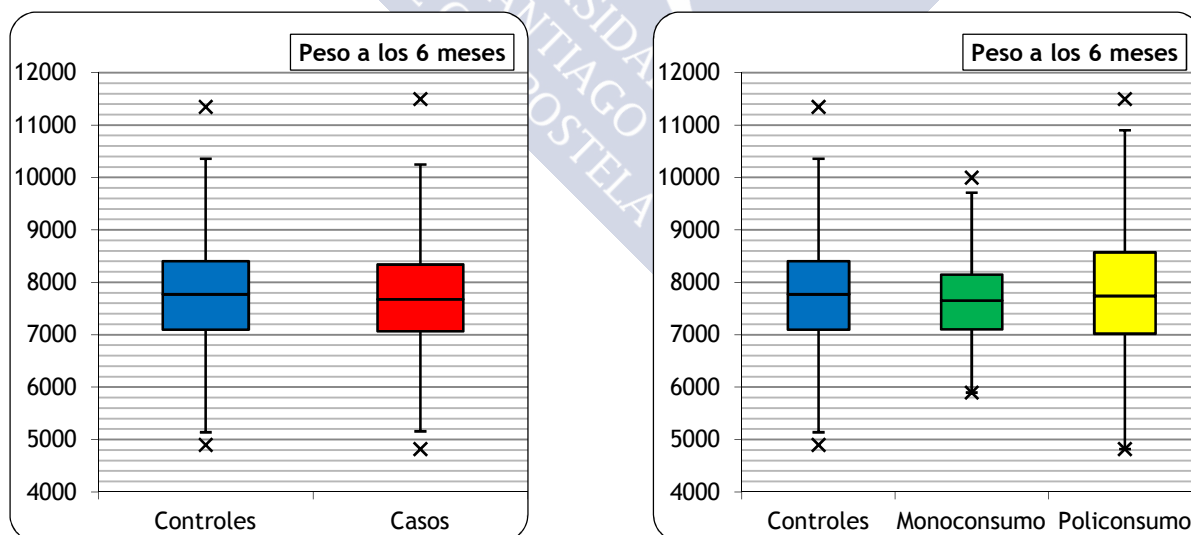
Grupo (n)	Peso 6 meses: media \pm DE (mín-máx)	Peso \leq Pc10 (n)		Peso \leq Pc3 (n)	
		Si	No	Si	No
Controles (n=274)	7.814,94 \pm 941,46 (4.900-11.350)	15	259	2	272
Casos (n=222)	7.746,10 \pm 958,71 (4.820-11.500)	12	210	2	220
Monoconsumo (n=126)	7.681,190 \pm 849,33 (5.900-10.300)	7	119	0	126
Policonsumo (n=96)	7.831,30 \pm 1.084,47 (4.820-11.500)	5	91	2	94

Tabla 90. Peso a los 6 meses y Pc de los grupos de consumo de las diferentes sustancias analizadas, en total, en monoconsumo y en policonsumo

Grupo (n)	Peso 6 meses: media \pm DE (mín-máx)	Peso \leq Pc10 (n)		Peso \leq Pc3 (n)	
		Si	No	Si	No
TABACO					
Total (n=101)	7.745,19 \pm 907,34 (4.820-11.500)	4	97	1	100
Monoconsumo (n=44)	7.663,29 \pm 628,58 (6.390-9.480)	0	44	0	44
Policonsumo (n=57)	7.808,42 \pm 1.075,82 (4.820-11.500)	4	53	1	56
ALCOHOL					
Total (n=55)	7.827,09 \pm 947,33 (5.900-9.950)	3	52	0	55
Monoconsumo (n=35)	7.797 \pm 1.015,79 (5.900-9.950)	3	32	0	35
Policonsumo (n=20)	7.879,75 \pm 836,41 (6.690-9.150)	0	20	0	20

Tabla 90 (Continuación). Peso a los 6 meses y Pc de los grupos de consumo de las diferentes sustancias analizadas, en total, en monoconsumo y en policonsumo

Grupo (n)	Peso 6 meses: media \pm DE (mín-máx)	Peso \leq Pc10 (n)		Peso \leq Pc3 (n)	
		Si	No	Si	No
CANNABIS					
Total (n=52)	8.077,59 \pm 1.073,52 (6.360-11.500)	1	51	0	52
Monoconsumo (n=16)	7.758,12 \pm 970,84 (6.360-10.000)	0	16	0	16
Policonsumo (n=36)	8.219,58 \pm 1.099,06 (6.690-11.500)	1	35	0	36
COCAÍNA					
Total (n=68)	7.546,32 \pm 929,88 (4.820-9.370)	6	62	2	66
Monoconsumo (n=17)	7.565,29 \pm 992,94 (6.060-9.370)	2	15	0	17
Policonsumo (n=51)	7.540 \pm 918,16 (4.820-9.090)	4	47	2	49
ANFETAMINAS					
Total (n=16)	7.959,37 \pm 1.126,14 (6.680-11.150)	0	16	0	16
Monoconsumo (n=7)	7.777,14 \pm 857,29 (6.680-8.700)	0	7	0	7
Policonsumo (n=9)	8.101,11 \pm 1.332,29 (6.940-11.150)	0	9	0	9
OPIOIDES					
Total (n=30)	7.212 \pm 883,13 (4.820-8.900)	5	25	2	28
Monoconsumo (n=5)	6.990 \pm 345,32 (6.600-7.450)	2	3	0	5
Policonsumo (n=25)	7.256,40 \pm 954,04 (4.820-8.900)	3	22	2	23
FÁRMACOS					
Total (n=77)	7.636,68 \pm 1.018,02 (4.820-11.150)	7	70	3	74
Monoconsumo (n=35)	7.576,42 \pm 795,48 (5.600-9.440)	2	33	1	34
Policonsumo (n=42)	7.686,90 \pm 1.179,25 (4.820-11.150)	5	37	2	40



Figuras 22. Distribución del peso a los 6 meses.
Izquierda: controles y casos. Derecha: controles, monoconsumo y policonsumo

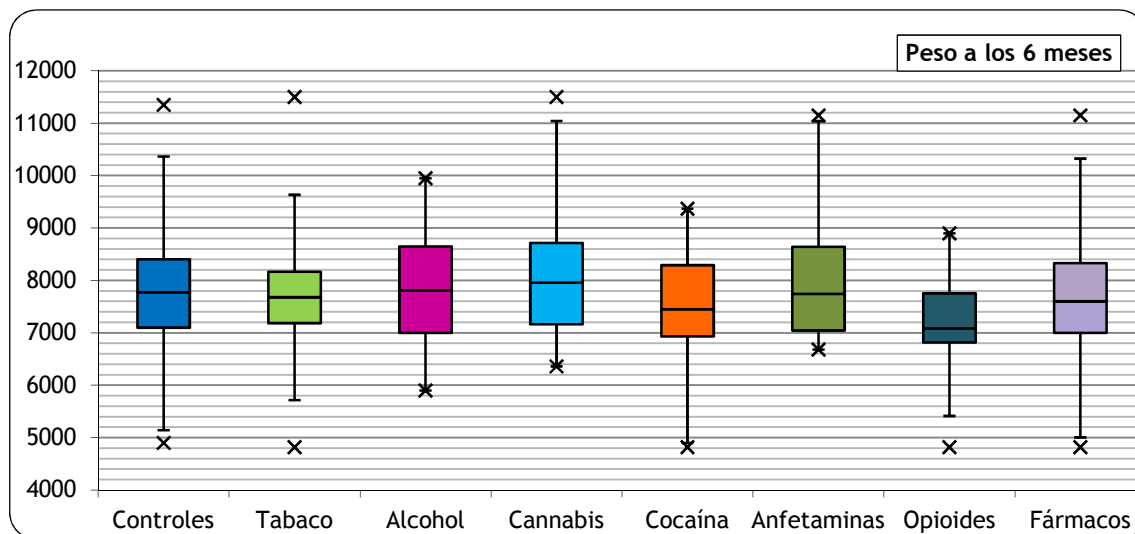
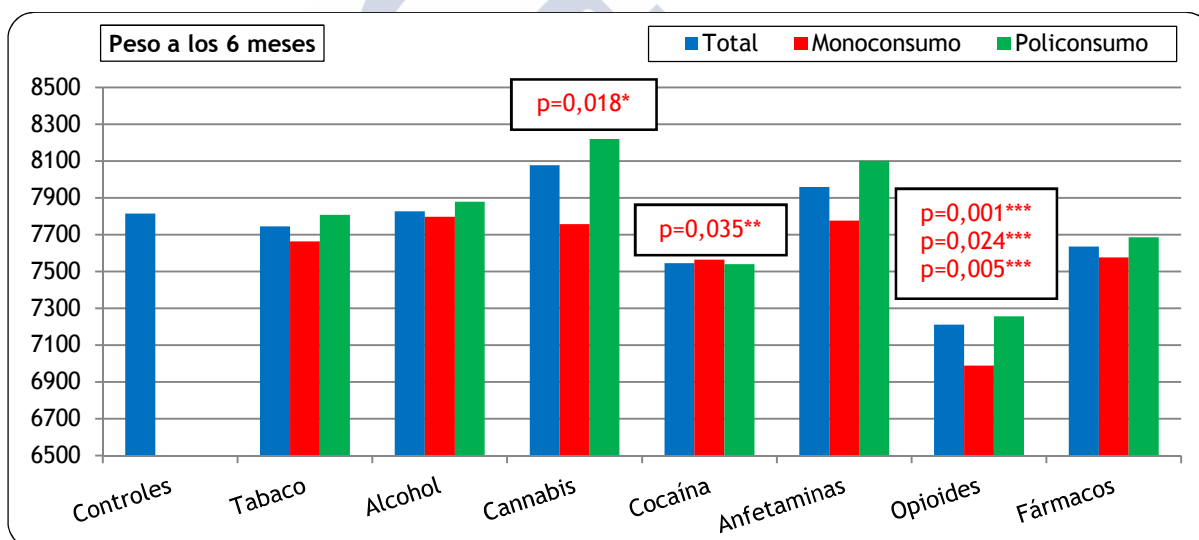


Figura 23. Distribución del peso a los 6 meses de los grupos de controles y de las diferentes sustancias



*: Controles vs cannabis en policonsumo. **: Controles vs cocaína en total. ***: Controles vs opioides en total, en monoconsumo y en policonsumo. Se utilizó la T-Student/Prueba de Mann-Whitney para la comparación de medias y el Test de Chi-cuadrado/Exacto de Fisher para la comparación de percentiles.

Figura 24. Medias de peso a los 6 meses de los grupos de controles y de las diferentes sustancias analizadas, en total, en monoconsumo y en policonsumo. Se reflejan las comparaciones estadísticamente significativas

Al valorar diferencias entre los grupos sobre tener un percentil de peso a los 6 meses ≤ 10 encontramos significación estadística para la comparativa entre el grupo de controles y el grupo de opioides en total y en monoconsumo, mientras que en el percentil ≤ 3 encontramos diferencias en la comparativa con el grupo de opioides en policonsumo.

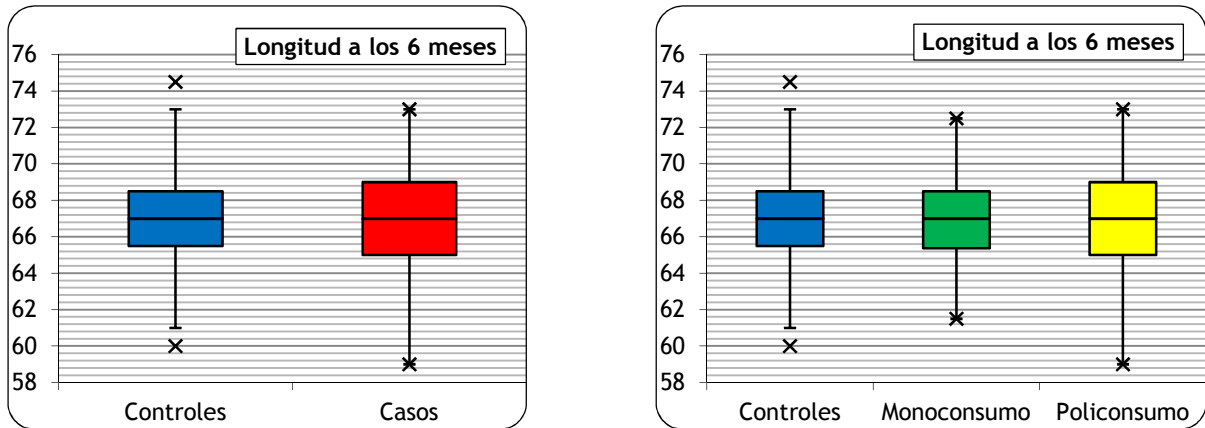
LONGITUD A LOS 6 MESES

Tabla 91. Longitud a los 6 meses y Pc de los grupos: controles, casos, monoconsumo y policonsumo

Grupo (n)	Longitud 6 meses: media \pm DE (mín-máx)	Longitud \leq Pc10 (n)		Longitud \leq Pc3 (n)	
		Si	No	Si	No
Controles (n=274)	67,12 \pm 2,43 (60-74,50)	14	260	4	270
Casos (n=222)	66,95 \pm 2,60 (59-73)	15	207	3	219
Monoconsumo (n=126)	66,89 \pm 2,30 (61,50-72,50)	6	120	0	126
Policonsumo (n=96)	67,01 \pm 2,97 (59-73)	9	87	3	93

Tabla 92. Longitud a los 6 meses y Pc de los grupos de consumo de las diferentes sustancias analizadas, en total, en monoconsumo y en policonsumo

Grupo (n)	Longitud 6 meses: media \pm DE (mín-máx)	Longitud \leq Pc10 (n)		Longitud \leq Pc3 (n)	
		Si	No	Si	No
TABACO					
Total (n=102)	66,62 \pm 2,63 (59-72)	9	93	3	99
Monoconsumo (n=45)	66,34 \pm 2,07 (61,50-70,50)	2	43	0	45
Policonsumo (n=57)	66,84 \pm 2,99 (59-72)	7	50	3	54
ALCOHOL					
Total (n=54)	67,84 \pm 2,64 (62-73)	1	53	0	54
Monoconsumo (n=34)	67,61 \pm 2,51 (62-72,50)	1	33	0	34
Policonsumo (n=20)	68,24 \pm 2,88 (63,50-73)	0	20	0	20
CANNABIS					
Total (n=52)	67,44 \pm 2,51 (62,50-73)	2	50	0	52
Monoconsumo (n=16)	67,09 \pm 2,33 (62,50-72)	0	16	0	16
Policonsumo (n=36)	67,59 \pm 2,60 (62,50-73)	2	34	0	36
COCAÍNA					
Total (n=68)	66,44 \pm 2,86 (59-71,50)	9	59	3	65
Monoconsumo (n=17)	66,83 \pm 2,40 (63-71)	1	16	0	17
Policonsumo (n=51)	66,31 \pm 3,01 (59-71,50)	8	43	3	48
ANFETAMINAS					
Total (n=16)	67,37 \pm 2,67 (63,50-73)	0	16	0	16
Monoconsumo (n=7)	67,64 \pm 2,05 (65-70)	0	7	0	7
Policonsumo (n=9)	67,16 \pm 3,18 (63,50-73)	0	9	0	9
OPIOIDES					
Total (n=30)	65,21 \pm 2,72 (59-71)	7	23	1	29
Monoconsumo (n=5)	65,10 \pm 1,51 (63-67)	2	3	0	5
Policonsumo (n=25)	65,24 \pm 2,93 (59-71)	5	20	1	24
FÁRMACOS					
Total (n=77)	66,58 \pm 2,64 (59-72,50)	7	70	1	76
Monoconsumo (n=35)	66,54 \pm 2,09 (63-70,50)	0	35	0	35
Policonsumo (n=42)	66,61 \pm 3,05 (59-72,50)	7	35	1	41



Figuras 25. Distribución de la longitud a los 6 meses. Izquierda: controles y casos. Derecha: controles, monoconsumo y policonsumo

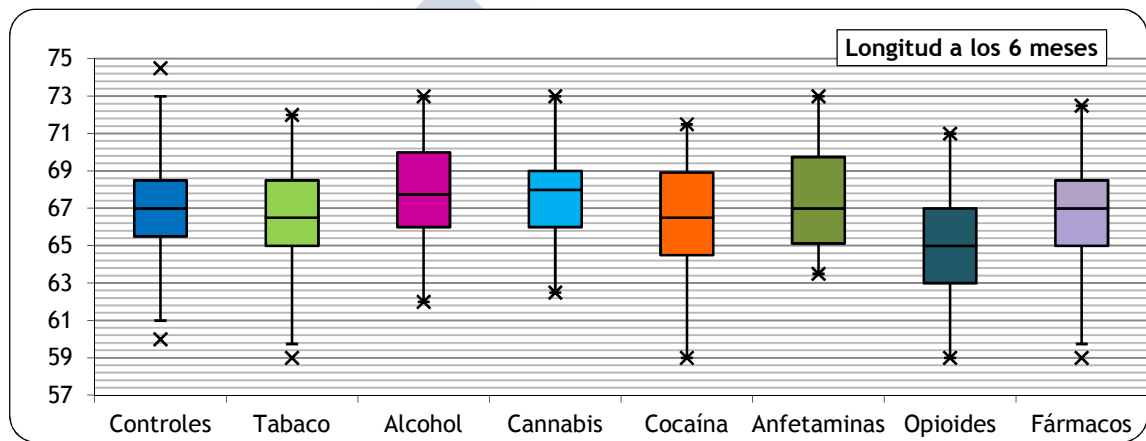
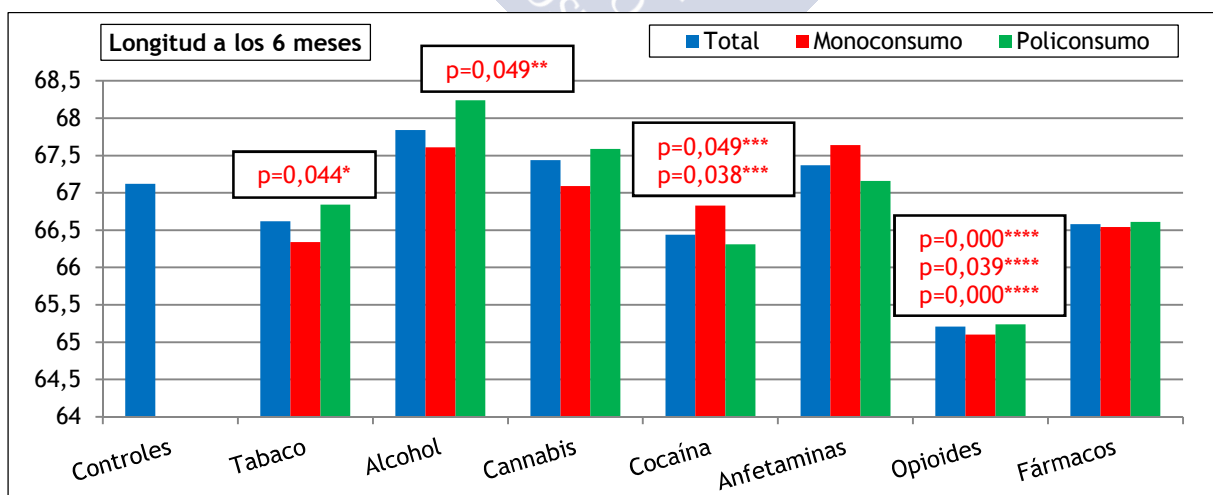


Figura 26. Distribución de la longitud a los 6 meses de los grupos de controles y de las diferentes sustancias



*: Controles vs tabaco en monoconsumo. **: Controles vs alcohol en total. ***: Controles vs cocaína en total y en policonsumo. ****: Controles vs opioides en total, en monoconsumo y en policonsumo.

Figura 27. Medias de longitud a los 6 meses de los grupos de controles y de las diferentes sustancias, en total, en monoconsumo y en policonsumo. Se reflejan las comparaciones estadísticamente significativas

Al valorar diferencias entre los grupos sobre tener un percentil de longitud a los 6 meses ≤ 10 encontramos significación estadística para la comparativa entre el grupo de controles y los grupos de: cocaína en total y en policonsumo; opioides en total y en monoconsumo; y fármacos en policonsumo. En el percentil ≤ 3 no encontramos diferencias.

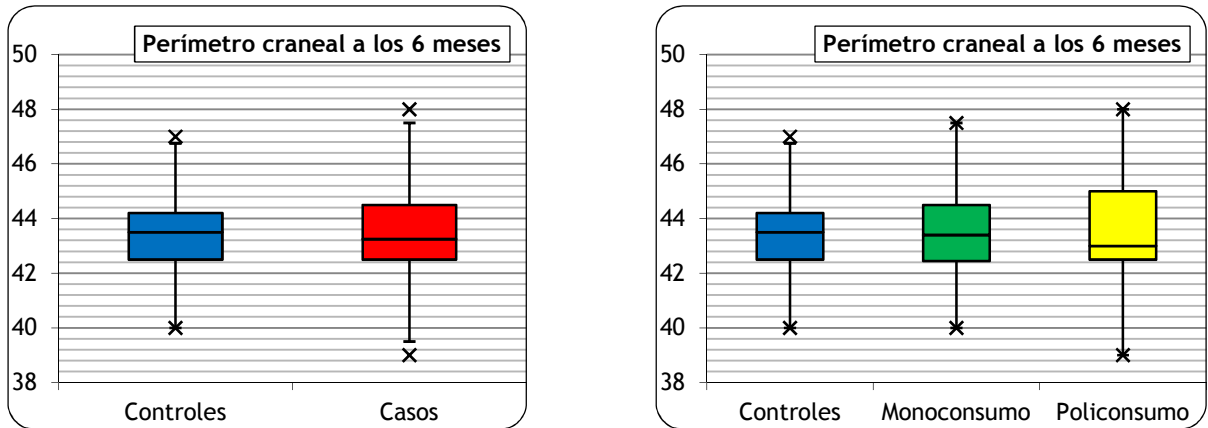
PERÍMETRO CRANEAL A LOS 6 MESES

Tabla 93. PC a los 6 meses y Pc de los grupos: controles, casos, monoconsumo y policonsumo

Grupo (n)	PC 6 meses: media \pm DE (mín-máx)	PC \leq Pc10 (n)		PC \leq Pc3 (n)	
		Si	No	Si	No
Controles (n=259)	43,44 \pm 1,36 (40-47)	27	232	8	251
Casos (n=206)	43,47 \pm 1,55 (39-48)	18	188	6	200
Monoconsumo (n=121)	43,39 \pm 1,42 (40-47,50)	9	112	2	119
Policonsumo (n=85)	43,59 \pm 1,72 (39-48)	9	76	4	81

Tabla 94. PC a los 6 meses y Pc de los grupos de consumo de las diferentes sustancias, en total, en monoconsumo y en policonsumo

Grupo (n)	PC 6 meses: media \pm DE (mín-máx)	PC \leq Pc10 (n)		PC \leq Pc3 (n)	
		Si	No	Si	No
TABACO					
Total (n=95)	43,44 \pm 1,60 (39-48)	9	86	3	92
Monoconsumo (n=42)	43,36 \pm 1,40 (40-47,50)	3	39	0	42
Policonsumo (n=53)	43,50 \pm 1,76 (39-48)	6	47	3	50
ALCOHOL					
Total (n=51)	43,77 \pm 1,37 (41-47)	1	50	0	51
Monoconsumo (n=32)	43,82 \pm 1,33 (41-46)	0	32	0	32
Policonsumo (n=19)	43,68 \pm 1,48 (41-47)	1	18	0	19
CANNABIS					
Total (n=49)	43,65 \pm 1,62 (41-47)	3	46	2	47
Monoconsumo (n=16)	43,21 \pm 1,31 (41-46)	1	15	0	16
Policonsumo (n=33)	43,86 \pm 1,73 (41-47)	2	31	2	31
COCAÍNA					
Total (n=61)	43,16 \pm 1,67 (39-48)	9	52	3	58
Monoconsumo (n=16)	42,96 \pm 1,48 (40,50-46)	2	14	0	16
Policonsumo (n=45)	43,23 \pm 1,74 (39-48)	7	38	3	42
ANFETAMINAS					
Total (n=15)	43,54 \pm 1,61 (40,20-46,50)	2	13	1	14
Monoconsumo (n=8)	43,21 \pm 1,69 (40,20-46)	2	6	1	7
Policonsumo (n=7)	43,92 \pm 1,54 (42-46,50)	0	7	0	7
OPIOIDES					
Total (n=27)	42,77 \pm 1,80 (39-46)	6	21	3	24
Monoconsumo (n=5)	43,40 \pm 2,04 (41-45,50)	1	4	1	4
Policonsumo (n=22)	42,62 \pm 1,77 (39-46)	5	17	2	20
FÁRMACOS					
Total (n=68)	43,42 \pm 1,58 (39-46,70)	8	60	4	64
Monoconsumo (n=31)	43,28 \pm 1,31 (40,50-46,70)	3	28	1	30
Policonsumo (n=37)	43,54 \pm 1,78 (39-46,50)	5	32	3	34



Figuras 28. Distribución del PC a los 6 meses.
Izquierda: controles y casos. Derecha: controles, monoconsumo y policonsumo

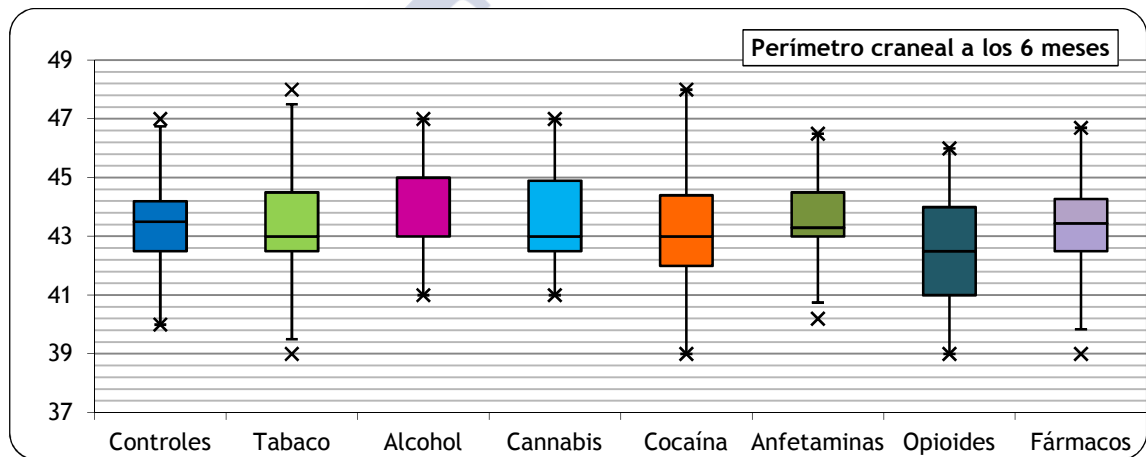
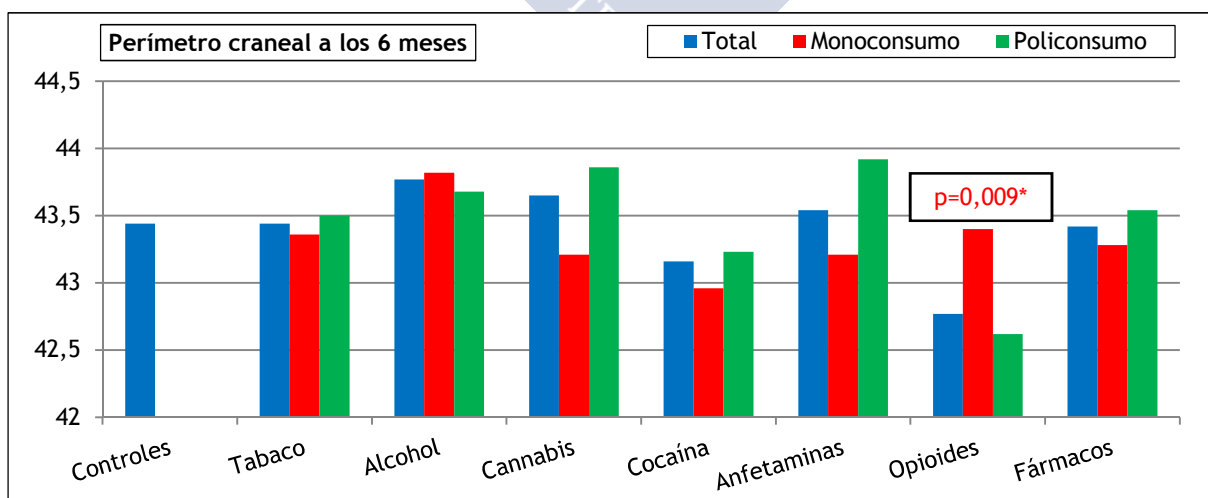


Figura 29. Distribución del PC a los 6 meses de los grupos de controles y de las diferentes sustancias



*: Controles vs opioides en policonsumo.

Figura 30. Medias de PC los 6 meses de los grupos de controles y de las diferentes sustancias en total, en monoconsumo y en policonsumo. Se reflejan las comparaciones estadísticamente significativas

Al valorar diferencias entre los grupos sobre tener un percentil de PC a los 6 meses ≤ 10 y/o ≤ 3 no encontramos diferencias estadísticamente significativas.

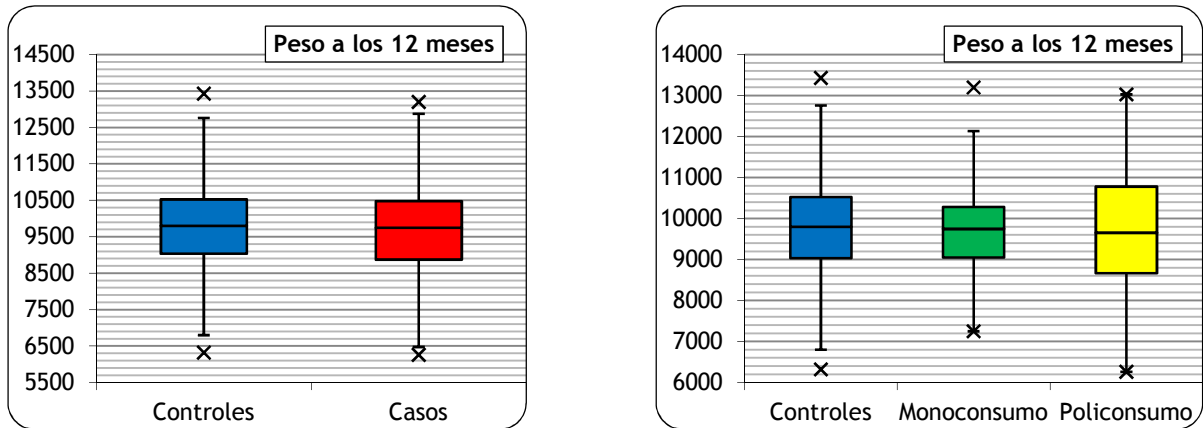
PESO A LOS 12 MESES

Tabla 95. Peso a los 12 meses y Pc de los grupos: controles, casos, monoconsumo y policonsumo

Grupo (n)	Peso 12 meses: media \pm DE (mín-máx)	Peso \leq Pc10 (n)		Peso \leq Pc3 (n)	
		Si	No	Si	No
Controles (n=261)	9.859,57 \pm 1.157,08 (6.320-13.430)	21	240	7	254
Casos (n=205)	9.762,17 \pm 1.183,88 (6.260-13.200)	22	183	4	201
Monoconsumo (n=117)	9.771,79 \pm 1.040,72 (7.250-13.200)	6	111	1	116
Policonsumo (n=88)	9.749,37 \pm 1.357,21 (6.260-13.030)	16	72	3	85

Tabla 96. Peso a los 12 meses y Pc de los grupos de consumo de las diferentes sustancias en total, en monoconsumo y en policonsumo

Grupo (n)	Peso 12 meses: media \pm DE (mín-máx)	Peso \leq Pc10 (n)		Peso \leq Pc3 (n)	
		Si	No	Si	No
TABACO					
Total (n=92)	9.661,08 \pm 1.128,71 (6.260-13.030)	12	80	1	91
Monoconsumo (n=41)	9.569,63 \pm 699,97 (7.810-11.200)	2	39	0	41
Policonsumo (n=51)	9.734,60 \pm 1.383,59 (6.260-13.030)	10	41	1	50
ALCOHOL					
Total (n=55)	9.931,90 \pm 1.134,66 (7.950-13.200)	3	52	0	55
Monoconsumo (n=34)	9.913,67 \pm 1.194,86 (8.100-13.200)	1	33	0	34
Policonsumo (n=21)	9.961,42 \pm 1.057,80 (7.950-11.440)	2	19	0	21
CANNABIS					
Total (n=47)	10.140,63 \pm 1.300,36 (7.950-13.200)	2	45	0	47
Monoconsumo (n=16)	10.118,12 \pm 1.255,48 (8.430-13.200)	0	16	0	16
Policonsumo (n=31)	10.152,25 \pm 1.343,21 (7.950-13.030)	2	29	0	31
COCAÍNA					
Total (n=61)	9.505,16 \pm 1.262,43 (6.260-11.760)	13	48	4	57
Monoconsumo (n=12)	9.657,50 \pm 1.361,06 (7.250-11.450)	2	10	1	11
Policonsumo (n=49)	9.467,85 \pm 1.249,17 (6.260-11.760)	11	38	3	46
ANFETAMINAS					
Total (n=16)	9.966,87 \pm 1.112,50 (8.590-12.680)	1	15	0	16
Monoconsumo (n=7)	9.904,28 \pm 812,13 (8.800-10.860)	0	7	0	7
Policonsumo (n=9)	10.015,55 \pm 1.349,01 (8.590-12.680)	1	8	0	9
OPIOIDES					
Total (n=26)	9.075,76 \pm 1.203,22 (6.260-11.090)	7	19	3	23
Monoconsumo (n=5)	9.258 \pm 846,26 (8.430-10.510)	1	4	0	5
Policonsumo (n=21)	9.032,38 \pm 1.286,92 (6.260-11.090)	6	15	3	18
FÁRMACOS					
Total (n=71)	9.564,85 \pm 1.319,82 (6.260-12.680)	14	57	5	66
Monoconsumo (n=34)	9.515,73 \pm 1.109,26 (6.980-12.050)	3	31	3	31
Policonsumo (n=37)	9.610 \pm 1.501,60 (6.260-12.680)	11	26	2	35



Figuras 31. Distribución del peso a los 12 meses. Izquierda: controles y casos. Derecha: controles, monoconsumo y policonsumo

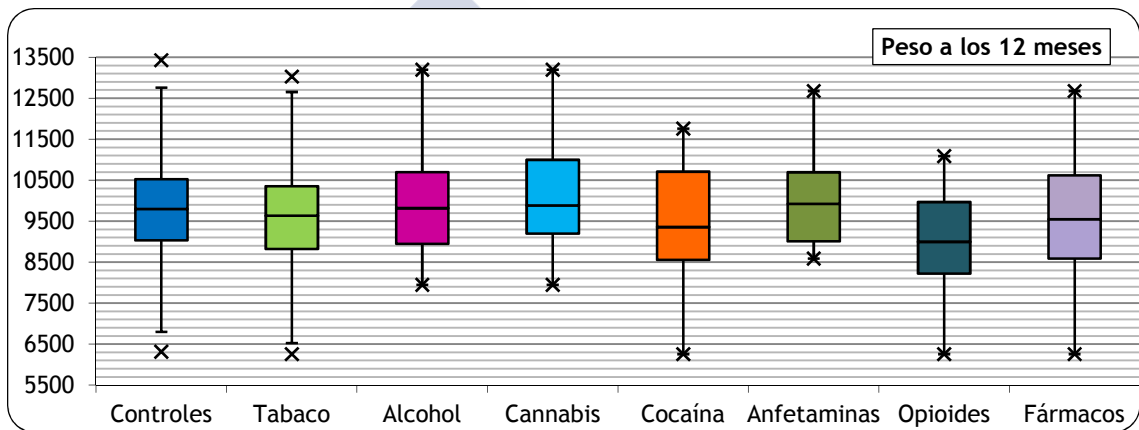
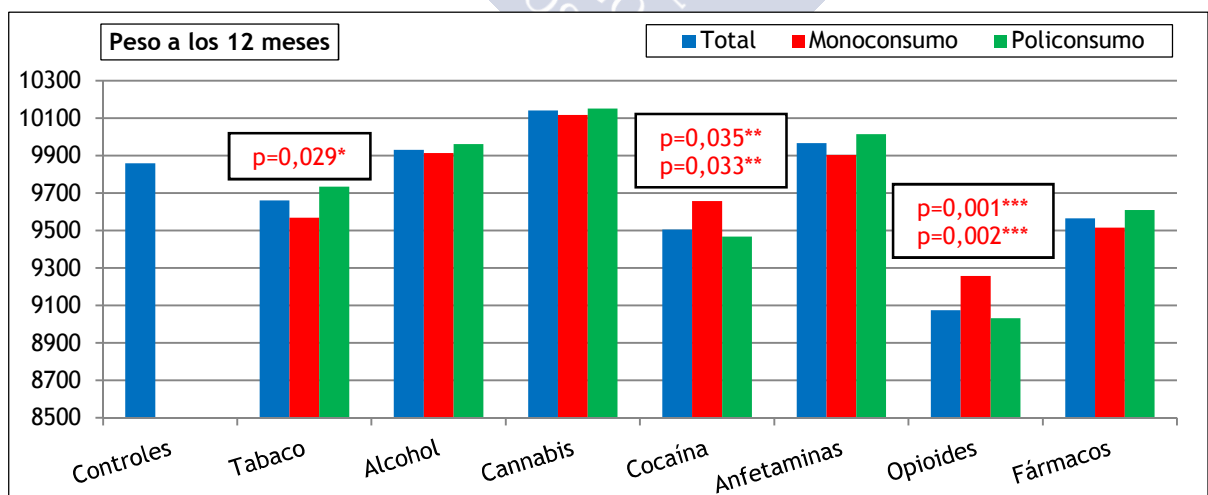


Figura 32. Distribución del peso a los 12 meses de los grupos de controles y de las diferentes sustancias



*: Controles vs tabaco en policonsumo. **: Controles vs cocaína en total y en policonsumo. ***: Controles vs opioides en total y en policonsumo.

Figura 33. Medias de peso a los 12 meses de los grupos de controles y de las diferentes sustancias en total, en monoconsumo y en policonsumo. Se reflejan las comparaciones estadísticamente significativas

Al valorar diferencias entre los grupos sobre tener un percentil de peso a los 12 meses ≤ 10 encontramos significación estadística para la comparativa entre el grupo de controles y los grupos de: policonsumo; tabaco en policonsumo; cocaína en total y en policonsumo; opioides en total y en policonsumo; y fármacos en total y en policonsumo. También encontramos diferencias entre los grupos de monoconsumo y policonsumo y en el percentil ≤ 3 en la comparativa de controles con el grupo de opioides en policonsumo.

LONGITUD A LOS 12 MESES

Tabla 97. Longitud a los 12 meses y Pc de los grupos: controles, casos, monoconsumo y policonsumo

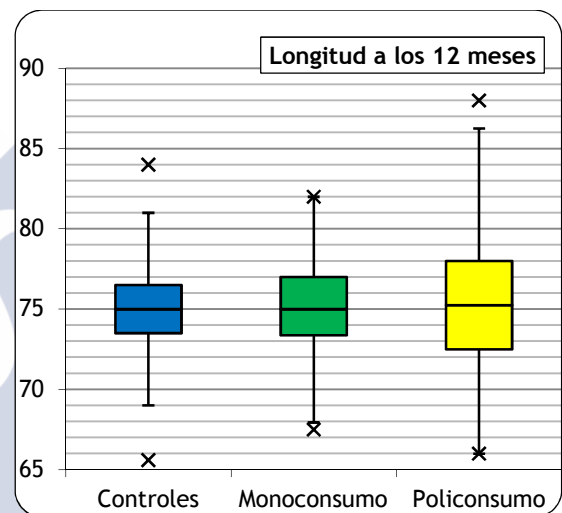
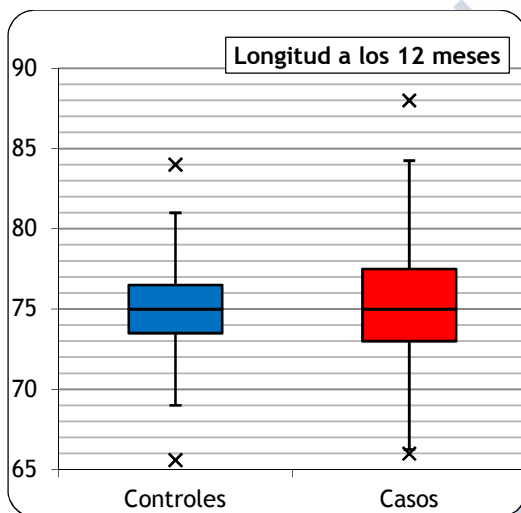
Grupo (n)	Longitud 12 meses: media \pm DE (mín-máx)	Longitud \leq Pc10 (n)		Longitud \leq Pc3 (n)	
		Si	No	Si	No
Controles (n=258)	75,10 \pm 2,89 (65,60-84)	14	244	10	248
Casos (n=206)	75,21 \pm 3,11 (66-88)	20	186	7	199
Monoconsumo (n=118)	75,20 \pm 2,80 (67,50-82)	8	110	2	116
Policonsumo (n=88)	75,22 \pm 3,51 (66-88)	12	76	5	83

Tabla 98. Longitud a los 12 meses y Pc de los grupos de consumo de las diferentes sustancias, en total, en monoconsumo y en policonsumo

Grupo (n)	Longitud 12 meses: media \pm DE (mín-máx)	Longitud \leq Pc10 (n)		Longitud \leq Pc3 (n)	
		Si	No	Si	No
TABACO					
Total (n=93)	74,70 \pm 3,13 (66-82)	10	83	2	91
Monoconsumo (n=42)	74,30 \pm 3,01 (67,50-82)	4	38	1	41
Policonsumo (n=51)	75,02 \pm 3,22 (66-81)	6	45	1	50
ALCOHOL					
Total (n=55)	76,16 \pm 3,30 (69-88)	2	53	1	54
Monoconsumo (n=34)	76 \pm 2,75 (69,50-81)	1	33	0	34
Policonsumo (n=21)	76,42 \pm 4,09 (69-88)	1	20	1	20
CANNABIS					
Total (n=47)	76,24 \pm 3,30 (70-88)	4	43	1	46
Monoconsumo (n=16)	76,59 \pm 2,18 (72-81)	0	16	0	16
Policonsumo (n=31)	76,06 \pm 3,78 (70-88)	4	27	1	30
COCAÍNA					
Total (n=61)	74,67 \pm 2,98 (66-79,50)	9	52	4	57
Monoconsumo (n=12)	74,68 \pm 2,24 (70-77,50)	1	11	0	12
Policonsumo (n=49)	74,66 \pm 3,16 (66-79,50)	8	41	4	45
ANFETAMINAS					
Total (n=16)	75,33 \pm 2,48 (72-81)	0	16	0	16
Monoconsumo (n=7)	76 \pm 2,08 (73,50-78,50)	0	7	0	7
Policonsumo (n=9)	74,81 \pm 2,76 (72-81)	0	9	0	9

Tabla 98 (Continuación). Longitud a los 12 meses y Pc de los grupos de consumo de las diferentes sustancias, en total, en monoconsumo y en policonsumo

Grupo (n)	Longitud 12 meses: media ± DE (mín-máx)	Longitud ≤ Pc10 (n)		Longitud ≤ Pc3 (n)	
		Si	No	Si	No
OPIOIDES					
Total (n=26)	73,08 ± 2,99 (66-78,70)	8	18	4	22
Monoconsumo (n=5)	72,60 ± 1,78 (71-75,50)	2	3	1	4
Policonsumo (n=21)	73,20 ± 3,23 (66-78,70)	6	5	3	18
FÁRMACOS					
Total (n=71)	74,45 ± 2,95 (66-81)	10	61	4	67
Monoconsumo (n=34)	74,33 ± 2,15 (71-79,50)	2	32	0	34
Policonsumo (n=37)	74,56 ± 3,56 (66-81)	8	29	4	33



Figuras 34. Distribución de la longitud a los 12 meses. Izquierda: controles y casos. Derecha: controles, monoconsumo y policonsumo

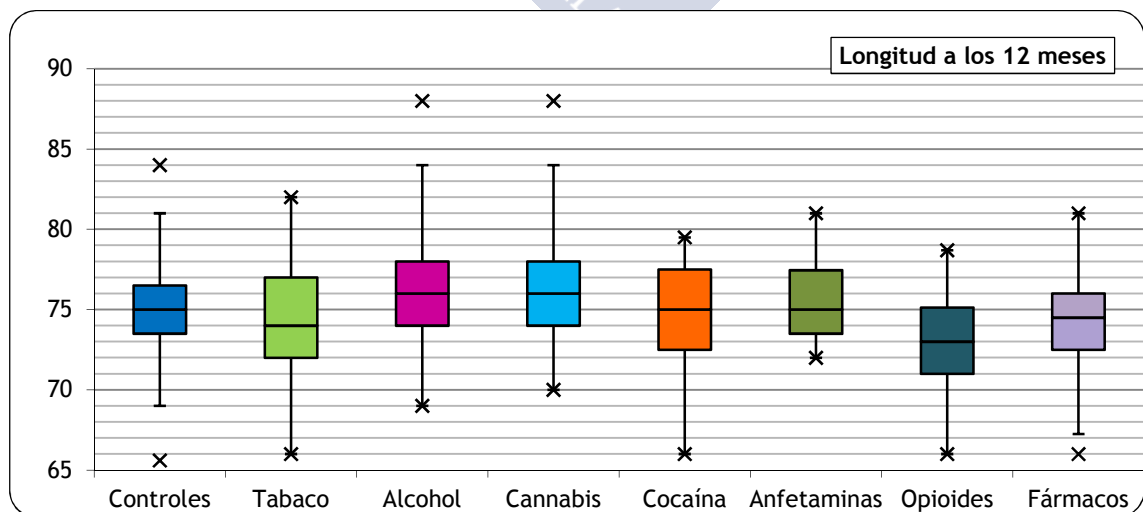
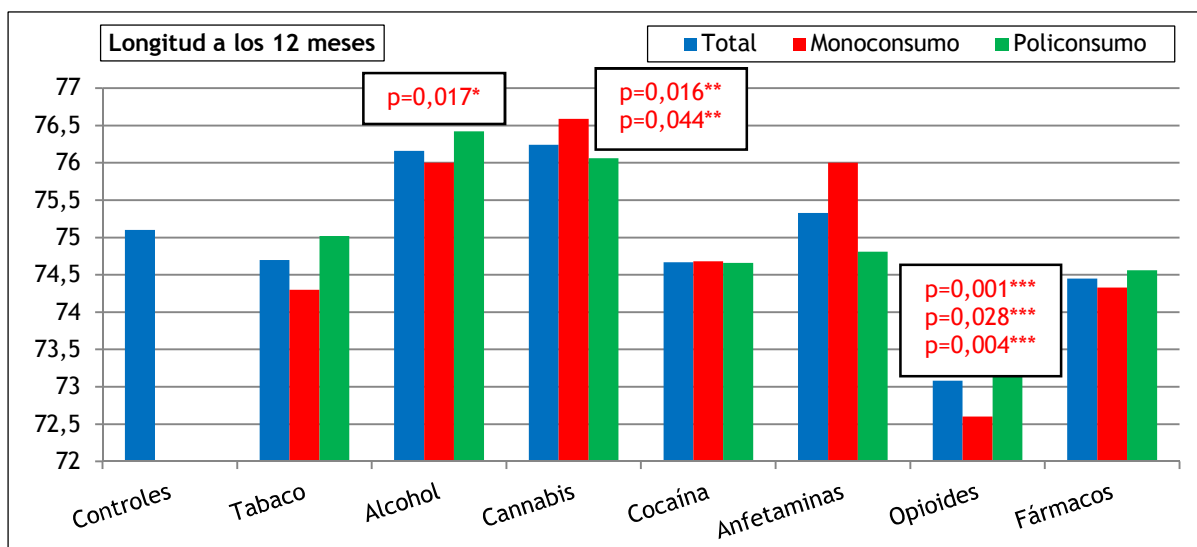


Figura 35. Distribución de la longitud a los 12 meses de los grupos de controles y de las diferentes sustancias



*: Controles vs alcohol en total. **: Controles vs cannabis en total y en monoconsumo. ***: Controles vs opioides en total, en monoconsumo y en policonsumo. Se utilizó la T-Student/Prueba de Mann-Whitney para la comparación de medias y el Test de Chi-cuadrado/Exacto de Fisher para la comparación de percentiles.

Figura 36. Medias de longitud a los 12 meses de los grupos de controles y de las diferentes sustancias en total, en monoconsumo y en policonsumo. Se reflejan las comparaciones estadísticamente significativas

Al valorar diferencias entre los grupos sobre tener un percentil de longitud a los 12 meses ≤ 10 encontramos significación estadística para la comparativa entre el grupo de controles y los grupos de: policonsumo; cocaína en total y en policonsumo; opioides en total, en monoconsumo y en policonsumo; y fármacos en total y en policonsumo. En el percentil ≤ 3 , en la comparativa de controles con el grupo de opioides en total.

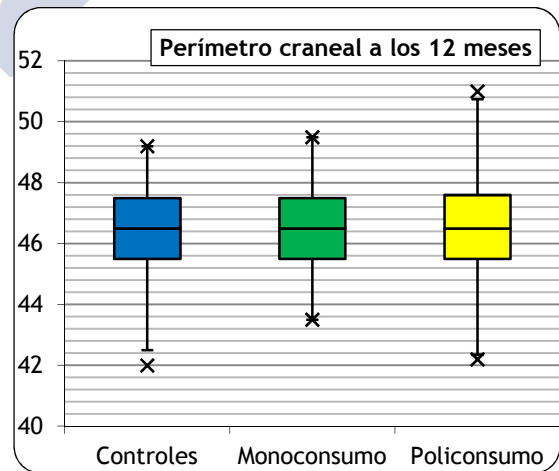
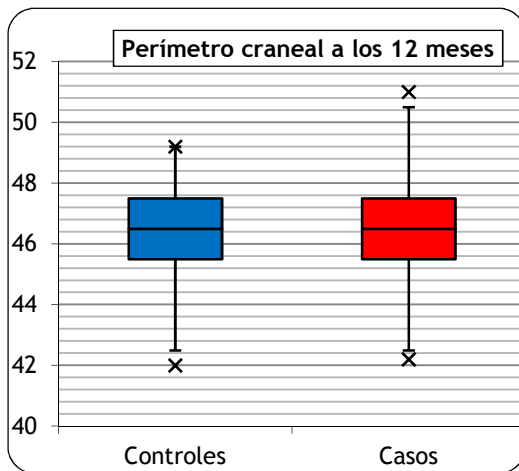
PERÍMETRO CRANEAL A LOS 12 MESES

Tabla 99. PC a los 12 meses y Pc de los grupos: controles, casos, monoconsumo y policonsumo

Grupo (n)	PC 12 meses: media \pm DE (mín-máx)	PC \leq Pc10 (n)		PC \leq Pc3 (n)	
		Si	No	Si	No
Controles (n=248)	46,40 \pm 1,39 (42-49,20)	22	226	9	239
Casos (n=190)	46,46 \pm 1,47 (42,20-51)	21	169	7	183
Monoconsumo (n=109)	46,42 \pm 1,29 (43,50-49,50)	8	101	2	107
Policonsumo (n=81)	46,52 \pm 1,68 (42,20-51)	13	68	5	76

Tabla 100. PC a los 12 meses y Pc de los grupos de consumo de las diferentes sustancias en total, en monoconsumo y en policonsumo

Grupo (n)	PC 12 meses: media ± DE (mín-máx)	PC ≤ Pc10 (n)		PC ≤ Pc3 (n)	
		Si	No	Si	No
TABACO					
Total (n=86)	46,29 ± 1,54 (42,20-51)	13	73	5	81
Monoconsumo (n=41)	46,17 ± 1,30 (43,50-48)	5	36	2	39
Policonsumo (n=45)	46,40 ± 1,74 (42,20-51)	8	37	3	42
ALCOHOL					
Total (n=49)	46,71 ± 1,36 (44-49,50)	3	46	1	48
Monoconsumo (n=29)	46,81 ± 1,25 (44,50-49,50)	1	28	0	29
Policonsumo (n=20)	46,57 ± 1,53 (44-49,50)	2	18	1	19
CANNABIS					
Total (n=43)	46,64 ± 1,53 (44-50)	4	39	0	43
Monoconsumo (n=15)	46,32 ± 1,34 (44-48,50)	1	14	0	15
Policonsumo (n=28)	46,82 ± 1,61 (44-50)	3	25	0	28
COCAÍNA					
Total (n=55)	46,25 ± 1,70 (42,20-51)	9	46	5	50
Monoconsumo (n=11)	46,31 ± 1,25 (44,50-48)	0	11	0	11
Policonsumo (n=44)	46,23 ± 1,80 (42,20-51)	9	35	5	39
ANFETAMINAS					
Total (n=15)	46,90 ± 1,49 (45-49)	1	14	0	15
Monoconsumo (n=6)	46,91 ± 1,80 (45-49)	1	5	0	6
Policonsumo (n=9)	46,88 ± 1,36 (45-49)	0	9	0	9
OPIOIDES					
Total (n=26)	45,70 ± 1,71 (42,20-49)	7	19	5	21
Monoconsumo (n=5)	46,40 ± 0,82 (45,50-47)	0	5	0	5
Policonsumo (n=21)	45,53 ± 1,84 (42,20-49)	7	14	5	16
FÁRMACOS					
Total (n=65)	46,56 ± 1,61 (42,20-50)	10	55	4	61
Monoconsumo (n=29)	46,64 ± 1,35 (44-50)	2	27	0	29
Policonsumo (n=36)	46,49 ± 1,81 (42,20-50)	8	28	4	32



Figuras 37. Distribución del PC a los 12 meses. Izquierda: controles y casos. Derecha: controles, monoconsumo y policonsumo

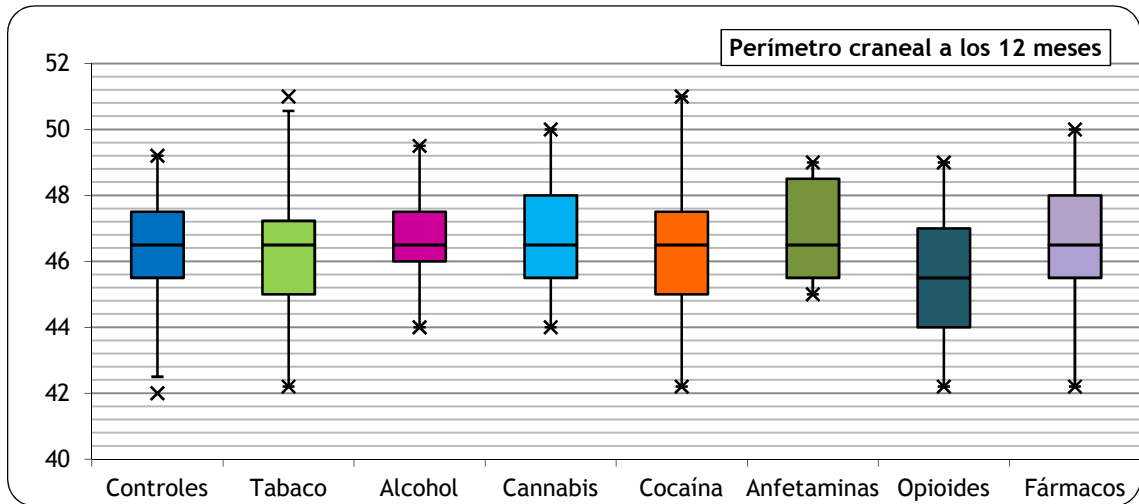
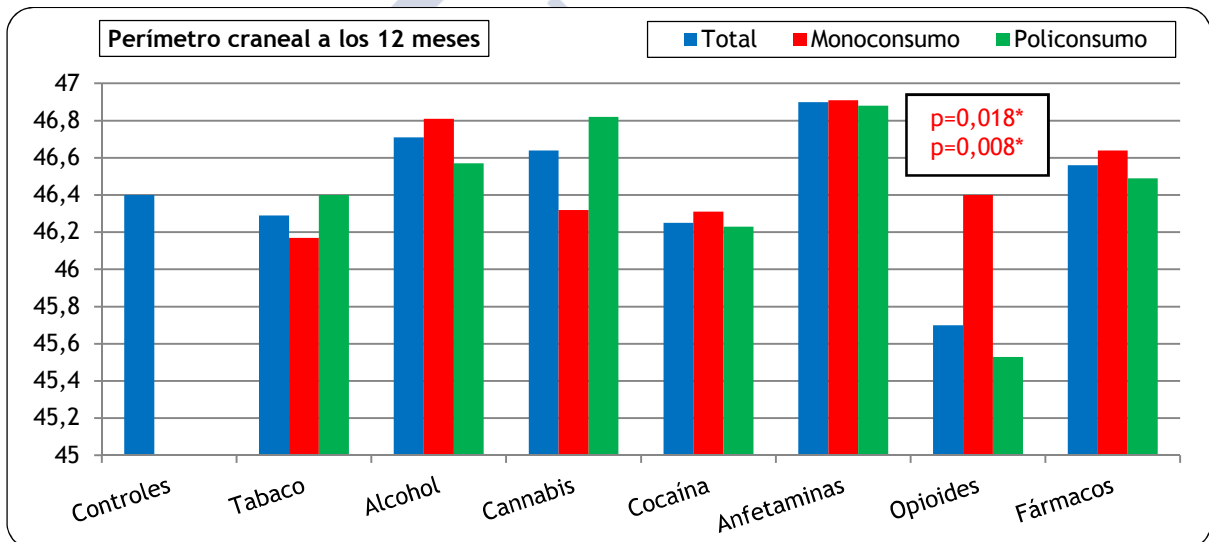


Figura 38. Distribución del PC a los 12 meses de los grupos de controles y de las diferentes sustancias



*: Controles vs opioides en total y en policonsumo. Se utilizó la T-Student/Prueba de Mann-Whitney para la comparación de medias y el Test de Chi-cuadrado/Exacto de Fisher para la comparación de percentiles.

Figura 39. Medias del PC a los 12 meses de los grupos de controles y de las diferentes sustancias en total, en monoconsumo y en policonsumo. Se reflejan las comparaciones estadísticamente significativas.

Al valorar diferencias entre los grupos sobre tener un percentil de PC a los 12 meses ≤ 10 encontramos significación estadística para la comparativa entre el grupo de controles y los grupos de: cocaína en policonsumo; opioides en total y en policonsumo; y fármacos en policonsumo. En el percentil ≤ 3 , en la comparativa de controles con los grupos de: cocaína en policonsumo; y opioides en total y en policonsumo.

PESO, LONGITUD Y PERÍMETRO CRANEAL A LOS 18 MESES

En la valoración del peso a los 18 meses se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar las medias en el grupo de controles con el de cocaína total ($p=0,046$). Al valorar diferencias entre los grupos sobre tener un percentil de peso a los 18 meses ≤ 10 se encontraron diferencias con significación estadística para la comparativa entre el grupo de controles y los grupos de fármacos en total y en policonsumo. También existen diferencias en la comparativa entre monoconsumo y policonsumo. En el percentil ≤ 3 no se encontraron diferencias.

En la valoración de la longitud a los 18 meses se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar las medias en el grupo de controles con el de anfetaminas en monoconsumo ($p=0,046$), con el de opioides en total ($p=0,003$) y con el de opioides en policonsumo ($p=0,003$). Al valorar diferencias entre los grupos sobre tener un percentil de longitud a los 18 meses ≤ 10 se encontraron diferencias con significación estadística para la comparativa entre el grupo de controles y los grupos de fármacos en total y en policonsumo. En el percentil ≤ 3 no se encontraron diferencias significativas.

En lo relativo al PC a los 18 meses se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar las medias en el grupo de controles con el de opioides en total ($p=0,027$) y opioides en policonsumo ($p=0,024$). Al valorar diferencias entre los grupos sobre tener un percentil de perímetro craneal a los 18 meses ≤ 10 y/o ≤ 3 no se encontraron diferencias.

PESO, LONGITUD Y PERÍMETRO CRANEAL A LOS 24 MESES

En la valoración del peso a los 24 meses se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar las medias en el grupo de controles con el de opioides en total ($p=0,036$), y opioides en policonsumo ($p=0,037$) y con el de fármacos en policonsumo ($p=0,050$). Al valorar diferencias entre los grupos sobre tener un percentil de peso a los 24 meses ≤ 10 y/o ≤ 3 no encontramos diferencias significativas.

En la valoración de la longitud a los 24 meses se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar las medias en el grupo de controles con el de anfetaminas en monoconsumo ($p=0,021$) y con el de opioides en total ($p=0,044$). Al valorar diferencias entre los grupos sobre tener un percentil de longitud a los 24 meses ≤ 10 encontramos significación estadística para la comparativa entre el grupo de controles y los grupos de: policonsumo; opioides en total y en policonsumo; y fármacos en policonsumo. También en la comparativa entre monoconsumo y policonsumo. En el percentil ≤ 3 no encontramos diferencias.

En lo relativo al PC a los 24 meses no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, ni en la comparación de medias entre los grupos, ni en la comparación de percentiles.

IMC A LOS 6, 12, 18 Y 24 MESES

Se calculó el IMC a los 6, 12, 18 y 24 meses y se comparó entre los diferentes grupos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la comparativa del grupo de controles frente a los grupos de: cannabis en policonsumo ($p=0,025$) a los 6 meses; cocaína total ($p=0,021$) y en policonsumo ($p=0,018$) a los 12 meses; opioides total ($p=0,036$) y en policonsumo ($p=0,028$) a los 12 meses; y cocaína total ($p=0,012$) y en policonsumo ($p=0,007$) a los 24 meses.

Análisis multivariante sobre el peso al nacimiento, a los 6, 12, 18 y 24 meses

Se planteó un análisis de regresión logística multivariable para valorar la influencia del consumo de sustancias de abuso sobre el peso del niño en diferentes momentos (nacimiento, 6, 12, 18 y 24 meses). Se incluyeron en el modelo variables clínicas relevantes como la edad de la madre y haber tenido HTA durante la gestación. El modelo multivariante fue el siguiente:

- Población utilizada: Todos los sujetos salvo las mujeres que sólo consumieron fármacos.
- Variable dependiente: Peso al nacimiento ($0_{>\text{percentil } 10} / 1_{\leq\text{percentil } 10}$).
- Variables independientes: Edad; consumo de sustancias de abuso durante la gestación: $0_{\text{no}}, 1_{\text{sí}}$; HTA: $0_{\text{no}}, 1_{\text{sí}}$.

En el análisis univariante se obtuvo significación estadística para las variables edad e HTA. Al aplicar la regresión logística se objetivó que la HTA durante la gestación, multiplicó por 4,607 el riesgo de nacer con bajo peso (ajustado para la edad gestacional y sexo del neonato). En nuestro modelo, paradójicamente, la edad de la madre apareció como un factor protector, de manera que por cada que cumplía la madre, el riesgo de bajo peso se redujo en un 5,8%. El consumo de sustancias de abuso no demostró tener relación con el bajo peso en nuestro modelo, tras ajustarlo por edad e HTA. En la Tabla 101 se muestran los resultados pormenorizados del análisis de este modelo.

Tabla 101. Análisis multivariante: Influencia de la edad, la HTA y el consumo de sustancias de abuso durante la gestación, sobre el peso al nacimiento

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
								Inf.	Sup.
Paso 1 ^a	HTA gestación(1)	1,450	,481	9,094	1	,003	4,264	1,661	10,944
	Constante	-2,212	,147	224,997	1	,000	,109		
Paso 2 ^b	Edad(1)	-,059	,027	4,959	1	,026	,942	,894	,993
	HTA gestación(1)	1,528	,487	9,845	1	,002	4,607	1,774	11,963
	Constante	-,329	,842	,153	1	,696	,720		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: HTA gestación. b. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: Edad. B: Coeficiente de regresión. E.T.: Error típico. gl: Grados de libertad. Sig.: Significación (p-valor). Exp(B): Odds ratio de la variable. I.C.: Intervalo de confianza. Inf.: Inferior. Sup.: Superior.

En el resto de momentos en los que se consideró el peso del niño (6, 12, 18 y 24 meses), no se encontró ninguna variable significativa.

Aplicando el mismo modelo a la población que sólo consumió tabaco durante la gestación y los controles, en el análisis univariante sólo alcanzó significación estadística la HTA. Por su parte, la edad se quedó en el umbral de significación ($p=0,059$), por lo que también se incluyó en el modelo multivariante. Aplicando la regresión logística se objetivó que la HTA durante la gestación multiplicó por 7,07 el riesgo de nacer con bajo peso ajustado para la edad gestacional y sexo del neonato. La edad de la madre, en nuestro modelo, apareció como un factor protector, de manera que, por cada año que cumplía la madre el riesgo de bajo peso se redujo en un 7,9%. El monoconsumo de tabaco no se relacionó con el bajo peso al nacer en nuestra serie. Los resultados de este modelo se muestran en la Tabla 102.

En el resto de momentos en los que se consideró el peso del niño (6, 12, 18 y 24 meses), no se encontró ninguna variable significativa tampoco en la población de monoconsumo de tabaco.

Tabla 102. Análisis multivariante: Influencia de la edad, la HTA y el monoconsumo de tabaco durante la gestación, sobre el peso al nacimiento

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
								Inf.	Sup.
Paso 1 ^a	HTA gestación(1)	1,817	,514	12,512	1	,000	6,155	2,249	16,848
	Constante	-2,356	,194	147,073	1	,000	,095		
Paso 2 ^b	Edad(1)	-,082	,036	5,082	1	,024	,921	,857	,989
	HTA gestación(1)	1,956	,528	13,719	1	,000	7,072	2,512	19,912
	Constante	,274	1,154	,056	1	,813	1,315		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: HTA gestación. b. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: Edad. B: Coeficiente de regresión. E.T.: Error típico. gl: Grados de libertad. Sig.: Significación (p-valor). Exp(B): Odds ratio de la variable. I.C.: Intervalo de confianza. Inf.: Inferior. Sup.: Superior.

Análisis multivariante sobre la longitud al nacimiento, a los 6, 12, 18 y 24 meses

Se planteó un análisis de regresión logística multivariable para valorar la influencia del consumo de sustancias de abuso sobre la longitud del niño en diferentes momentos (nacimiento, 6, 12, 18 y 24 meses). Se incluyeron en el modelo variables clínicas relevantes como la edad de la madre y haber tenido HTA durante la gestación. El modelo multivariante fue el siguiente:

- Población utilizada: Todos los sujetos salvo las mujeres que sólo consumieron fármacos.
- Variable dependiente: Longitud al nacimiento ($0_{>\text{percentil } 10}/1_{\leq\text{percentil } 10}$).
- Variables independientes: Edad; consumo de sustancias de abuso durante la gestación: $0_{\text{no}}, 1_{\text{sí}}$; HTA: $0_{\text{no}}, 1_{\text{sí}}$.

En el análisis univariante no se obtuvo significación estadística para las variables incluidas en relación a la longitud al nacimiento. En el resto de momentos en los que se consideró la longitud, se obtuvo significación entre la longitud a los 12 meses y la HTA. Este hecho se mantuvo en el análisis de regresión logística de manera que los hijos de madres que habían tenido HTA durante la gestación tenían 4,5 veces más riesgo de tener una longitud por debajo del percentil 10 a los 12 meses de edad. En la Tabla 103 se muestran los resultados pormenorizados del análisis de este modelo. El consumo de sustancias no demostró relación con la longitud al nacimiento, a los 6, 12, 18 y 24 meses.

Tabla 103. Análisis multivariante: Influencia de la edad, la HTA y el consumo de sustancias de abuso durante la gestación, sobre la longitud a los 12 meses

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
								Inf.	Sup.
Paso 1 ^a	HTA gestación(1)	1,508	,604	6,227	1	0,013	4,516	1,382	14,761
	Constante	-2,686	,195	189,179	1	,000	,068		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: HTA gestación. B: Coeficiente de regresión. E.T.: Error típico. gl: Grados de libertad. Sig.: Significación (p-valor). Exp(B): Odds ratio de la variable. I.C.: Intervalo de confianza. Inf.: Inferior. Sup.: Superior.

Aplicando el mismo modelo a la población que sólo consumió tabaco durante la gestación y los controles, en el análisis univariante sólo alcanzó la significación estadística la edad en relación con la longitud al nacimiento y la HTA en relación con la longitud a los 12 meses de edad. Aplicando la regresión logística se objetivó que la edad de la madre aparecía como un factor protector, de manera que por cada año que cumplía la madre el riesgo de tener una longitud al nacimiento por debajo del percentil 10 se reducía un 5,9%. Tener HTA durante la gestación multiplicó por 7,013 veces el riesgo de tener una longitud por debajo del percentil 10 a los 12 meses. Fumar no se mostró como un factor de riesgo para tener una longitud por debajo del percentil 10 en ninguno de los puntos de corte analizados. En las Tablas 104 y 105 se muestran los resultados de los modelos.

Tabla 104. Análisis multivariante: Influencia de la edad, la HTA y el monoconsumo de tabaco durante la gestación, sobre la longitud al nacimiento

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
								Inf.	Sup.
Paso 1 ^a	Edad	-,061	,030	4,180	1	,041	,941	,888	,997
	Constante	,267	,958	,078	1	,781	1,306		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Edad. B: Coeficiente de regresión. E.T.: Error típico. gl: Grados de libertad. Sig.: Significación (p-valor). Exp(B): Odds ratio de la variable. I.C.: Intervalo de confianza. Inf.: Inferior. Sup.: Superior.

Tabla 105. Análisis multivariante: Influencia de la edad, la HTA y el monoconsumo de tabaco durante la gestación, sobre la longitud a los 12 meses

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
								Inf.	Sup.
Paso 1ª	HTAgestación(1)	1,948	,645	9,119	1	,003	7,013	1,981	24,828
	Constante	-2,959	,274	116,566	1	,000	,052		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: HTAgestación. B: Coeficiente de regresión. E.T.: Error típico. gl: Grados de libertad. Sig.: Significación (p-valor). Exp(B): Odds ratio de la variable. I.C.: Intervalo de confianza. Inf.: Inferior. Sup.: Superior.

Análisis multivariante sobre el perímetro craneal al nacimiento, a los 6, 12, 18 y 24 meses

Se planteó un análisis de regresión logística multivariable para valorar la influencia del consumo de sustancias de abuso sobre el perímetro craneal del niño en diferentes momentos (nacimiento, 6, 12, 18 y 24 meses). Se incluyeron en el modelo variables clínicas relevantes, como la edad de la madre y haber tenido HTA durante la gestación. El modelo multivariante fue el siguiente:

- Población utilizada: Todos los sujetos salvo las mujeres que sólo consumieron fármacos.
- Variable dependiente: Perímetro craneal al nacimiento ($0_{>\text{percentil } 10} / 1_{\leq\text{percentil } 10}$).
- Variables independientes: Edad; consumo de sustancias de abuso durante la gestación: $0_{\text{no}}, 1_{\text{sí}}$; HTA: $0_{\text{no}}, 1_{\text{sí}}$.

En el análisis univariante se obtuvo significación estadística para la variable HTA en relación al PC al nacimiento. Al aplicar la regresión logística se objetivó que la HTA durante la gestación, multiplicó por 2,553 el riesgo de nacer con un PC por debajo del percentil 10 (ajustado para la edad gestacional y sexo del neonato). En el resto de momentos en los que se consideró el PC, no se obtuvo significación estadística con ninguna de las variables estudiadas. El consumo de sustancias de abuso no demostró tener relación con el PC tras ajustarlo por edad y sexo en ninguno de los momentos considerados. En la Tabla 106 se muestran los resultados pormenorizados del análisis de este modelo.

Tabla 106. Análisis multivariante: Influencia de la edad, la HTA y el consumo de sustancias de abuso durante la gestación, sobre el PC al nacimiento

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
								Inf.	Sup.
Paso 1ª	HTA gestación(1)	,937	,458	4,195	1	,041	2,553	1,041	6,261
	Constante	-1,497	,114	172,121	1	,000	,224		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: HTA gestación. B: Coeficiente de regresión. E.T.: Error típico. gl: Grados de libertad. Sig.: Significación (p-valor). Exp(B): Odds ratio de la variable. I.C.: Intervalo de confianza. Inf.: Inferior. Sup.: Superior.

Aplicando el mismo modelo a la población que solo consumió tabaco durante la gestación y los controles, en el análisis univariante solo alcanzó la significación estadística la HTA en relación con el PC al nacimiento. Aplicando la regresión logística se objetiva que los niños cuya madre tuvo HTA durante la gestación tuvieron un riesgo de tener un PC por debajo del percentil 10 al nacimiento (ajustado por edad gestacional y sexo) 3,7 veces más alto que aquellos cuyas madres no tuvieron HTA. En el resto de momentos en los que se consideró el PC del niño (6, 12, 18 y 24 meses) no se encontró ninguna variable significativa. Fumar no se mostró como un factor de riesgo para tener un PC por debajo del percentil 10 en ninguno de los puntos de corte analizados. En la Tabla 107 se muestran los resultados del modelo.

Tabla 107. Análisis multivariante: Influencia de la edad, la HTA y el monoconsumo de tabaco durante la gestación, sobre el PC al nacimiento

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inf.	Sup.
Paso 1 ^a HTA gestación(1)	1,320	,488	7,322	1	,007	3,744	1,439	9,742
Constante	-1,639	,149	121,413	1	,000	,194		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: HTA gestación. B: Coeficiente de regresión. E.T.: Error típico. gl: Grados de libertad. Sig.: Significación (p-valor). Exp(B): Odds ratio de la variable. I.C.: Intervalo de confianza. Inf.: Inferior. Sup.: Superior.

Necesidad de ingreso hospitalario hasta los 24 meses de edad

Se registraron los ingresos hospitalarios que por diferentes motivos tuvieron los niños participantes en el estudio hasta los 24 meses de edad (Tablas 108 y 109).

Tabla 108. Ingresos hospitalarios hasta los 24 meses de los grupos: controles, casos, monoconsumo y policonsumo. Análisis estadístico (Chi-cuadrado/Exacto de Fisher) para valorar la influencia del consumo de sustancias de abuso sobre la necesidad de ingresar

Grupo (n)	Ingreso hasta 24 meses		Análisis comparativo	
	Si	No		
Controles (306)	41	256	Control vs Casos	p=0,571*
Casos (246)	37	201	Control vs Monoconsumo	p=0,691*
Monoconsumo (141)	17	120	Control vs Policonsumo	p=0,148*
Policonsumo (105)	20	81	Mono vs Policonsumo	p=0,120*

*: Chi-cuadrado. **: Exacto de Fisher.

Tabla 109. Ingresos hospitalarios hasta los 24 meses de los grupos de consumo de las diferentes sustancias en total, en monoconsumo y en policonsumo. Análisis estadístico (Chi-cuadrado/Exacto de Fisher) para valorar la influencia del consumo de sustancias de abuso sobre la necesidad de ingresar

Grupo (n)	Ingreso hasta 24 meses		Análisis comparativo	
	Si	No		
TABACO				
Total (116)	21	88	Control vs	
Monoconsumo (52)	7	42	Tabaco Total	p=0,175*
Policonsumo (64)	14	46	Tabaco Monoconsumo	p=0,928*
			Tabaco Policonsumo	p=0,062*
ALCOHOL				
Total (59)	5	53	Control vs	
Monoconsumo (37)	4	32	Alcohol Total	p=0,282*
Policonsumo (22)	1	21	Alcohol Monoconsumo	p=0,800**
			Alcohol Policonsumo	p=0,331**
CANNABIS				
Total (56)	11	42	Control vs	
Monoconsumo (17)	2	15	Cannabis Total	p=0,190*
Policonsumo (39)	9	27	Cannabis Monoconsumo	p=1**
			Cannabis Policonsumo	p=0,076*
COCAÍNA				
Total (72)	18	54	Control vs	
Monoconsumo (18)	3	15	Cocaína Total	p=0,020*
Policonsumo (54)	15	39	Cocaína Monoconsumo	p=0,726**
			Cocaína Policonsumo	p=0,010*
ANFETAMINAS				
Total (18)	0	17	Control vs	
Monoconsumo (8)	0	8	Anfetaminas Total	p=0,142**
Policonsumo (10)	0	9	Anfetaminas Monoconsumo	p=0,604**
			Anfetaminas Policonsumo	p=0,614**
OPIOIDES				
Total (33)	8	24	Control vs	
Monoconsumo (5)	0	5	Opioides Total	p=0,113*
Policonsumo (28)	8	19	Opioides Monoconsumo	p=1*
			Opioides Policonsumo	p=0,044*
FÁRMACOS				
Total (85)	16	67	Control vs	
Monoconsumo (38)	8	29	Fármacos Total	p=0,217*
Policonsumo (47)	8	38	Fármacos Monoconsumo	p=0,205*
			Fármacos Policonsumo	p=0,518*

*: Chi-cuadrado. **: Exacto de Fisher.

RESUMEN DEL OBJETIVO 4

Historia obstétrica

- **Mayor número de gestaciones en los grupos de consumo.** Significación estadística para la comparativa de controles frente a los grupos de: casos; policonsumo; tabaco total y en policonsumo; cocaína total y en policonsumo; opioides total y en policonsumo; y fármacos en policonsumo. También fue significativa entre los grupos de mono con policonsumo siendo mayor el número de gestaciones entre las mujeres con policonsumo.
- **Mayor número de abortos entre las mujeres de los grupos de consumo.** Significación estadística para la comparación de controles frente a los grupos de: casos; policonsumo; tabaco total y en policonsumo; alcohol total y en policonsumo; cannabis total y en policonsumo; cocaína total y en policonsumo; opioides total y en policonsumo; y fármacos en policonsumo. También se cumplió esta circunstancia en la comparativa mono frente a policonsumo siendo mayor el número de abortos en el grupo de policonsumo.
- **Mayor número de IVEs entre las mujeres de los grupos de consumo.** La comparativa estadística fue significativa al enfrentar el grupo control frente a los grupos de: casos; monoconsumo; policonsumo; tabaco total, en monoconsumo y en policonsumo; alcohol total, en monoconsumo y en policonsumo; cannabis total, en monoconsumo y en policonsumo; cocaína total, en monoconsumo y en policonsumo; anfetaminas total y en monoconsumo; opioides total y en policonsumo; y fármacos total y en policonsumo.

Curso de la gestación

- **Complicaciones** durante el curso de la gestación: Significación estadística para la comparativa entre las siguientes variables y grupos:
 - Alteración ecográfica: Controles frente a cannabis total y en policonsumo, siendo más frecuente en los grupos de consumo.
 - HTA: Controles frente a casos, siendo más frecuente en el grupo control.
 - Metrorragia: Controles frente a los grupos de: casos; monoconsumo y alcohol en monoconsumo, siendo más frecuente en los grupos de consumo. También en la comparativa de monoconsumo frente a policonsumo siendo más frecuente en el grupo de monoconsumo.
 - VIH: Controles frente a los grupos de: policonsumo; tabaco en policonsumo; cocaína total y en policonsumo; opioides total y en policonsumo; y fármacos total y en policonsumo.

- **VHC:** Controles frente a los grupos de: casos; policonsumo; tabaco total y en policonsumo; cocaína total y en policonsumo; opioides total y en policonsumo; y fármacos total y en policonsumo. También en la comparativa de monoconsumo frente a policonsumo siendo más frecuente en el grupo de policonsumo.
- **Edad de la madre:** Factor de riesgo para tener una gestación complicada.
- **Consumo de sustancias:** No tuvo significación estadística en el análisis multivariante como responsable de complicaciones durante la gestación. En el grupo de monoconsumo de tabaco sí hubo un mayor porcentaje de complicaciones, sin alcanzar la significación.

Efectos perinatales: parto y neonato

- **Alteración del registro oxcardiográfico:** Significación estadística para la comparación de controles frente a los grupos de: casos; policonsumo; tabaco total y en policonsumo; y cocaína total, siendo más frecuente la alteración en los grupos de consumo.
- **Alteración del bienestar fetal:** El consumo de sustancias de abuso y la administración de anestesia a la madre fueron factores de riesgo para la alteración del bienestar fetal.
- **Mayor necesidad de RCP neonatal avanzada** en los grupos de: cocaína total y en monoconsumo; y anfetaminas total y en monoconsumo, con significación estadística.
- **Menor puntuación en el Test de Apgar al minuto de vida** en los grupos de casos, monoconsumo, cocaína en monoconsumo, anfetaminas en total y en monoconsumo. Significación estadística en la comparativa de estos grupos con los controles.
- **Menor puntuación en el Test de Apgar a los 5 minutos de vida** en los grupos de anfetaminas total y en monoconsumo y los fármacos en policonsumo. Significación estadística en la comparativa de estos grupos con los controles.
- **Mayor sufrimiento perinatal** en los grupos de casos; monoconsumo; policonsumo; tabaco total y en policonsumo; cannabis total y en policonsumo; cocaína total, en monoconsumo y en policonsumo; y anfetaminas total y en monoconsumo. Significación estadística en la comparativa de estos grupos con los controles.
- **Depresión neonatal:** La administración de anestesia a la madre y el consumo de sustancias junto con tomar medicación la madre aparecieron como factores de riesgo de existencia de depresión neonatal.

Periodo neonatal

- **Edad gestacional:** Significativamente menor en el grupo de policonsumo comparado con el de monoconsumo; y en los grupos de: opioides total y en policonsumo comparado con el grupo control.

- **Prematuridad.** En nuestro estudio no se registró ningún gran prematuro. Hubo mayor índice de prematuridad (30-36 semanas de EG), estadísticamente significativo, en los grupos de: cocaína en policonsumo; opioides total y en policonsumo; y fármacos total y en policonsumo; comparados con el grupo control.
- **Somatometría neonatal:** Comparativas significativas en las Tablas 110-115.
- **Ingresos en período neonatal:** Mayor número en el grupo de casos y se obtuvo significación estadística en la comparativa de controles frente a los grupos de: casos; policonsumo; tabaco total y en policonsumo; cannabis total y en policonsumo; cocaína total y en policonsumo; opioides total y en policonsumo; y fármacos total y en policonsumo. También fue significativa la comparación entre los grupos de mono y policonsumo siendo mayor el número de ingresos en período neonatal entre los neonatos hijos de madre con policonsumo de sustancias.
- **SAN clásico:** 4,22% de los neonatos expuestos a sustancias de abuso.

Periodo lactante

- **Desarrollo somatométrico a los 6, 12, 18 y 24 meses:** Comparativas significativas en las Tablas 110-115.
- **Ingreso hasta los 2 años:** Relación estadísticamente significativa en la comparativa del grupo control frente a los grupos de: cocaína total y en policonsumo; y opioides en policonsumo; siendo proporcionalmente mayor la necesidad de ingreso en los niños expuestos a las sustancias mencionadas.
- **HTA durante la gestación:** Factor de riesgo para tener un peso, longitud y PC por debajo del percentil 10 al nacimiento y de longitud a los 12 meses.
- El consumo de sustancias de abuso no demostró tener relación con el peso, longitud y/o PC por debajo del percentil 10 al nacimiento.

Tabla 110. Comparativas significativas de las medias de peso (nacimiento, 6, 12, 18 y 24 meses)

PESO	MEDIA	
	MENOR	MAYOR
Peso al nacimiento		
Control vs Policonsumo	Policonsumo	
Mono vs Policonsumo	Policonsumo	
Control vs Drogas específicas	Tabaco: T, P Cannabis: T Cocaína: P Opioides: T, P Fármacos: T, P	Alcohol: M Cocaína: M
Peso a los 6 meses		
Control vs Drogas específicas	Cocaína: T Opioides: T, M, P	Cannabis: P
Peso a los 12 meses		
Control vs Drogas específicas	Tabaco: M Cocaína: T, P Opioides: T, P	
Peso a los 18 meses		
Control vs Drogas específicas	Cocaína: T	
Peso a los 24 meses		
Control vs Drogas específicas	Opioides: T, P Fármacos: P	

T: Total. M: Monoconsumo. P: Policonsumo.

Tabla 111. Comparativas significativas de los percentiles de peso (nacimiento, 6, 12, 18 y 24 meses)

PESO	PERCENTIL 10	PERCENTIL 3
Peso al nacimiento		
Monoconsumo vs	Policonsumo	NS
Control vs	Policonsumo Tabaco: T, P Cannabis: T, P Cocaína: P Opioides: P Fármacos: P	Policonsumo Tabaco: T, P Cannabis: T, P Fármacos: P
Peso a los 6 meses		
Control vs	Opioides: T, M	Opioides: P
Peso a los 12 meses		
Control vs	Policonsumo Tabaco: P Cocaína: T, P Opioides: T, P Fármacos: T, P	Opioides: P
Monoconsumo vs	Policonsumo	NS
Peso a los 18 meses		
Control vs	Fármacos: T, P	NS
Monoconsumo vs	Policonsumo	NS

T: Total. M: Monoconsumo. P: Policonsumo. NS: No significativo.

Tabla 112. Comparativas significativas de las medias de longitud (nacimiento, 6, 12, 18 y 24 meses)

LONGITUD	MEDIA	
	MENOR	MAYOR
Longitud al nacimiento		
Control vs Policonsumo	Policonsumo	
Mono vs Policonsumo	Policonsumo	
Control vs Drogas específicas	Tabaco: T, P Cocaína: P Opioides: T, P	Cocaína: M
Longitud a los 6 meses		
Control vs Drogas específicas	Tabaco: M Cocaína: T, P Opioides: T, M, P	Alcohol: T
Longitud a los 12 meses		
Control vs Drogas específicas	Opioides: T, M, P	Alcohol: T Cannabis: T, M
Longitud a los 18 meses		
Control vs Drogas específicas	Opioides: T, P	Anfetaminas: M
Longitud a los 24 meses		
Control vs Drogas específicas	Opioides: T	Anfetaminas: M

T: Total. M: Monoconsumo. P: Policonsumo.

Tabla 113. Comparativas significativas de los percentiles de longitud (nacimiento, 6, 12, 18 y 24 meses)

LONGITUD	PERCENTIL 10	PERCENTIL 3
Longitud al nacimiento		
Control vs	NS	Tabaco: T, P
Longitud a los 6 meses		
Control vs	Cocaína: T, P Opioides: T, M, P Fármacos: P	NS
Longitud a los 12 meses		
Control vs	Policonsumo Cocaína: T, P Opioides: T, M, P Fármacos: T, P	Opioides: T
Longitud a los 18 meses		
Control vs	Fármacos: T, P	NS
Longitud a los 24 meses		
Control vs	Policonsumo Opioides: T, P Fármacos: P	NS
Monoconsumo vs	Policonsumo	NS

T: Total. M: Monoconsumo. P: Policonsumo. NS: No significativo.

Tabla 114. Comparativas significativas de las medias de PC (nacimiento, 6, 12, 18 y 24 meses)

PERÍMETRO CRANEAL	MEDIA	
	MENOR	MAYOR
Perímetro craneal al nacimiento		
Control vs Policonsumo	Policonsumo	
Mono vs Policonsumo	Policonsumo	
Control vs Drogas específicas	Tabaco: T, P Cocaína: T, P Opioides: T, P Fármacos: P	Alcohol: T
Perímetro craneal a los 6 meses		
Control vs Drogas específicas	Opioides: P	
Perímetro craneal a los 12 meses		
Control vs Drogas específicas	Opioides: T, P	
Perímetro craneal a los 18 meses		
Control vs Drogas específicas	Opioides: T, P	

T: Total. M: Monoconsumo. P: Policonsumo.

Tabla 115. Comparativas significativas de los percentiles de PC (nacimiento, 6, 12, 18 y 24 meses)

PERÍMETRO CRANEAL	PERCENTIL 10	PERCENTIL 3
Perímetro craneal al nacimiento		
Monoconsumo vs	Policonsumo	NS
Control vs	Policonsumo Tabaco: T, P Cannabis: P Cocaína: T, P Opioides: T, P Fármacos: T, P	Tabaco: T
Perímetro craneal a los 12 meses		
Control vs	Cocaína: P Opioides: T, P Fármacos: P	Cocaína: P Opioides: T, P

T: Total. M: Monoconsumo. P: Policonsumo. NS: No significativo.

4.6 OBJETIVO 5. EFECTO DE LA EXPOSICIÓN INTRAÚTERO A SUSTANCIAS DE ABUSO SOBRE EL NEURODESARROLLO TEMPRANO

- Tipo de estudio: Subgrupo del estudio de casos-controles.
- Población: Niños que se localizaron y cuyos padres aceptaron realizar una revisión a los 18 meses y a los 3 años. Controles, 41. Casos, 86. (Total=127 niños).

En la Tabla 116 se resumen las características clínicas consideradas de interés de los grupos de controles y casos. Los grupos son comparables, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a dichas características entre los controles y los casos en general, ni con ninguna sustancia en particular. En la Tabla 117 se resumen los resultados analíticos positivos obtenidos en las diferentes matrices, en el grupo de casos.

Tabla 116. Características clínicas de los grupos de controles, casos en general y grupo de fumadoras

		Controles (n = 41) n (%)	Casos (n = 86) n (%)
Madre	Edad:		
	18-28 años	8 (19,5)	19 (22,1)
	29-38 años	29 (70,7)	60 (69,8)
	>38 años	4 (9,8)	7 (8,1)
	Antecedentes neuro-psiquiátricos	1 (2,4)	3 (3,5)
Gestación	Aborto	11 (26,8)	29 (33,7)
	Alteración ecográfica	3 (7,3)	4 (4,7)
	HTA	1 (2,4)	2 (2,3)
	Metrorragia	0	4 (4,7)
	APP	2 (4,9)	5 (5,8)
Perinatal	Alteración bienestar fetal	5 (12,2)	18 (20,9)
	Sufrimiento neonatal	5 (12,2)	20 (23,3)
Neonato	Sexo:		
	Femenino	20 (48,8)	45 (52,3)
	Masculino	21 (51,2)	41 (47,7)
	Prematuridad	2 (4,9)	8 (9,3)
	PRN <percentil 10	5 (12,2)	11 (12,8)
	Longitud <percentil 10	6 (14,6)	15 (17,4)
	PC <percentil 10	7 (17,1)	23 (26,7)
Ingreso neonatal	7 (17,1)	19 (22,1)	
Hasta los 2 años (n controles/n casos)	PC 6 meses <percentil 10 (40/71)	6 (14,6)	7 (8,1)
	PC 12 meses <percentil 10 (43/71)	6 (14,6)	8 (9,3)
	PC 18 meses <percentil 10 (38/71)	2 (4,9)	8 (9,3)
	PC 24 meses <percentil 10 (30/59)	2 (4,9)	4 (4,7)

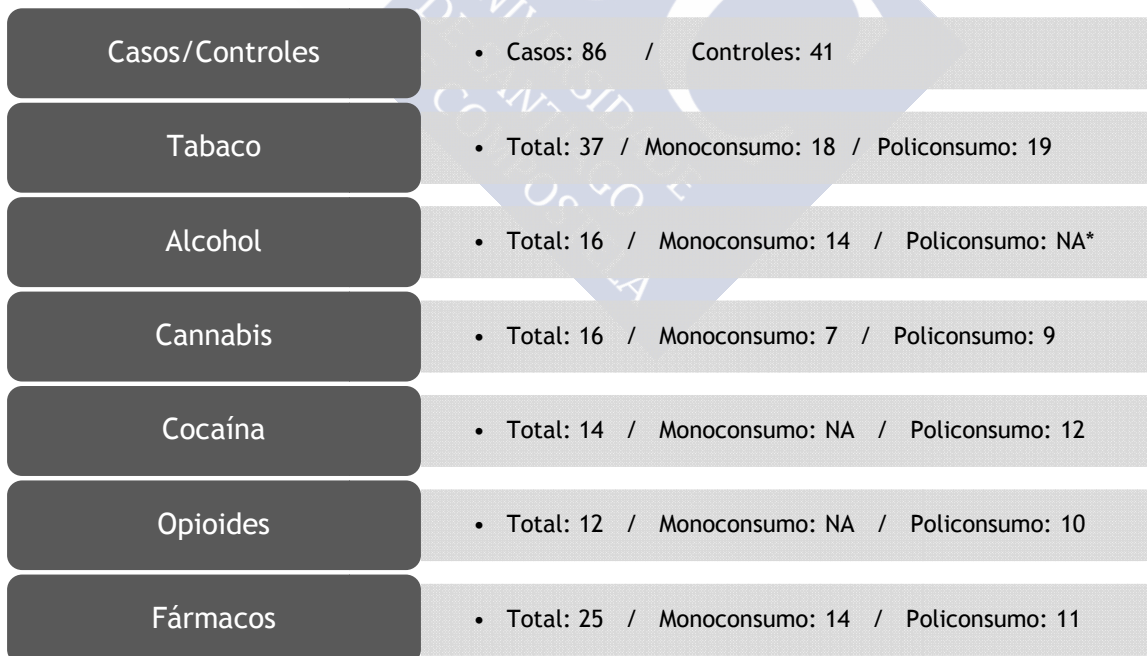
Tabla 117. Positivos (n) de las sustancias de abuso analizadas, en el grupo de casos

	PELO					MECONIO	PLACENTA	CORDÓN	TOTAL n (%)
	S1	S2	S3	SU	Total				
Tabaco	20	21	22	15	37	NA	NA	NA	37 (43)
Alcohol	NA	NA	NA	NA	NA	16	NA	NA	16 (18,6)
Cannabis	6	6	8	8	16	4	NA	NA	16 (18,6)
Cocaína	5	9	11	2	14	1	1	1	14 (16,3)
Anfetaminas	0	1	3	2	5	0	0	0	5 (5,8)
Opioides	5	8	7	2	12	5	4	4	12 (14)
Fármacos	13	14	12	6	25	NA	NA	NA	25 (29,1)

El % hace referencia al % dentro del grupo de casos.

Se valoró la posible influencia de la exposición intraútero a sustancias de abuso sobre la aparición de signos precoces de TDAH, sobre la existencia de signos indicativos de TEA y sobre la alteración en el desarrollo psicomotor.

Se comparó el grupo control con el grupo de casos y con cada sustancia de abuso en particular, tanto de manera total como en monoconsumo y en policonsumo, siempre que tuviésemos un número suficiente de casos para la realización de los análisis estadísticos. (Figura 40).



*NA: No analizable (muestra insuficiente).

Figura 40. Representación de los grupos de análisis considerados

4.6.1 Influencia sobre la aparición de rasgos precoces de TDAH

En la Tabla 118 se recogen los síntomas precoces de TDAH registrados de los grupos de controles y casos y su análisis comparativo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para ninguno de los síntomas por los que se preguntó.

Tabla 118. Síntomas precoces de TDAH en los grupos de controles y casos. Análisis estadístico (Chi-cuadrado/Exacto de Fisher) para valorar la influencia del consumo de sustancias sobre estos síntomas

Síntoma	Controles (n=41) n (%)	Casos (n=86) n (%)	Análisis comparativo
Rechazo de tomas	24 (58,5)	50 (58,1)	p=0,966
Regurgitador habitual	14 (34,1)	17 (19,8)	p=0,078
Escasa ganancia ponderal	21 (51,2)	50 (58,1)	p=0,463
Incapacidad para dormir	12 (29,3)	17 (19,8)	p=0,233
Despertares frecuentes	18 (43,9)	37 (43)	p=0,926
Llanto nocturno	17 (41,5)	38 (44,2)	p=0,772
Pocas horas de sueño	19 (46,3)	27 (31,4)	p=0,101
Llanto frecuente	3 (7,3)	11 (12,8)	p=0,546*
Sobresaltos	10 (24,4)	27 (31,4)	p=0,417

*Exacto de Fisher

En la comparación del grupo de controles con cada sustancia en particular se obtuvo significación estadística para los siguientes síntomas y sustancias (Tabla 119):

- Regurgitador habitual: Tabaco en monoconsumo (p=0,024); y alcohol total (p=0,044).
- Escasa ganancia ponderal: Cannabis total (p=0,011); y cannabis en monoconsumo (p=0,032).
- Incapacidad para dormir: Alcohol total (p=0,013); y alcohol en monoconsumo (p=0,025).
- Pocas horas de sueño: Tabaco total (p=0,022); y tabaco en policonsumo (p=0,022).

Tabla 119. Síntomas significativos de TDAH en la comparativa controles vs sustancias en particular

SÍNTOMA	NO EXPUESTO, n (%)	EXPUESTO, n (%)
Regurgitador habitual	14 (34,1)	Tabaco M: 1 (5,6) Alcohol T: 1 (6,3)
Escasa ganancia ponderal	21 (51,2)	Cannabis T: 14 (87,5) Cannabis M: 7 (100)
Incapacidad para dormir	12 (29,3)	Alcohol T: 0 Alcohol M: 0
Pocas horas de sueño	19 (46,3)	Tabaco T: 8 (21,6) Tabaco P: 3 (15,8)

*: Exacto de Fisher. T: Total. M: Monoconsumo. P: Policonsumo.

4.6.2 Influencia sobre la aparición de rasgos precoces de TEA

Todos los padres cumplieron el test MCHAT sobre sus hijos. Un 26% de todos los niños valorados tuvo un MCHAT alterado (33 casos), siendo 24 casos del grupo de niños expuestos intraútero a sustancias de abuso (72,7% de los test alterados) y 9 del grupo de controles (27,3% de los test alterados). Los resultados se muestran en la Tabla 120.

Tabla 120. MCHAT en los grupos de controles y casos y en cada grupo específico de sustancias. Análisis estadístico (Chi-cuadrada/Exacto de Fisher)

GRUPO	MCHAT, n (%)		Análisis comparativo	
	POSITIVO	NEGATIVO		
Controles (n=41)	9 (22)	32 (78)	p=0,474	
Casos (n=86)	24 (27,9)	62 (72,1)		
TABACO	Total (n=37)	11 (29,7)	26 (70,3)	p=0,432
	Monoconsumo (n=18)	5 (27,8)	13 (72,2)	p=0,742*
	Policonsumo (n=19)	6 (31,6)	13 (68,4)	p=0,525*
ALCOHOL	Total (n=16)	6 (37,5)	10 (62,5)	p=0,317*
	Monoconsumo (n=14)	5 (35,7)	9 (64,3)	p=0,313*
	Policonsumo (n=2)	1 (50)	1 (50)	NA
CANNABIS	Total (n=16)	4 (25)	12 (75)	p=1*
	Monoconsumo (n=7)	2 (28,6)	5 (71,4)	p=0,653*
	Policonsumo (n=9)	2 (22,2)	7 (77,8)	p=1*
COCAÍNA	Total (n=14)	5 (35,7)	9 (64,3)	p=0,313*
	Monoconsumo (n=2)	0	2 (100)	NA
	Policonsumo (n=12)	5 (41,7)	7 (58,3)	p=0,263*
OPIOIDES	Total (n=12)	7 (58,3)	5 (41,7)	p=0,029*
	Monoconsumo (n=2)	0	2 (100)	NA
	Policonsumo (n=10)	7 (70)	3 (30)	p=0,006*
FÁRMACOS	Total (n=25)	7 (28)	18 (72)	p=0,578
	Monoconsumo (n=14)	2 (14,3)	12 (85,7)	p=0,709*
	Policonsumo (n=11)	5 (45,5)	6 (54,5)	p=0,141*

*: Exacto de Fisher. T: Total. M: Monoconsumo. P: Policonsumo. NA: No analizable.

Se analizó la relación entre el consumo global de sustancias y de cada grupo de sustancias específicas de manera total, en mono y en policonsumo con cada ítem del M-CHAT por separado. Se obtuvo significación estadística para los siguientes ítems y sustancias, de manera que aparecieron más problemas en los grupos de niños expuestos (Tabla 121):

- Problema motores: Cocaína en policonsumo (p=0,048); opioides total (p=0,048); opioides en policonsumo (p=0,035); y fármacos en policonsumo (p=0,041).
- Dificultades para el desarrollo de juego funcional: Tabaco total (p=0,046); tabaco en policonsumo (p=0,028); cocaína total (p=0,014); cocaína en policonsumo (p=0,009); opioides total (p=0,048); opioides en policonsumo (p=0,035); y fármacos en policonsumo (p=0,007).

- Hipersensibilidad al ruido: Cannabis total ($p=0,025$); cannabis en policonsumo ($p=0,043$); opioides total ($p=0,036$); y opioides en policonsumo ($p=0,017$).
- Dificultad en el desarrollo de conductas de imitación: Opioides en policonsumo ($p=0,027$); y fármacos en policonsumo ($p=0,041$).
- Movimientos estereotipados: Casos ($p=0,003$); tabaco total ($p=0,005$); tabaco en monoconsumo ($p=0,003$); alcohol en monoconsumo ($p=0,047$); cannabis total ($p=0,019$); cannabis en policonsumo ($p=0,016$); cocaína total ($p=0,014$); cocaína en policonsumo ($p=0,001$); opioides total ($p=0,007$); opioides en policonsumo ($p=0,004$); fármacos total ($p=0,010$); fármacos en monoconsumo ($p=0,047$); y fármacos en policonsumo ($p=0,026$).
- Falta de interacción social: Opioides en policonsumo ($p=0,046$).

Tabla 121. Ítems significativos para valoración de TEA, comparativa controles vs sustancias en particular

ÍTEM	NO EXPUESTO, n (%)	EXPUESTO, n (%)
Problemas motores	0	Cocaína P: 2 (16,7) Opioides T: 2 (16,7) Opioides P: 2 (20) Fármacos P: 2 (18,2)
Dificultades desarrollo juego funcional	0	Tabaco T: 4 (10,8) Tabaco P: 3 (15,8) Cocaína T: 3 (21,4) Cocaína P: 3 (25) Opioides T: 2 (16,7) Opioides P: 2 (20) Fármacos P: 3 (27,3)
Hipersensibilidad al ruido	5 (12,2)	Cannabis T: 7 (43,8) Cannabis P: 4 (44,4) Opioides T: 5 (41,7) Opioides P: 5 (50)
Dificultad conductas de imitación	6 (14,6)	Opioides P: 5 (50) Fármacos P: 5 (45,5)
Movimientos estereotipados	1 (2,4)	Casos: 20 (23,3) Tabaco T: 9 (24,3) Tabaco M: 6 (31,6) Alcohol M: 3 (21,4) Cannabis T: 4 (25) Cannabis P: 3 (33,3) Cocaína T: 5 (35,7) Cocaína P: 5 (41,7) Opioides T: 4 (33,3) Opioides P: 4 (40) Fármacos T: 6 (24) Fármacos M: 3 (21,4) Fármacos P: 3 (27,3)
Falta de interacción social	2 (4,9)	Opioides P: 3 (30)

T: Total. M: Monoconsumo. P: Policonsumo.

4.6.3 Influencia sobre el desarrollo psicomotor

A todos los niños que participaron en esta revisión se les realizó el test de Haizea-Llevant para valorar la posible influencia de la exposición intraútero a sustancias de abuso sobre el desarrollo psicomotor. Se encontró que un 8,7% de los niños presentaban problemas a nivel social (63,6% eran hijos de madres consumidoras); un 15% tenían alteraciones en el área del lenguaje (73,7% hijos de madres consumidoras); un 3,9% problemas en el área de la manipulación (100% hijos de madres consumidoras); y en el 7,1% se objetivó un retraso a nivel motor (77,8% hijos de madres consumidoras). No se encontró significación estadística en la comparativa de controles y casos ni en la comparativa de cada grupo de sustancias en total con el grupo de controles. (Tabla 122).

Tabla 122. Desarrollo psicomotor en los grupos controles, casos y en cada grupo de sustancias específicas

	Problema socialización	Problema lenguaje	Problema manipulación	Problema motor
	n (%)			
Controles (n=41)	4 (9,8)	5 (12,2)	0	2 (4,9)
Casos (n=86)	7 (8,1)	14 (16,3)	5 (5,8)	7 (8,1)
Tabaco (n=37)	4 (10,8)	6 (16,2)	3 (8,1)	4 (10,8)
Alcohol (n=16)	1 (6,3)	3 (18,8)	2 (12,5)	1 (6,3)
Cannabis (n=16)	1 (6,3)	2 (12,5)	0	3 (18,8)
Cocaína (n=14)	1 (7,1)	3 (35,7)	1 (7,1)	2 (14,3)
Opioides (n=12)	1 (8,3)	3 (25)	1 (8,3)	1 (8,3)
Fármacos (n=25)	3 (12)	7 (28)	1 (4)	2 (8)

Valorando cada grupo de sustancias por separado, en monoconsumo y en policonsumo, y comparándolo con el grupo de controles se encontró un mayor porcentaje de problemas en el lenguaje en los grupo de cocaína en policonsumo ($p=0,036$) y de fármacos en policonsumo ($p=0,025$), alcanzando en ambos la significación estadística.

Los resultados estadísticamente significativos encontrados en este apartado deben ser interpretados con cautela, debido al bajo número de sujetos que cumplen los requisitos para formar parte de estos análisis.

4.7 OBJETIVO 6. EFECTO DE LA EXPOSICIÓN PRENATAL A TABACO Y/O CANNABIS SOBRE EL DESARROLLO DE PATOLOGÍA RESPIRATORIA HASTA LOS TRES AÑOS DE VIDA

- Tipo de estudio: Subgrupo del estudio de casos-contrroles.
- Población: Niños que se localizaron y cuyos padres aceptaron realizar una revisión a los 3 años. Contróles, 33. Casos, 42, grupo formado por niños expuestos prenatalmente a tabaco y/o cannabis. (Total=75 niños).

En la Tabla 123 se resumen las características clínicas consideradas de interés de los grupos de contróles y casos. Los grupos son comparables, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a dichas características.

Tabla 123. Características clínicas de los grupos de contróles y expuestos a tabaco y/o cannabis

		Contróles (n=33) n (%)	Casos (n=42) n (%)
Madre	Edad:		
	18-28 años	4 (12,1)	18 (42,9)
	29-38 años	24 (72,7)	22 (52,4)
	>38 años	5 (15,2)	2 (4,8)
Antecedentes familiares	Asma	12 (36,4)	13 (31)
	Dermatitis atópica	16 (48,5)	10 (23,8)
	Rinitis	18 (54,5)	14 (33,3)
	Alergia alimentos	3 (9,1)	1 (2,4)
	Alergia fármacos	7 (21,2)	7 (16,7)
	Hermanos	24 (72,7)	25 (59,5)
Gestación	Aborto	8 (24,2)	10 (23,8)
	Alteración ecográfica	3 (9,1)	1 (2,4)
	HTA	2 (6,1)	1 (2,4)
	Metrorragia	0	2 (4,8)
	APP	2 (6,1)	3 (7,1)
Perinatal	Alteración bienestar fetal	4 (12,1)	10 (23,8)
	Sufrimiento neonatal	4 (12,1)	11 (26,2)
Neonato	Sexo:		
	Femenino	16 (48,5)	19 (45,2)
	Masculino	17 (51,5)	23 (54,8)
	Prematuridad	2 (6,1)	2 (4,8)
	PRN < Pc 10	3 (9,1)	5 (11,9)
	Longitud < Pc 10	3 (9,1)	9 (21,4)
	PC < Pc 10	6 (18,2)	11 (26,2)
Ingreso neonatal	4 (12,1)	7 (16,7)	
Lactante	Lactancia materna	25 (75,8)	23 (54,8)
	Guardería	25 (75,8)	28 (66,7)

En la Tabla 124 se resumen los resultados analíticos positivos referentes a la exposición prenatal a tabaco y/o cannabis.

En las Tablas 125 y 126 se resume la exposición postnatal a estas sustancias. Estos datos se obtuvieron en el momento de la revisión en consulta, cuando se preguntó a los padres acerca del hábito tabáquico de todas las personas que habían convivido con los niños durante sus 3 primeros años de vida. De los fumadores, un 40% lo hacía dentro de casa y un 52,5% reconocían fumar delante del niño.

Tabla 124. Positivos (n) de las sustancias tabaco y/o cannabis

	PELO (n)					MECONIO (n)	TOTAL n (%)
	S1	S2	S3	SU	Total		
Tabaco	20	21	22	15	37	NA	37 (43)
Cannabis	6	6	8	8	16	4	16 (18,6)

El % hace referencia al % dentro del grupo de casos.

Tabla 125. Exposición postnatal a tabaco y/o cannabis

	Controles, n (%)	Casos, n (%)
No exposición	33 (100)	5 (12,5)
Madre	0	7 (17,5)
Padre	0	5 (12,5)
Ambos progenitores	0	12 (30)
Otros convivientes	0	3 (7,5)
Algún progenitor + Otros convivientes	0	8 (20)

Tabla 126. Número de cigarrillos consumidos

	<10 cig/día	10-20 cig/día	>20 cig/día
Madre	13	12	0
Padre	9	12	3
Otros convivientes	4	6	1

Se revisaron las historias clínicas de los niños participantes para tener información objetiva acerca de la patología respiratoria/alérgica desarrollada por los niños en sus 3 primeros años de vida.

4.7.1 Sibilancias

El 57,3% de los niños valorados tuvieron algún episodio de sibilancias documentado. En la Tabla 127 se detallan estos episodios en función de la exposición o no a tabaco y/o cannabis.

Tabla 127. Sibilancias y exposición a tabaco y/o cannabis. Análisis comparativo (Chi-cuadrado/Exacto de Fisher)

	Controles (n=33) n (%)	Casos (n=43) n (%)	Análisis comparativo
Algún episodio de sibilancias	16 (48,5)	27 (64,3)	p=0,170
Número de episodios:			
<3 episodios	10 (30,3)	9 (21,4)	p=0,028
≥3 episodios	6 (18,2)	18 (42,9)	
Necesidad ingreso	0	3 (11,1)	p=0,282*

*: Exacto de Fisher.

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el hecho de tener antecedentes familiares de atopia y presentar algún episodio de sibilancias. La exposición prenatal a tabaco y/o cannabis aumentó en 2,35 veces el riesgo de tener sibilancias recurrentes (IC 95%: 1,05-5,26).

Preguntando por el hábito tabáquico de los padres y/o convivientes dentro del hogar y/o sobre fumar delante del niño se obtuvo que el 62,5% de los niños expuestos al humo dentro del hogar tuvieron sibilancias y en el 54,2% de los niños que tuvieron algún episodio de sibilancias sus padres reconocían fumar delante de ellos.

En la Figura 41 se representa el hecho de tener o no sibilancias en función de la exposición a tabaco y/o cannabis y de quién o quiénes son las personas fumadoras.

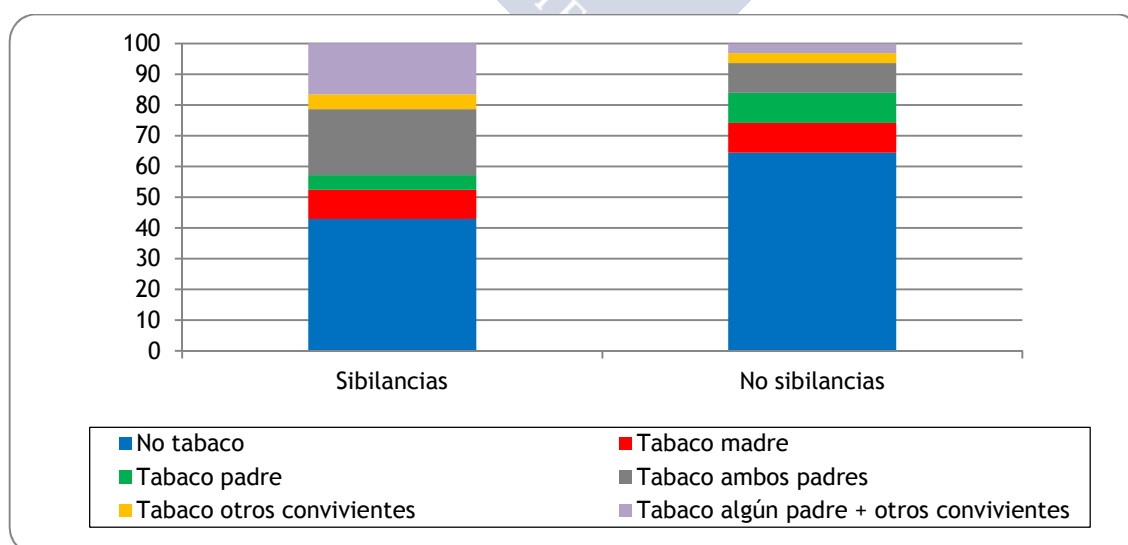


Figura 41. Porcentaje de sibilancias en función del conviviente fumador

Cuando ambos padres fueron fumadores tuvieron sibilancias recurrentes (≥ 3 episodios) el 62,5% de los niños y el riesgo de tenerlas aumentó en 2,74 veces (IC del 95%: 1,48-5,04).

4.7.2 Infecciones de vías respiratorias

Se analizó el padecimiento de infecciones en distintos niveles del tracto respiratorio de los niños valorados. En la Tabla 128 se resumen los resultados, así como la comparativa entre expuestos y no expuestos a tabaco y/o cannabis.

Tabla 128. Infecciones del tracto respiratorio en función de la exposición a tabaco y/o cannabis. Análisis estadístico comparativo (Chi-cuadrado/Exacto de Fisher)

	CONTROL (n=33) n (%)	CASO (n=43) n (%)	Análisis comparativo
BRONQUIOLITIS	13 (39,4)	26 (61,9)	p=0,053
BRONQUITIS	15 (45,5)	20 (47,6)	p=0,852
NEUMONÍA	3 (9,1)	5 (11,9)	p=1*
LARINGITIS	17 (51,5)	16 (38,1)	p=0,245
OTITIS MEDIA AGUDA	23 (69,7)	29 (69)	p=0,952

*: Exacto de Fisher.

Se realizó una comparativa entre el grupo de controles y los niños con una alta exposición a tabaco y/o cannabis y se vio que los niños expuestos tuvieron un riesgo 1,87 veces mayor que los niños no expuestos (IC al 95%: 1,13-3,08) de tener bronquiolitis, alcanzando las diferencias la significación estadística (p=0,017).

Al igual que en el apartado anterior, los resultados estadísticamente significativos encontrados deben ser interpretados con cautela, debido al bajo número de sujetos que cumplen los requisitos para formar parte de estos análisis.

RESUMEN DE LOS OBJETIVOS 5 Y 6

TDHA

- No se encontraron diferencias significativas en la comparativa caso-control.

TEA

- M-CHAT alterado: 26% de todos los niños valorados.
- El 72,7% de los test M-CHAT alterados pertenecía al grupo de casos.
- Se obtuvo asociación entre varios ítems de los que valora el M-CHAT con diferentes sustancias en particular, con significación estadística en la comparativa con controles.

Desarrollo psicomotor

- 8,7%, problemas a nivel social (63,6% hijos de madres consumidoras).
- 15%, problemas en el área del lenguaje (73,7% hijos de madres consumidoras).
- 3,9%, problemas en el área de la manipulación (100% hijos de madres consumidoras).
- 7,1%, problemas a nivel motor (77,8% hijos de madres consumidoras).
- No se encontraron diferencias significativas en la comparativa control vs casos ni con sustancias en particular valoradas en total.
- El grupo de cocaína en policonsumo y el de fármacos en policonsumo tuvieron más alteraciones del lenguaje con significación estadística en la comparativa con controles.

Sibilancias

- El 57,3% de los niños valorados tuvieron sibilancias (62,79% hijos de madres fumadoras).
- La exposición prenatal a tabaco y/o cannabis aumentó en 2,35 veces el riesgo de tener sibilancias recurrentes. Cuando ambos padres eran fumadores, el riesgo aumento a 2,74.

Infecciones de vías respiratorias

- Los niños con alta exposición a tabaco y/o cannabis tuvieron 1,87 veces más riesgo de tener bronquiolitis que los no expuestos.
-

RESUMEN DE LOS EFECTOS DE CADA SUSTANCIA

A continuación se expone un resumen de los efectos observados de cada sustancia en nuestro trabajo. En negrita se destacan los efectos que se han objetivado al estudiar cada sustancia en monoconsumo:

- **Tabaco:** Las mujeres fumadoras tuvieron un mayor número de gestaciones, de cesáreas y de abortos, tanto espontáneos como **interrupciones voluntarias**. Este consumo se ha relacionado con más alteraciones del bienestar fetal y mayor índice de sufrimiento perinatal. Ha tenido repercusión sobre la somatometría neonatal siendo inferior en todos los parámetros evaluados (peso, longitud y perímetro craneal). Los neonatos expuestos han tenido mayor número de **ingresos en periodo neonatal**. En su evolución somatométrica se objetivó menor **longitud a los 6 meses** y menor peso a los 12. Los niños expuestos tuvieron mayor dificultad para el juego funcional y se han encontrado un mayor número de **movimientos estereotipados**. La exposición intraútero al tabaco propició la aparición de patología respiratoria teniendo estos niños más episodios de **sibilancias recurrentes** y mayor riesgo de **bronquiolitis**.
- **Alcohol:** Las mujeres con consumo de alcohol tuvieron mayor número de abortos, tanto espontáneos como **interrupciones voluntarias**. Este consumo se asoció con un porcentaje mayor de **metrorragias** durante la gestación. Los neonatos expuestos a alcohol tuvieron un **peso al nacimiento** mayor y un mayor perímetro craneal. En su evolución somatométrica se objetivó mayor longitud a los 6 y a los 12 meses. En los niños expuestos se han encontrado un mayor número de **movimientos estereotipados**.
- **Cannabis:** Las mujeres con consumo de cannabis tuvieron mayor número de abortos, tanto espontáneos como **interrupciones voluntarias**. Este consumo se asoció con un porcentaje mayor de alteraciones ecográficas. Se ha relacionado con un mayor índice de sufrimiento perinatal. Ha tenido repercusión sobre la somatometría neonatal siendo inferior el peso y el perímetro craneal. Los neonatos expuestos han tenido mayor número de **ingresos en periodo neonatal**. En su evolución somatométrica se objetivó mayor peso a los 6 meses y mayor **longitud a los 12**. Los niños expuestos tuvieron hipersensibilidad al ruido y se han encontrado un mayor número de movimientos estereotipados.
- **Cocaína:** Las mujeres con consumo de cocaína tuvieron mayor número gestaciones, de cesáreas, de abortos, tanto espontáneos como **interrupciones voluntarias**. Se ha relacionado con más alteraciones del bienestar fetal, mayor necesidad de **reanimación avanzada**, menor **puntuación en el test de Apgar al minuto** y mayor índice de **sufrimiento perinatal**. Los neonatos expuestos tuvieron una edad gestacional menor. Los neonatos expuestos a cocaína tuvieron un **peso y longitud al nacimiento** mayor y un perímetro craneal menor. Tuvieron un mayor número de ingresos en periodo neonatal. En su evolución somatométrica se objetivó un peso menor a los 6, 12 y 18 meses, y una

longitud menor a los 6 y 12 meses. Tuvieron mayor necesidad de ingreso hospitalario en sus dos primeros años de vida. Los niños expuestos tuvieron más problemas motores, mayor dificultad para el juego funcional, se han encontrado un mayor número de movimientos estereotipados y más alteraciones del lenguaje.

- **Anfetaminas:** Las mujeres con consumo de cocaína tuvieron más **interrupciones voluntarias del embarazo**. Los niños expuestos tuvieron mayor necesidad de **reanimación avanzada**, menor **puntuación en el test de Apgar al minuto** y mayor índice de **sufrimiento perinatal**. Tuvieron un mayor número de ingresos en periodo neonatal. En su evolución somatométrica se objetivó una mayor **longitud a los 18 y a los 24 meses**.
 - **Opioides:** Las mujeres con consumo de opioides (heroína y metadona) tuvieron mayor número gestaciones, de cesáreas, de abortos, tanto espontáneos como interrupciones voluntarias. Los neonatos expuestos tuvieron una edad gestacional menor. Los neonatos expuestos a opioides tuvieron un peso, longitud y perímetro craneal al nacimiento menor. Tuvieron un mayor número de ingresos en periodo neonatal. En su evolución somatométrica se objetivó un **peso** menor a los **6, 12 y 24 meses**, una **longitud** menor a los **6, 12, 18 y 24 meses**, y tuvieron un perímetro craneal menor a los 6, 12 y 18 meses. Tuvieron mayor necesidad de ingreso hospitalario en sus dos primeros años de vida. Los niños expuestos tuvieron un mayor porcentaje de test M-CHAT alterados, más problemas motores, mayor dificultad para el juego funcional, hipersensibilidad al ruido, dificultad para ejercer conductas de imitación, se han encontrado un mayor número de movimientos estereotipados y falta de interacción social.
 - **Fármacos:** Las mujeres con consumo de fármacos tuvieron mayor número gestaciones, de cesáreas y de abortos, tanto espontáneos como interrupciones voluntarias. Los neonatos expuestos tuvieron una menor puntuación en el test de Apgar al minuto y tuvieron una edad gestacional menor. Los neonatos expuestos a fármacos tuvieron un peso, y perímetro craneal al nacimiento menor. Tuvieron un mayor número de ingresos en periodo neonatal. En su evolución somatométrica se objetivó un peso menor a los 12 y 24 meses, una longitud menor a los 6, 12, 18 y 24 meses, y tuvieron un perímetro craneal menor a los 12 meses. Los niños expuestos tuvieron más problemas motores, mayor dificultad para el juego funcional, dificultad para ejercer conductas de imitación, se han encontrado un mayor número de **movimientos estereotipados** y alteraciones del lenguaje.
-





5

Discusión



5 DISCUSIÓN

El consumo de sustancias de abuso durante la gestación es uno de los grandes problemas a los que debe enfrentarse nuestra sociedad. Genera una importante morbi-mortalidad y supone un reto para los clínicos implicados en la atención obstétrico/perinatal dada la dificultad de su diagnóstico. En los últimos años hemos sido testigos de un cambio en los hábitos de consumo de drogas, de manera que ha descendido muy significativamente el consumo de heroína frente a un aumento de otras drogas como la cocaína, el cannabis o las drogas de diseño [13, 16, 104]. Esto dificulta más el diagnóstico, ya que desaparecen los estigmas maternos asociados al consumo de drogas por vía parenteral que nos hacían sospechar de inicio esta conducta. En consonancia, también disminuye el clásico síndrome de abstinencia ligado a la interrupción del consumo de opioides, por lo que debemos estar alerta ante la aparición de otro tipo de alteraciones, más sutiles, en el comportamiento del neonato, y pensar en esta posibilidad diagnóstica.

El primer reto al que nos enfrentamos los profesionales en la actualidad es el de conseguir dimensionar de manera adecuada el problema. Es necesario conocer la incidencia real del consumo de sustancias de abuso entre la población gestante para poder empezar a esclarecer los verdaderos efectos de cada sustancia sobre el desarrollo fetal. Los datos que se manejan son, prácticamente todos, fruto del testimonio de consumo por parte de la madre y por tanto están sujetos al sesgo asociado a la realización de encuestas. Son pocos los estudios que refieren datos basados en la realización de test biológicos objetivos y de validez contrastada, como los realizados en nuestro trabajo.

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO, MATRICES BIOLÓGICAS Y MÉTODO DE ANÁLISIS UTILIZADO

5.1.1 Diseño del estudio

El diseño de un estudio de cohortes, prospectivo, en nuestra área poblacional, con una recogida aleatoria de las muestras biológicas utilizadas, nos permite realizar un análisis aproximado del consumo real de las diferentes sustancias de abuso durante la gestación.

Para la valoración de los efectos clínicos que produce el consumo de sustancias sobre la madre y/o el niño se diseñó un estudio de casos-contrroles, anidado en la cohorte inicial. Consideramos que es el modelo más adecuado para hacer esta valoración ya que nos permite tener un grupo control en el que podemos afirmar de manera objetiva (todos los resultados

analíticos son negativos y la madre no refiere ningún consumo) que no ha existido exposición intraútero a sustancias de abuso y un grupo de casos en el que ha existido exposición, al menos a una sustancia, y por tanto, podemos comparar el efecto, sobre la madre y/o el niño, de las diferentes sustancias entre el grupo de expuestos y el de controles.

5.1.2 Matrices biológicas

Las matrices utilizadas en la actualidad tienen muchas limitaciones como ya se ha descrito en la introducción. La orina tiene una ventana de detección muy corta, el meconio no siempre está disponible, ya que debe recogerse el primero y en ocasiones se realiza intraútero y su análisis es costoso. El pelo de la madre es una matriz muy interesante por la información que aporta, ya que es la única que nos puede mostrar el consumo durante toda la gestación mediante la realización de un análisis segmental (pocos autores lo han realizado hasta la fecha), pero no se acepta como muestra legal, en muchos países, para el diagnóstico de exposición intraútero a sustancias de abuso. El estudio de la placenta y el cordón umbilical como matrices para este diagnóstico está aumentando en los últimos años de manera muy significativa [32, 227, 246]. Son matrices fáciles de obtener, están disponibles ya en el momento del parto, son consideradas productos de desecho y nos permiten disponer de una cantidad adecuada de muestra, por ello en este trabajo hemos tratado de profundizar en el conocimiento del análisis de estas dos matrices para valorar si alguna de ellas podría ser una buena alternativa a las usadas actualmente.

5.1.3 Método de análisis

En nuestro estudio se empleó para el diagnóstico de consumo de sustancias de abuso la espectrometría de masas en tándem, que ha probado ser una técnica altamente sensible y adecuada para el análisis de todas nuestras matrices [25, 224]. Además, se utilizó una metodología multianálisis, que permite realizar la detección y cuantificación de distintas sustancias en un mismo análisis, con propiedades psicoactivas y características químicas diferentes. Los métodos que analizan varios analitos a la vez son más interesantes que los que sólo incluyen un grupo de componentes porque ahorran muestra, tiempo y costes. Utilizan la misma o menos cantidad de muestra que los métodos que sólo analizan un grupo y tienen una sensibilidad similar [32, 227].

5.2 LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Sesgo de recogida de muestras. En nuestro estudio encontramos dificultades para la recogida de muestras (placenta y cordón umbilical) en el bloque quirúrgico en el que se realizan las cesáreas. Este tipo de parto conlleva una mayor morbi-mortalidad, por lo que

al haber recogido menos casos en este tipo de parto, seguramente estemos infraestimando las consecuencias obstétricas del consumo de sustancias, que puede ser en sí mismo el responsable de la mayor necesidad de realizar una cesárea [7, 34].

- Elevado número de factores de confusión. Existe una clara dificultad para poder asegurar que los efectos encontrados son consecuencia directa del consumo de sustancias de abuso durante la gestación, ya que existen numerosos factores que pueden afectar al desarrollo normal de una gestación [103]. Con el análisis estadístico realizado se ha intentado controlar en la medida de lo posible la influencia de los diferentes factores de confusión.
- Policonsumo. El policonsumo de diferentes sustancias es casi la norma y por tanto, aunque se pudiese asegurar que un efecto determinado se debe a la exposición intraútero a sustancias de abuso, no se podrá asegurar con certeza cuál de las sustancias consumidas es la responsable, o si lo será la suma de los efectos específicos de cada sustancia. Todos los estudios publicados hasta la fecha, en esta área de conocimiento encuentran como principal limitación el elevado número de factores de confusión existentes en este problema y que hacen extremadamente difícil su interpretación.
- Análisis del alcohol. El análisis de consumo de alcohol durante la gestación solo pudo realizarse en el meconio del recién nacido. Por tanto, sólo podemos asegurar la exposición o no exposición a este tóxico en el tercer trimestre de gestación y final del segundo, pudiendo estar presente en algunos de los casos de los que se consideran como monoconsumo de otras sustancias. Este hecho seguramente dio lugar a un infradiagnóstico de la exposición a alcohol.
- Datos obtenidos de historias clínicas. Varios de los datos analizados en este estudio provienen de las historias clínicas realizadas por diferentes servicios y, por tanto, los datos obtenidos van a depender del adecuado registro de los diferentes eventos clínicos.
- Recursos limitados. Sólo se realizó el análisis de la placenta y el cordón umbilical en los casos en los que teníamos un resultado positivo en pelo y/o meconio o en los que teníamos una alta sospecha de consumo. Esto fue así porque se hizo necesario optimizar los recursos del laboratorio y dio lugar a que no hayamos podido realizar una comparación completa de las nuevas matrices con el pelo y el meconio.

FORTALEZAS DEL ESTUDIO

- Tamaño muestral significativo. Se trata de un estudio con un elevado número de muestras para poder realizar un diagnóstico aproximado de este problema en nuestra área poblacional.
- Datos objetivos. El diagnóstico de consumo de sustancias de abuso se realiza en base a datos objetivos, obtenidos mediante la realización de estudios biológicos de validez y fiabilidad contrastada, y por lo tanto, siempre hay una determinación analítica que

confirma el consumo. Gracias a esto se puede eliminar el sesgo inherente a las encuestas que basan sus resultados en datos subjetivos.

- Análisis de pelo. El uso del cabello materno como matriz diagnóstica nos ha permitido reflejar el consumo de sustancias a lo largo de toda la gestación. La mayor parte de los estudios realizados utilizan el meconio como matriz diagnóstica, de manera que solo se puede conocer el consumo del tercer trimestre y final del segundo.

5.3 DIAGNÓSTICO DEL CONSUMO DE SUSTANCIAS DE ABUSO DURANTE LA GESTACIÓN

En la práctica clínica habitual el diagnóstico de la exposición intraútero a sustancias de abuso se basa en la sospecha de consumo por parte del personal sanitario y/o en la confesión de esta práctica por parte de la madre. Como ya se ha mencionado en la introducción, la aceptación del consumo es poco habitual y supone un gran infradiagnóstico [23, 25, 26, 221].

En nuestra serie, siguiendo los protocolos habituales de trabajo, sólo se realizó determinación de tóxicos mediante análisis de orina, en 32 recién nacidos de los 867 incluidos en el estudio, mientras que, según nuestros resultados, 291 niños estuvieron expuestos a alguna sustancia de abuso durante la gestación. Estas cifras ponen de manifiesto que existe una gran infraestimación del problema. Utilizar varias matrices biológicas para el diagnóstico ha hecho posible una mejor aproximación a la magnitud real. Algunas autores ya han utilizado más de una matriz para el diagnóstico, como García-Serra [222] que en 2010 analizó cabello materno y meconio. Otras series en la literatura como la de García Algar [23] o la de Friguls [26], utilizan solo una matriz biológica, meconio o pelo de la madre respectivamente, por lo que es probable que las cifras reales de consumo en sus áreas sean aún mayores a las detectadas.

La utilización del meconio como matriz frente al análisis de orina aumenta claramente el diagnóstico, pero es importante tener en cuenta que obtener una muestra positiva en meconio va a depender del momento en el que se produce el consumo (solo refleja tercero y parte del segundo trimestre), de la frecuencia y de la cantidad de sustancia consumida, ya que es necesario que exista una exposición frecuente y crónica para obtener un resultado positivo en esta matriz [227, 247]. Los resultados de nuestro estudio apoyan esta afirmación, ya que el meconio solo fue positivo cuando se documentó un consumo frecuente mediante el análisis de pelo materno.

El análisis de pelo es una de las fortalezas de nuestro estudio. Siempre que la cantidad y la longitud del cabello recogido fue suficiente (n= 494) se determinó la exposición en cada uno de los tres trimestres del embarazo mediante el análisis segmentado de la muestra. La importancia de este análisis segmentado, aparte de poder dimensionar el problema, viene dada por las diferentes alteraciones que pueden surgir en el niño en función del momento en el que se produce la exposición intraútero [28, 224]. En nuestro estudio obtuvimos 129 positivos en el primer trimestre, 124 en el segundo y 107 en el tercero.

Algunos autores postulan la idoneidad del análisis de la posible exposición a sustancias de abuso en el primer trimestre de gestación como la mejor estrategia para poder intervenir en los casos positivos y evitar la exposición continuada durante el embarazo minimizando las consecuencias del consumo materno sobre el niño [104, 222]. En nuestro estudio, la evaluación del efecto de las diferentes drogas sobre el niño según el momento de consumo no pudo analizarse con toda la profundidad que requiere este hecho, debido a que el número de mujeres que sólo consumieron sustancias en un trimestre aislado fue reducido y no se podría afirmar nada con suficiente peso estadístico.

Disponer del análisis segmentado de cabello sí nos permitió valorar si el hecho de saber que estaban embarazadas influía en los hábitos de consumo. Se objetivó el cese o disminución de consumo de manera significativa en el caso del tabaco, el cannabis, la cocaína, la heroína y el alprazolam. No ocurrió esta disminución cuando existía un consumo conjunto de cocaína y alcohol. El hecho de estar embarazada no influyó cuando hablamos de consumo de metadona o de fármacos diferentes al alprazolam, hecho lógico ya que estos se utilizan prescritos por un médico para tratar una patología. En lo relativo al consumo de alcohol, las ventajas del análisis segmentado no pudieron aprovecharse en nuestra serie, ya que esta sustancia solo se pudo analizar en el meconio, que como ya se ha expuesto con anterioridad sólo refleja el consumo en el tercer trimestre y parte del segundo.

La búsqueda de matrices biológicas alternativas a las actuales para la detección del consumo de tóxicos durante la gestación es un tema de investigación en auge y supone un gran reto por la importancia que tendría encontrar la matriz ideal. Una de las líneas en las que se trabaja y que postulan varios grupos de investigación es encontrar una adecuada técnica de *screening* universal [23, 222]. El objetivo no es la criminalización de esta conducta, sino la detección precoz de la situación para, por un lado, realizar un mejor control de los niños expuestos y, por otro, llevar a cabo medidas de intervención sobre la mujer consumidora. Algunos autores aseguran que la realización de un *screening* universal a todas las mujeres gestantes es impracticable y no sería coste-efectivo [6]. A la luz de nuestros resultados, con 166 muestras positivas para drogas legales y 152 para drogas ilegales, quizá habría que meditar sobre esta afirmación y tratar de buscar una matriz y un método de análisis sencillo y con un coste asumible que permitiese su aplicación [222]. Mientras esto no sea posible, podrían utilizarse medidas intermedias. Una opción planteable a corto plazo, dadas las cifras de consumo observadas, podría ser un análisis aleatorio en algún momento de la gestación. Aunque a priori parezca una medida agresiva para la madre, hay que tener en cuenta que se está infringiendo un daño a otra persona a la que no se le pide permiso para poner en riesgo su salud [248].

En este estudio, al igual que lo descrito en la literatura, el pelo ha sido la matriz más sensible para el diagnóstico de consumo de sustancias de abuso durante la gestación [25, 26, 32, 235, 247]. Sin embargo, no es la matriz que se utiliza en el momento actual para este diagnóstico debido a requisitos legales que exigen una matriz en contacto directo con el feto y además es necesario pedir autorización a la madre para su recogida. Por lo tanto, en la

búsqueda de una muestra cuyo análisis se acepte como prueba del abuso de sustancias, se compararon los resultados en pelo con el meconio, la placenta y el cordón umbilical para valorar si placenta y cordón podrían ser una buena alternativa al meconio cuando éste no está disponible. Las tres muestras tuvieron una adecuada especificidad, por encima del 85%, sin embargo, la sensibilidad fue mayor en el meconio tanto para opioides como para cocaína, siendo hasta un 10% más sensible. Estos resultados coinciden con los descritos en la literatura [227, 247, 249]. Tratando de eliminar la influencia de la prevalencia sobre la validez de los análisis de las diferentes matrices se calculó la razón de verosimilitud de las tres muestras y se encontró que el meconio es la matriz con una mayor probabilidad de ser positiva cuando ha existido un consumo, con una razón de verosimilitud positiva superior a la de la placenta y el cordón umbilical, tanto para opioides como para cocaína. En nuestro estudio los resultados en meconio y placenta coincidieron en un 78% para los opioides y en un 53% para la cocaína. Comparando meconio y cordón, coincidieron en un 81% para los opioides y en un 46% para la cocaína.

Es importante destacar que el meconio, la placenta y el cordón umbilical pueden reflejar la exposición intraútero a sustancias de abuso, pero también resultan positivos cuando se utilizan determinadas sustancias, como los opioides, durante el proceso del parto. En este estudio se detectaron 10 casos con resultado positivo para morfina y sus metabolitos en las tres matrices, secundarios a la administración de este fármaco durante el parto. El análisis de pelo permitió excluir en estos casos el uso de opioides durante la gestación. Destacar que si se usan opioides en el neonato, antes de la eliminación del meconio, su análisis podrá tener un resultado positivo, sin embargo al no haberse utilizado durante la gestación y/o parto, placenta y cordón umbilical serán negativos, de manera que el análisis de varias matrices puede llegar a esclarecer si la exposición a opioides tiene lugar durante la gestación y/o parto o ya con posterioridad al mismo, sólo en el neonato.

5.4 EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia del consumo de sustancias de abuso durante la gestación está continuamente infraestimada. Los datos que se manejan se obtienen generalmente de encuestas realizadas a mujeres en edad fértil, como los publicados por el OEDA, obtenidos a través de la encuesta EDADES que se realiza periódicamente en España. En Galicia, en los años 2015 y 2016, el Sistema de Información sobre Conductas de Risco (SICRI) realizó una encuesta que entrevistaba a 6.000 mujeres que habían dado a luz en nuestra Comunidad [22], pero en general hay pocos datos sobre el consumo real en las mujeres ya embarazadas. En los últimos años se han hecho algunos estudios tratando de estimar la prevalencia de esta conducta a través del análisis de meconio del recién nacido y/o cabello materno [23, 222] y siempre se confirma el infradiagnóstico que obtenemos mediante la entrevista clínica, ya que las gestantes pocas veces reconocen el consumo de sustancias de abuso en este momento de su vida.

Debemos asumir que las madres pueden tener miedo a reconocer esta conducta por temor a las repercusiones legales y/o sociales que ésta pueda tener [26, 32, 128, 221]. A ello se suma la falta de concienciación sobre la influencia negativa que sustancias como el alcohol y el tabaco, tan aceptadas en nuestra sociedad, pueden tener sobre el desarrollo del feto [32]. El hecho, ya comentado en la introducción, de que estas sustancias y otras como la cocaína y el cannabis no produzcan un síndrome de abstinencia fácilmente reconocible, hace que las mujeres tiendan a ocultar el problema incluso en los casos en los que se les pregunta directamente porque aparece alguna alteración en el recién nacido. Sin embargo, que no se cuente no solo no hace que el problema desaparezca, sino que además dificulta su abordaje. Todos los profesionales implicados en la atención perinatal debemos concienciarnos de que se trata de un problema real y presente en nuestra sociedad. En nuestro estudio encontramos que de 867 diadas analizadas, 291 tuvieron un resultado positivo a diferentes sustancias de abuso.

ESTIMACIÓN DE LA PREVALENCIA DEL CONSUMO EN NUESTRO MEDIO

Para tratar de acercarnos a cuáles pueden ser las cifras reales de prevalencia de consumo en nuestra área de estudio se analizaron los datos de las muestras recogidas en 2012 (n=447) y obtuvimos un porcentaje global de consumo del 30,42%; 16,77% de positivos para drogas de curso legal, tabaco y/o alcohol (11,40% tabaco y 6,26% alcohol), 13,42% para drogas ilegales (5,14% cannabis, 5,59% cocaína, 2% anfetaminas, 2,46% opioides), y un 10,29% para fármacos, fuesen o no recetados por un facultativo. Lo más habitual es que el consumo sea de dos o más sustancias a la vez (36% de las mujeres consumidoras). Debemos recordar que el alcohol solo pudo analizarse en el meconio, que solo refleja el consumo de tercer y parte del segundo trimestre de gestación, por lo que el porcentaje de consumo de esta sustancia podría estar subestimada.

DIMENSIÓN DEL PROBLEMA

Para tratar de dimensionar el problema utilizamos los datos relativos a toda la muestra. El hecho de que estamos ante un problema infradiagnosticado es conocido y aceptado por todos los profesionales. Los porcentajes de consumo obtenidos mediante la cumplimentación de la encuesta fueron del 15% para el tabaco, 10,7% para el alcohol, 2,2% para el cannabis, 0,8% para la cocaína, 0,2% para heroína y 1% para metadona, mientras que, los resultados analíticos fueron, respectivamente, del 13,61%, 8,4%, 6,4%, 8,3% y 3,8% (heroína y metadona). Se encontró por tanto una positividad del 19,14% para drogas de curso legal, del 16,83% para drogas ilegales y un 9,8% para fármacos.

En nuestro estudio se compararon los datos obtenidos mediante el cuestionario estructurado con los análisis biológicos y se encontró una mala concordancia entre el testimonio de consumo de las madres de opioides, cocaína, cannabis y alcohol, y el consumo real (índice Kappa < 0,4). Sólo se obtuvo una concordancia buena en el caso del tabaco (índice Kappa, 0,66) en el que las mujeres no parecen tener problema a la hora de reconocer su

consumo. Llamen la atención los resultados obtenidos para el alcohol, ya que, hay un mayor porcentaje de confesión de consumo que muestras positivas. Esto seguramente tenga su explicación en que sólo se pudo analizar esta sustancia en el meconio del neonato y, por tanto, se perdieron consumos del primer trimestre y parte del segundo. Es de esperar que si se hubiese podido analizar el alcohol en el cabello materno el grado de concordancia sería similar al del tabaco dada la aceptación social de la que goza. Estos datos corroboran la infraestimación del problema. Las diferentes series publicadas en la literatura y que se expondrán a continuación, llegan a resultados similares que corroboran que la entrevista materna no es un buen método para el diagnóstico de este problema.

Según nuestros datos el porcentaje de consumo de drogas ilegales es superior al que reflejan otras series en la literatura. En EEUU, datos de la encuesta NIDA de 2013 [16] reportan un 5,4% de consumo para estas sustancias. Nuestro porcentaje, 16,83%, es incluso superior al referido por las mujeres estadounidenses no embarazadas, que es un 11,4%. Sin embargo, los porcentajes de consumo de alcohol y tabaco son ligeramente inferiores, 9,4% para el alcohol y 15,4% para el tabaco en EEUU, frente al 8,4% y el 13,61% respectivamente, de nuestra serie. Seguramente, la menor percepción del riesgo que conlleva el consumo de las sustancias de curso legal hace que las mujeres tengan menos reparo a la hora de aceptarlo de modo que el porcentaje obtenido por encuesta es más concordante con los resultados de los análisis biológicos frente a lo que ocurre con las drogas ilegales.

En Europa no existen datos oficiales del EMCDDA sobre la prevalencia de consumo entre mujeres gestantes y los datos de los que disponemos se obtienen de estudios realizados en diferentes países. En el Reino Unido, en 1999, Sherwood [18] realizó análisis de orina aleatorios a 807 embarazadas y encontró un porcentaje de consumo de drogas ilegales similar al hallado en nuestra serie (16% frente a 16,83%).

En España, la encuesta EDADES tampoco menciona el colectivo de gestantes, por lo que sólo se pueden comparar los datos con los referidos en dicha encuesta por las mujeres en edad fértil, estén o no embarazadas. En la Tabla 129 se presenta una comparativa de los porcentajes de consumo de las diferentes sustancias referidos por la encuesta EDADES del 2013 [20] con los obtenidos en nuestro estudio. (Se utilizan datos de 2013 por ser el ecuador de la recogida de muestras de nuestro estudio y se presentan agrupados según los rangos de edad contemplados por EDADES).

Tabla 129. Comparativa entre el consumo referido por las mujeres en edad fértil según la encuesta EDADES de 2013 [20], y los resultados de nuestro estudio (análisis de muestra biológica y encuesta)

	15-24 años (%)			25-34 años (%)			35-44 años (%)		
	EDADES	NUESTRO ESTUDIO		EDADES	NUESTRO ESTUDIO		EDADES	NUESTRO ESTUDIO	
		Encuesta	Análisis		Encuesta	Análisis		Encuesta	Análisis
Tabaco	25,6	31,8	49	30,3	15,7	20,9	28,9	8,4	10,7
Alcohol	79,4	5,9	15,7	75,9	5,5	8	73,5	6,1	11,7
Cannabis	14,5	5,9	15,7	7,3	3,1	11,4	3,9	0,5	5,1
Cocaína	2,2	2	29,4	1,3	0,9	10,8	1,3	1,4	10,3
Anfetaminas	1,2	0	2	0,7	0	3,1	0,2	0	3,3
Opioides	PR	2	5,9	PR	1,2	5,5	PR	2,8	5,6

Como refleja esta tabla, en nuestra serie hay más resultados biológicos positivos que confesión de consumo por parte de las mujeres participantes para todas las sustancias contempladas. Si los comparamos con los datos obtenidos por el OEDA en lo relativo a drogas ilegales, siempre es mayor el porcentaje de resultados analíticos que el de testimonio de consumo; sin embargo, cuando hablamos de drogas de curso legal, tabaco y alcohol, el porcentaje de aceptación de consumo es incluso superior al obtenido mediante el análisis de las diferentes matrices. Hay que recordar que la encuesta EDADES habla de mujeres en edad fértil, no de mujeres embarazadas, y que el elevado porcentaje de testimonio de consumo de alcohol está en consonancia con el del resto de la sociedad.

En la encuesta realizada en nuestra Comunidad Autónoma, mencionada anteriormente, se obtuvo un porcentaje del 11,9% para el consumo de tabaco, del 0,7% para el cannabis y el 2,7% de las mujeres dijo haber ingerido algún tipo de bebida alcohólica [22]. Estas cifras son inferiores a las encontradas en nuestros análisis, 13,61%, 6,4% y 8,4% respectivamente.

En España, como ya se ha comentado en la introducción, además de los datos del OEDA, disponemos de datos objetivos obtenidos por estudios realizados en diferentes áreas de nuestra geografía. En Barcelona, en el Hospital del Mar, entre los años 2002 y 2004, García Algar *et al.* [23] en su estudio perteneciente al "Proyecto Meconio", uno de los de mayor envergadura realizado en nuestro país hasta la fecha, analizaron 1.209 diadas madre/recién nacido y encontraron una positividad para drogas de abuso ilegales de un 10,9% (heroína 4,7%, cocaína 2,6% y cannabis 5,3%). Por cuestionario habían declarado su consumo para las mismas drogas el 0,3, 1,2 y el 1,5% de las gestantes. El porcentaje global de consumo de drogas ilegales es inferior al obtenido en nuestra serie (16,83%), diferencias que probablemente se deben a la matriz biológica utilizada para hacer la determinación. En el estudio de García Algar se utilizó meconio que sólo refleja los consumos del tercer trimestre y parte del segundo [32, 226, 227, 246] y en el nuestro utilizamos, además del meconio, cabello materno que nos permitió analizar el consumo durante toda la gestación y quizás sea ese el

motivo de nuestro mayor porcentaje. Al analizar sustancias por separado encontramos en la serie de García Algar una mayor positividad para heroína y menor para la cocaína (2,46% para opioides y 8,3% para cocaína en nuestra serie). Este hecho está seguramente en relación con la evolución del consumo de drogas en la población general en los últimos años, con una importante disminución del consumo de heroína a expensas de otras sustancias.

Dentro del mismo "Proyecto Meconio" determinaron la presencia de FAAEs en 353 meconios con el fin de valorar el consumo de alcohol y encontraron una positividad para los mismos del 45% [250], mientras que por encuesta solo habían declarado su consumo el 15%. En el mismo hospital, tratando de validar un nuevo método analítico, Manich [251] encontró en 2011 diez casos positivos a alcohol (16,12%) entre 62 madres que referían no haber consumido alcohol durante la gestación. Estos porcentajes son muy superiores al encontrado en nuestra serie (8,4%). Parte de esta diferencia podría explicarse por los métodos utilizados, ya que en nuestro estudio determinamos la presencia de EtG como marcador de consumo de alcohol y no analizamos FAAEs [252].

En Ibiza, en el Hospital de Can Misses, en 2010, Friguls *et al.* [26] analizaron 107 diadas meconio y cabello materno (3 cm que corresponden al último trimestre de gestación). Obtuvieron una positividad a drogas de abuso ilegales de un 15,9% (cannabis 10,3%, cocaína 6,4%, MDMA 0,9%), mientras que por cuestionario sólo habían declarado consumo el 1,9% de las gestantes. Los porcentajes de esta zona son similares a los nuestros a pesar de analizar sólo el pelo que correspondería al tercer trimestre de gestación; es de esperar que si analizaran el cabello para toda la gestación su porcentaje de consumo sería superior al nuestro. Los propios autores de este estudio relacionan este importante consumo con que Ibiza es una zona habitual de ocio nocturno donde el consumo de drogas en la población general es más habitual que en otras áreas geográficas y, por tanto, también lo será entre el colectivo de embarazadas.

En Santa Cruz de Tenerife, en el Hospital La Candelaria, en 2007, Joya *et al.* [25] analizaron 347 muestras de cabello materno (3 cm que corresponden al último trimestre de gestación) y obtuvieron un 2,6% de consumo de cocaína. Esta cifra es inferior a la nuestra con un 8,3%.

PERFIL DE LA MUJER CONSUMIDORA

El perfil general de la mujer consumidora de sustancias de nuestra muestra es el de una mujer menor de 28 años, soltera, sin estudios universitarios y que, o bien está en el paro o no tiene un trabajo remunerado. En la mayoría de las series publicadas se asocia el consumo con un nivel de estudios inferior y con una clase socio-económica baja [61, 253]. (810) García-Algar [23], en Barcelona, en el "Proyecto Meconio", sostiene que la elevada prevalencia de consumo que encontraron en su estudio probablemente se debiese a las características de la población que incluían, formada por una clase socioeconómica baja, si bien no encontraron relación con la clase laboral. Friguls [26], en Ibiza, no encuentra diferencias socioeconómicas, de edad o de nivel de estudios entre la gestante consumidora y la población general. Tampoco

Joya [25] refiere asociación entre el consumo de cocaína y el nivel socioeconómico en las Islas Canarias, aunque sí objetiva más consumo entre las mujeres con trabajos no cualificados. Analizando los datos socioeconómicos, en nuestro estudio se observa que por cada año cumplido el riesgo de consumir sustancias de abuso ilegales, estando embarazada se reduce un 4,7%. Valorando cada sustancia por separado se encontraron algunas diferencias notables. En la consumidora de tabaco, la edad no ejerce un papel "protector" para este hábito y la consumidora de alcohol es más habitual en el grupo mayor de 28 años y con relaciones más estables, quizá porque el alcohol es la droga más aceptada socialmente.

En las últimas décadas se ha producido un cambio muy significativo en el perfil de la mujer consumidora. Esto dificulta el reconocimiento de la mujer con este problema siendo raro ver en la actualidad los estigmas asociados al consumo de heroína que facilitaban el diagnóstico. El consumo de opiáceos ha disminuido muy significativamente en los países desarrollados y los casos que hay suelen estar identificados. Seguramente éstos son los que mayor protección tienen, ya que todo el mundo reconoce el problema y trata de minimizar los daños sobre el feto, bien sea con programas de desintoxicación, con disminución de las dosis de consumo, con mayor atención a esa mujer embarazada, etc.

5.5 EFECTOS DEL CONSUMO/ EXPOSICIÓN A SUSTANCIAS DE ABUSO DURANTE LA GESTACIÓN

La repercusión del consumo de sustancias durante la gestación se debe evaluar en dos vertientes, la mujer y el niño en sus diferentes etapas de desarrollo.

5.5.1 Efectos del consumo sobre la mujer

La mujer consumidora de sustancias de abuso tendrá problemas de diferente índole tanto durante su embarazo como antes y después de que éste finalice [27-29].

HISTORIA OBSTÉTRICA

El primer evento analizado en nuestro estudio es la historia obstétrica de las mujeres consumidoras de sustancias. Se trata de mujeres con un número más elevado de gestaciones y un mayor número de **abortos**, tanto espontáneos como voluntarios, siendo estos últimos más frecuentes en el colectivo de consumidoras [23, 25, 26]. Falcon *et al.* [33], en Murcia entre los años 2007 y 2009, analizando el suero y el cabello de las mujeres que solicitaban un IVE, constataron un 30% de casos positivos a drogas de abuso (20,4% cannabis, 14,1% cocaína y 4,2% opiáceos; un 5,6% eran policonsumidoras). En nuestra serie, entre las mujeres que se sometieron a una IVE se encontró una positividad del 76,7% a sustancias de abuso. Esta diferencia con la serie de Falcon seguramente se deba al hecho de que en nuestro análisis se incluyeron drogas de curso legal, siendo el porcentaje mayoritario el de la positividad a tabaco con un 31,7%, seguido de cocaína, fármacos, alcohol, cannabis, opioides y anfetaminas con un 28,3, 23,3, 16,7, 16,7, 18,3 y 5% respectivamente. También fue mayor el número de

abortos espontáneos entre las mujeres consumidoras de sustancias, muchos de ellos seguramente por el propio efecto de las diferentes sustancias que impiden el curso normal de una gestación [7, 34].

El elevado porcentaje de **IVE** entre este colectivo probablemente sea el reflejo de una sociedad en la que los adolescentes (hombres y mujeres) se ven expuestos desde muy jóvenes a conductas de riesgo como el consumo de drogas. Si sumamos una menor conciencia de las actividades de riesgo a esta edad con el propio efecto desinhibidor de las sustancias consumidas, tener un embarazo no deseado es una de las consecuencias que, en muchas ocasiones, termina en una interrupción voluntaria de la gestación, que no está exenta de complicaciones.

En cuanto a otras variables obstétricas, entre este colectivo es mayor el número de **cesáreas**. Generalmente son necesarias debido a una mayor morbilidad perinatal (desprendimiento de placenta, rotura prematura de membranas, partos prematuros...), con el consecuente aumento de complicaciones tanto para la mujer como para el neonato [7, 34, 61]. A este respecto, en nuestro estudio no se pudo valorar adecuadamente la diferencia en el tipo de parto debido al sesgo de recogida de muestras en el bloque obstétrico ya comentado. A pesar de ello, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el consumo de cocaína, opioides, tabaco y fármacos asociados a otras sustancias, con una mayor necesidad de realizar una cesárea para finalizar la gestación.

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Otro de los problemas al que se enfrentan las mujeres consumidoras de sustancias de abuso es el de la patología infecto-contagiosa [35, 36, 60, 195]. En los últimos años ha disminuido la tasa de infección por **VIH, VHB y VHC** [12], debido a una disminución de la vía parenteral como forma de consumo. Las infecciones de transmisión vertical son un problema sanitario importante, tanto para la madre, que sufrirá los efectos de la enfermedad, como para el niño por el riesgo de transmisión durante la gestación y/o el parto [60], siendo necesario someterlos a diferentes pruebas ya al nacimiento para esclarecer esta situación [61]. En algunos casos, como el VIH, deben recibir medicación como profilaxis hasta asegurar que no han adquirido la enfermedad. Igualmente, los hijos de madres con VIH se ven privados de la lactancia materna y por tanto de los beneficios que ésta tiene para su desarrollo. En nuestro estudio el número de mujeres con estas infecciones fue muy bajo (4 VIH, 3 VHB y 8 VHC), siendo la hepatitis C la enfermedad infecciosa más frecuente, igual que en otras series de la literatura [38, 6], observando igualmente el claro descenso de la vía parenteral y con ello la disminución de patologías asociadas a ella.

COMPLICACIONES DE LA GESTACIÓN

Se analizaron diferentes complicaciones que pueden surgir durante la gestación. En este sentido cabe destacar la asociación encontrada entre el monoconsumo de alcohol y la presencia de **metrorragias** que se objetivó en el 16% de este grupo y que no se asoció con significación estadística a ningún otro consumo. La metrorragia es una causa de elevada frecuentación sanitaria por lo que un sangrado durante la gestación puede significar. En nuestro caso, siete mujeres consumidoras de alcohol tuvieron una metrorragia durante la gestación, y de ellas, seis terminaron en un aborto espontáneo. Los diferentes estudios consultados no especifican esta asociación en concreto, metrorragia-consumo de alcohol, pero sí el mayor número de abortos [170]. Éste efecto se puede explicar probablemente por los efectos directos que produce el alcohol sobre la placenta (hipoxia y alteraciones del flujo placentario) [6].

En lo relativo a la **HTA**, paradójicamente, se objetivaron más casos de HTA en el grupo de controles en nuestra serie y, por tanto, no podemos asociar esta complicación con el consumo de ninguna sustancia en particular como sí se refleja en la literatura [32].

Tratando de minimizar todo lo posible los factores de confusión para discernir el papel de las diferentes sustancias sobre el hecho de tener una **gestación complicada** se realizó un **análisis multivariante** en el que el consumo de sustancias en general no alcanzó significación estadística como responsable de las complicaciones que presentaron las mujeres de nuestra muestra. Destacar aquí que no se pudieron plantear modelos para cada sustancia en particular porque el tamaño muestral para el monoconsumo de sustancias fue pequeño y, por tanto, no podríamos asegurar ni descartar si tienen algún papel específico. También se confirmó en nuestra serie que la edad es un factor de riesgo independiente del consumo para tener complicaciones durante la gestación, de manera que por cada año cumplido el riesgo de tener una gestación complicada aumenta un 3,5%. Las madres con más de 38 años tuvieron 2,5 veces más riesgo de complicaciones que las madres entre 29 y 38 años. Las mujeres consumidoras de nuestro estudio tuvieron, en general, una media de edad inferior a las no consumidoras, por tanto la edad en su caso fue un factor protector, disminuyendo la posibilidad de desarrollar algunas complicaciones asociadas a la edad.

5.5.2 Efectos de la exposición intraútero a sustancias de abuso sobre el periodo perinatal

El aumento de la morbi-mortalidad perinatal asociado al consumo de sustancias de abuso durante la gestación, está ampliamente descrito en la literatura [7, 32, 34], si bien no están claramente definidas las causas de cada efecto descrito debido al elevado número de factores de confusión existentes.

BIENESTAR FETAL

El bienestar fetal, evaluado mediante la monitorización oxícardiográfica, fue uno de los parámetros utilizados para tratar de valorar si las diferentes sustancias consumidas por la madre tenían algún efecto sobre él. El grupo expuesto a sustancias tuvo más alteraciones, de manera significativa, que el grupo de controles (17,47% frente a 10,78%). Analizando sustancias en particular se mostraron significativos el tabaco y la cocaína consumidos en mono y/o policonsumo, con un mayor número de alteraciones del registro oxícardiográfico, 20,8 y 19,44% respectivamente.

BIENESTAR NEONATAL

Para la valoración de la repercusión del consumo sobre el bienestar del neonato se recogieron datos acerca de la necesidad de reanimación, la puntuación en el Test de Apgar y los resultados del análisis del pH umbilical. El consumo de cocaína y anfetaminas se relacionó con una mayor necesidad de reanimación neonatal avanzada y una menor puntuación en el Test de Apgar al minuto de vida. En los valores de pH no se encontraron diferencias, probablemente porque no hubo un consumo significativo en los días previos al parto o porque fue una depresión más aguda, no mantenida en el tiempo y por tanto no llegó a tener repercusión en el equilibrio ácido-base. En nuestra serie no se encontró una mayor necesidad de RCP en el grupo de expuestos a opioides, como sí se describe en la literatura, en la que se relaciona la exposición a opioides con una mayor incidencia de depresión neonatal y, por tanto, mayor necesidad de reanimación [53, 54]. Una explicación de estas diferencias puede ser que, en general, este consumo suele ser conocido y estas gestantes ponen en alerta a todos los profesionales sanitarios implicados en su atención, quienes tratan de minimizar todo lo posible la afectación perinatal de estos niños.

El grupo de Friguls [26], en su estudio realizado en Ibiza, no encontró diferencias significativas en el equilibrio ácido-base, ni en el APGAR al minuto y a los cinco minutos, entre el grupo de neonatos expuestos intraútero a sustancias de abuso y el grupo de no expuestos. En la revisión retrospectiva que realizó Martín Mardomingo en Asturias [38], con datos recogidos entre 1992-2002, el 9% de los expuestos precisaron alguna maniobra de reanimación. Y en la revisión de Ortigosa [61], en Barcelona, entre 2002-2008, el 7,7% precisaron reanimación, y tuvieron un test de APGAR inferior a 7 al minuto en el 4,6% de los casos, y a los 5 minutos, en el 1,3%, en los expuestos a cocaína.

SUFRIMIENTO PERINATAL

Analizando en conjunto todos los datos que indican sufrimiento perinatal, es decir, aquéllos en los que existe alguna alteración en el normal desarrollo del parto (monitorización fetal, Test de Apgar y necesidad de RCP avanzada), se encontró una mayor alteración en el grupo de casos, tanto en policonsumo como en monoconsumo. Valorando cada sustancia por

separado se obtuvo mayor alteración del bienestar fetal en el caso del tabaco, el cannabis, la cocaína y las anfetaminas, que influyeron negativamente en el normal desarrollo del parto. Hay que poner atención en este punto, ya que las sustancias responsables de esta mayor alteración del bienestar son algunas de las drogas con una mayor prevalencia de consumo y sobre todo darse cuenta de que el tabaco no sólo hace que los niños nazcan con un peso y/o longitud inferior al que correspondería a su edad gestacional, sino que también tiene repercusión en el bienestar fetal y neonatal, siendo uno de los principales implicados en las alteraciones detectadas. Otra de las consecuencias de las alteraciones en la monitorización fetal es que pueden implicar una mayor necesidad de finalizar un parto de manera apresurada, aumentando la realización de cesáreas y partos instrumentados con la morbilidad que estas prácticas lleva asociada.

Se plantearon diferentes **modelos de regresión logística** para minimizar los factores de confusión y se encontró que los hijos de madres consumidoras de sustancias en general tenían 1,72 veces más riesgo de tener una alteración del bienestar fetal en el **registro oxicardiográfico** que los hijos de madres no consumidoras. También resultó que el colectivo de mujeres que habían consumido alguna sustancia de abuso y que además recibieron algún tipo de medicación durante el parto tenían 2,54 veces más riesgo de que su recién nacido presentase algún grado de **depresión neonatal**.

Valorando todo el proceso del parto, un hallazgo obtenido en la realización de todos los análisis de este estudio y que debe hacernos reflexionar sobre los procedimientos que se utilizan, es que se encontró una mayor alteración del bienestar fetal y de depresión neonatal entre las gestantes que recibieron anestesia durante el proceso de parto (fundamentalmente epidural), aumentando en 2,84 y 3,68 veces respectivamente el riesgo de tener alguna alteración. A este respecto se plantea la duda de si esto es secundario a problemas relacionados directamente con la medicación usada o si, por el contrario, al existir una alteración del bienestar fetal secundaria al consumo de sustancias hay que acelerar el proceso de finalización del parto y por eso se obtiene un riesgo mayor, asociado al hecho de recibir anestesia. Dados estos hallazgos sería de utilidad la realización de un estudio concreto que confirmase estos hallazgos y si fuese necesario valorar un cambio en los protocolos utilizados para tratar de corregir esta situación o, al menos, poder dar toda la información a la madre antes de decidir si desea recibir anestesia o no.

En los últimos tiempos comienzan a aparecer trabajos a este respecto que presentan conclusiones similares a las encontradas en esta serie. Herrera *et al.* [254] publican en 2015 una revisión retrospectiva en la que seleccionaron 551 neonatos en los que sus madres habían recibido anestesia epidural y 1848 que no la habían recibido, y encontraron menores puntuaciones en el test de APGAR al minuto y a los 5 minutos, mayor necesidad de reanimación y mayor porcentaje de ingresos al nacer, en el grupo de epidural. Creemos necesario realizar más estudios en este campo para aclarar este hecho antes de causar una alarma innecesaria.

5.5.3 Efectos de la exposición intraútero a sustancias de abuso sobre el periodo neonatal

PREMATURIDAD

La tasa global de prematuridad en Galicia se encuentra en torno al 10% de nacimientos [11]. En nuestro hospital se sitúa alrededor del 8% y en nuestra serie encontramos un porcentaje global de prematuridad del 5,4%, cifra inferior a las anteriores. Este hecho se explica seguramente por el sesgo de recogida de muestras.

En los grupos de consumo fue donde se situaron los partos con menor edad gestacional, con un 6,1% de partos prematuros en el grupo de casos, frente al 4,9% encontrado entre los controles. En la literatura, el grupo de consumo con mayor riesgo para tener un parto prematuro es el de consumo de opioides, aumentando de manera significativa el riesgo si se asocia consumo de cocaína [49-52]. De acuerdo con la literatura, el mayor porcentaje de prematuridad de nuestra serie se encontró en el grupo de consumo de opioides con un 24,2%, porcentaje muy superior al de los controles. En el grupo de fármacos fue de un 17%, fundamentalmente cuando el consumo fue asociado a opiáceos y en el grupo de cocaína fue de un 9,7%, porcentaje que dobla al de los controles. Piññuri [30], en Chile, publica en 2015 una revisión retrospectiva en la que compara 61 casos de exposición prenatal a drogas con 74 controles, y encuentra más de un 30% de partos prematuros entre los expuestos frente al 8% de los no expuestos. Algunas series de nuestro país, como la de Friguls, no encuentran mayor índice de prematuridad entre las mujeres expuestas [26].

La prematuridad lleva asociada una gran morbilidad, no solo en el periodo neonatal en el que serán recién nacidos que necesiten una mayor atención que el neonato a término, sino que son niños que a lo largo de toda su infancia necesitarán programas de control específico y a medida que presenten problemas asociados a esta condición, mayor número de consultas especializadas y de terapias encaminadas a minimizar los efectos negativos secundarios al nacimiento antes de tiempo.

SOMATOMETRÍA AL NACIMIENTO

Los datos somatométricos al nacimiento son objeto de múltiples estudios y siempre se ha relacionado el consumo de sustancias durante la gestación con ser pequeño para edad gestacional, con un peso y/o longitud y/o perímetro craneal por debajo del percentil 3, ajustados por edad y sexo [8, 30]. La relación mejor establecida es la del tabaco y el bajo peso al nacer [6, 30, 49, 149], pero también el alcohol, la cocaína y los opioides se han asociado con este problema en diferentes publicaciones [6, 8, 23, 26, 28, 30, 49, 56, 59, 61]. A diferencia de estas sustancias, diferentes estudios no encuentran asociación entre ser pequeño para edad gestacional y el monoconsumo de cannabis [6, 30].

En nuestra serie, comparada la media de peso del grupo de casos con la de los controles, no se encontraron diferencias significativas, siendo ligeramente inferior en el grupo de expuestos. Sin embargo, al analizar cada sustancia individualmente, objetivamos medias entre 100 y 200 g inferiores en los hijos de madres consumidoras de tabaco, cannabis, cocaína, opioides y fármacos. En este punto aparece un dato llamativo: los neonatos expuestos intraútero a alcohol y los expuestos solo a cocaína tuvieron una media de peso superior a la de los controles. Esto contradice a la mayoría de las series publicadas que hablan de recién nacidos con bajo peso cuando han estado expuestos a estas sustancias [6, 26, 30, 49, 56, 59]. Nuevamente una explicación para esta observación podría ser el sesgo de recogida de muestras en las cesáreas que son un tipo de parto frecuente cuando tenemos fetos con retraso de crecimiento intrauterino en los que existen datos de alteración en el bienestar fetal.

En lo relativo a la longitud al nacimiento encontramos medio centímetro de diferencia entre la media de los controles y el grupo de policonsumo de sustancias. Valorando cada sustancia, encontramos diferencias significativas, que van desde 0,5 a casi 2 cm tras la exposición a tabaco, cocaína y opioides. De nuevo, en el grupo del alcohol y la cocaína si la contemplamos en monoconsumo encontramos una media superior.

Valorando el perímetro craneal, las diferencias se hacen significativas si comparamos los controles con el grupo de policonsumo, con 0,4 cm de diferencia y con los expuestos a tabaco, cocaína, opioides y fármacos, desde 0,5 hasta 1,5 cm de perímetro. Sigue existiendo discrepancia con la literatura en el caso del alcohol y la cocaína estudiada en monoconsumo [32, 53, 54, 59, 167, 175, 179].

Nuestros datos son similares a los encontrados por otros autores en nuestro país con una población similar a la nuestra. García-Algar, en Barcelona [23], concluye que la exposición prenatal a sustancias de abuso se relaciona con unos datos somatométricos de peso, longitud y/o PC menores al nacimiento. Joya, en Canarias [25], encontró menores medidas somatométricas entre los niños expuestos a cocaína, sin alcanzar significación al compararlos con los no expuestos. En el estudio de Friguls, en Ibiza [26], sólo encontraron relación entre la exposición prenatal y tener una menor longitud al nacimiento; el peso y el PC fueron similares al del grupo de no expuestos. Sí encontraron un PC menor en los niños expuestos a cocaína. En la revisión de Piñururi [30] el 37% de los neonatos expuestos fueron pequeños para su edad gestacional frente a menos del 5% de los controles, encontrando diferencias significativas tanto en peso como en longitud; y el 30% de los expuestos tuvieron microcefalia frente al 14,5% de los controles.

Se estudió la posible influencia de la cantidad de sustancia consumida sobre los distintos parámetros somatométricos y se obtuvieron resultados significativos para el tabaco, la metadona, la cocaína y el cannabis. La asociación más consistente fue la del tabaco con los datos somatométricos, de manera que a mayor cantidad consumida, en cualquier momento de la gestación, menor peso al nacimiento tenían los niños. La longitud solo tuvo significación al comparar el consumo en el tercer trimestre y no afectó al PC.

En el caso del alcohol hay que tener en cuenta a la hora de valorar estos resultados el sesgo de diagnóstico en primer y segundo trimestre. Los resultados podrían ser diferentes si se hubiese podido analizar el alcohol en cabello materno, lo que habría permitido valorar la exposición a lo largo de toda la gestación.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS

En nuestra muestra no se registró un porcentaje importante de malformaciones congénitas. Encontramos algunas alteraciones menores (anomalías de extremidades, disrafismo, alteraciones del área genito-urinaria, cardiopatía congénita no severa y displasia de pabellones auriculares) en el grupo de casos, sin llegar a la significación estadística al compararlo con el grupo de controles y no se registró ninguna malformación mayor en ninguno de los grupos analizados. Diferentes publicaciones han asociado la aparición de malformaciones congénitas con la exposición prenatal a sustancias de abuso [6, 46, 55]. La más contrastada es la asociación entre el alcohol y el SAF [6], no estando bien contrastadas otras asociaciones como la del tabaco con la fisura palatina [47, 48], o la cocaína con malformaciones cardiovasculares, urogenitales, intestinales, del SNC o defectos de extremidades, que están siendo cuestionadas en la bibliografía [23, 26, 29, 61]. Las series de García Algar y de Friguls tampoco encuentran asociación entre la exposición y la aparición de malformaciones [23, 26].

INGRESO EN PERIODO NEONATAL

Partiendo de la premisa de que los neonatos expuestos intraútero a sustancias de abuso tienen mayor morbilidad que los no expuestos se valoró la necesidad de ingreso en el periodo neonatal y los motivos por los que fue necesaria la hospitalización, tanto patologías graves con riesgo de compromiso vital, como patologías menos graves, relacionadas con la maladaptación a la vida extrauterina. Estos últimos ingresos pueden parecer poco relevantes para el recién nacido, ya que se resuelven en pocas horas o días en la gran mayoría de las ocasiones. Sin embargo, esto dista mucho de ser cierto. Las primeras horas de vida de un neonato son muy importantes, entre otras cosas, para un correcto establecimiento de la lactancia materna y para el inicio de un vínculo adecuado entre la madre y su recién nacido.

En nuestra serie ingresaron el 24,4% de los hijos de madres consumidoras de sustancias frente al 12,4% de los hijos de madres no consumidoras. Se encontraron diferencias significativas en el grupo de ingresos por patologías como la causa infecciosa, deshidratación, patología materna y/o riesgo social, siendo mayor el porcentaje de ingresos en los grupos de casos (5,7%), policonsumo (6,6%), consumo de tabaco (9,5%), opioides (9%) y fármacos (4,7%), que en el de controles (1,9%). No se registró ningún ingreso por patología con compromiso vital y no encontramos diferencias entre los grupos al valorar problemas respiratorios no graves, atragantamientos, hipoglucemias, poliglobulia, ictericia y/o arritmias sin compromiso vital. Probablemente la menor recogida de muestras en las cesáreas sea la

causa de no encontrar estas diferencias ya que, patologías como la taquipnea transitoria del recién nacido es más frecuente en este tipo de parto.

Debemos hacer una mención especial al grupo de mujeres fumadoras, tanto por ser la sustancia más consumida, como por tener unos datos muy significativos de ingreso en periodo neonatal de los recién nacidos expuestos. Estos niños tuvieron un mayor número de ingresos por patología no grave que los no expuestos, tanto cuando analizamos el tabaco en total (9,5%) como en monoconsumo (9,6%), con diferencias estadísticamente significativas. Estos datos apoyan el hecho de que este tóxico no es en absoluto inocuo para el recién nacido. Seguramente algunos de los problemas que generan un ingreso en este grupo estén en relación con las alteraciones neuroconductuales descritas como síndrome de abstinencia a esta sustancia y que no produce la clínica del sí reconocible SAN clásico y se etiquetan con otro diagnóstico cuando en realidad se trata de abstinencia a la nicotina [32, 62, 255].

Todos los grupos de consumo, valorados en total, tienen diferencias estadísticamente significativas con el grupo de controles cuando el motivo de ingreso analizado es el riesgo de desarrollar o el desarrollo de SAN. Esto se debe a que el policonsumo casi siempre es la norma. Valorados en monoconsumo, en el grupo del tabaco, no se cumplió esta condición.

Ingresar en el periodo neonatal es un problema sanitario importante. Por un lado, para el neonato supone una llegada al mundo lejos de las condiciones idóneas para hacerlo, ya que, aunque en la actualidad las Unidades Neonatales tienen una filosofía de puertas abiertas las 24 horas y se facilita la estancia de los padres, no es habitual que permanezcan todo el día junto a su bebé recién nacido como ocurriría si no estuviese ingresado.

La separación madre-hijo dificulta, entre otras cosas, el establecimiento de la lactancia materna, privando así a estos neonatos de los beneficios más que demostrados de la misma. Además, en ocasiones el propio consumo hace que los efectos negativos de éste superen a los positivos de la leche materna siendo necesaria su suspensión [6, 66]. La AHA desaconseja la lactancia cuando existe un consumo activo de cannabis, cocaína y/o anfetaminas por la afinidad que tienen estas sustancias con los lípidos que hace que se acumulen muy significativamente en la leche materna con el consecuente riesgo de intoxicación para el bebé lactante [6, 65, 66]. Es importante recordar que se debe individualizar cada situación y permitir la lactancia materna siempre que sea posible. Se debe recordar también que lactar en casos controlados, sobre todo en mujeres en programas de deshabituación con metadona, con dosis bajas y controladas, ayuda en el manejo del SAN del RN minimizando sus efectos.

Por otro lado, debemos de tener en cuenta el elevado coste económico que supone un ingreso en una Unidad Neonatal y más si éste ingreso precisa de una cama en una unidad de cuidados intensivos neonatales, pudiendo llegar a los 1.500 euros al día. Aunque esto no es comparable con el bienestar del niño, sí debemos tenerlo en cuenta ya que es una conducta totalmente evitable y consumirá muchos recursos, cada vez más limitados.

SÍNDROME DE ABSTINENCIA NEONATAL

De los 284 niños expuestos intraútero a sustancias de abuso, 24 ingresaron por riesgo de desarrollar un SAN, pero tan solo 12 se identificaron como un SAN clásico (4,22% de los neonatos expuestos intraútero a sustancias de abuso). Esto es relevante porque fuera del entorno de un estudio los 272 niños que no desarrollaron un SAN clásico, si tienen algún tipo de sintomatología clínica, nadie pensará que pueda tratarse de abstinencia a alguna sustancia, a menos que su madre comunique el consumo de la misma. Ese recién nacido podría ser sometido a múltiples exploraciones tratando de encontrar una causa, con el consecuente malestar para el niño y el gasto sanitario para el sistema. En otras series publicadas, como la de Friguls o la de Joya, no se registraron casos de SAN clásico, y los niños de sus estudios, a pesar de haber estado expuestos a sustancias de abuso intraútero, tampoco ingresaron con diagnóstico de abstinencia [25, 26].

Dentro de los casos expuestos a opioides hay varios que no desarrollaron SAN. Probablemente en estos casos no existió consumo en el mes anterior al parto, fue un consumo más esporádico o se suspendió con anterioridad suficiente al parto. Por lo tanto, el neonato no llegó a desarrollar clínica de abstinencia, aunque sí estuvo expuesto intraútero a estos tóxicos.

En los 12 niños con diagnóstico de SAN clásico hay que destacar la problemática social que se genera a su alrededor. Al margen de los problemas clínicos, son niños que se enfrentan a una alteración del ámbito socio-familiar, encontrando en muchos casos familias desestructuradas en las que no se producirán los estímulos mínimos necesarios para el correcto desarrollo emocional de estos niños [43]. En la práctica clínica siempre se hace una valoración de la situación que los rodea y en siete de los casos de esta muestra, el alta hospitalaria no fue a domicilio con sus padres y se produjo la pérdida temporal o definitiva de la tutela parental. Tuvieron como destino el alta con algún familiar diferente a sus padres, la adopción por una familia ajena, la tutela pública, una familia de acogida o el ingreso en un centro de menores. La mayor parte de estas situaciones han demostrado no ser las más adecuadas para el correcto desarrollo de los niños, apareciendo a posteriori alteraciones del apego y de las relaciones sociales. En la serie de de Ortigosa, en Barcelona [61], en el 21,6% de los casos de niños expuestos el alta no fue a domicilio con sus padres, siendo el porcentaje mayor cuando eran hijos de madres consumidoras de heroína y cocaína.

Un problema creciente en la actualidad es el uso de medicamentos opiáceos para tratar el dolor de la mujer durante la gestación. Esto ha producido un incremento en el número de ingresos por SAN en las unidades neonatales [1, 16, 107, 210, 211] y obliga a los facultativos encargados de la atención obstétrica a ser muy escrupulosos en la medicación que utilizan durante la gestación ya que puede tener diferentes efectos sobre el feto. En esta serie no hubo ningún caso de estas características, pero sí se encontraron siete positivos a opiáceos por el uso de morfina durante el trabajo de parto como parte del protocolo analgésico de uno de los centros participantes en este estudio. Se debe reflexionar sobre las dosis y el tiempo de administración de estos fármacos, ya que su solo uso en periodo perinatal hace que estas

sustancias se acumulen en meconio, placenta y cordón umbilical y si no se controlan bien los tiempos, quizá se pueda llegar a desarrollar un SAN, aunque sea una forma menor o se limite a una peor adaptación a la vida extrauterina.

5.5.4 Efectos de la exposición intraútero a sustancias de abuso durante los dos primeros años de vida

SOMATOMETRÍA DURANTE LOS DOS PRIMEROS AÑOS DE VIDA

La evolución somatométrica en los primeros años de vida de los niños expuestos intraútero a sustancias de abuso también es motivo frecuente de estudio. En esta serie se evaluó el peso, longitud y perímetro craneal a los 6, 12, 18 y 24 meses.

En nuestro estudio encontramos que el crecimiento de los niños se veía afectado fundamentalmente en los expuestos a opioides que tenían un peso, longitud y/o PC significativamente menor que los controles durante sus dos primeros años de vida y en los expuestos a cocaína una peor ganancia ponderal hasta los 18 meses. El resto de sustancias no se relacionó de una manera clara con un crecimiento inferior al de los controles.

En la revisión de Piñururi evaluaron el crecimiento en los primeros 6 meses de vida según las curvas de la OMS de 2006 y encontraron una curva de crecimiento en peso y longitud significativamente menor entre los niños expuestos que entre los controles, si bien no atribuyeron directamente estos efectos a la exposición a drogas, ya que otros factores, como el hecho de ser niños institucionalizados, también pueden influir en sus resultados [30]. La asociación más clara descrita en la literatura es la que se encuentra entre la exposición prenatal a alcohol y la afectación del crecimiento a largo plazo que, en general, no se recupera [32, 256]. La relación entre la exposición a cocaína y una peor evolución somatométrica también ha sido referida por Behnke [257], en 2006, sobre todo en peso y PC y por Richardson [258] quien realizó un estudio longitudinal en 2007 realizando mediciones periódicas en niños expuestos prenatalmente a cocaína hasta los 10 años de edad. En este trabajo encontraron que los niños expuestos tenían un peso, longitud y PC significativamente menores a los siete y diez años que los niños no expuestos. Los estudios realizados sobre la exposición a nicotina no muestran efecto de este tóxico sobre el desarrollo somatométrico en los primeros dos años de vida [69-71]. Sí se han demostrado alteraciones en el IMC, encontrando un mayor índice de obesidad entre los niños expuestos a tabaco [70, 72, 73]. Esto debe estar en relación a la restricción del crecimiento intrauterino sí contrastada en esta exposición y el posterior desarrollo de síndrome metabólico en la edad adulta, con la consecuente aparición de problemas para la salud de estos niños como la obesidad, resistencia a la insulina, diabetes e HTA en su juventud [259-261].

El **análisis multivariante** realizado en este caso no encontró asociación directa entre el consumo y los **parámetros somatométricos**. Sí se objetivó que entre las mujeres de nuestra muestra la HTA multiplicó por 4,6 veces el riesgo de tener bajo peso al nacimiento; por 4,5

veces el riesgo de tener una longitud por debajo del percentil 10 a los 12 meses de vida; y multiplicó por 2,5 el riesgo de tener un perímetro craneal por debajo del percentil 10 al nacimiento. Por el contrario, la edad, con un rango entre los 16 y los 46 años (distribución similar entre casos y controles), se presentó como un factor protector, de manera que por cada año cumplido, el riesgo de tener bajo peso al nacimiento se redujo un 5,8%. Esto contradice la literatura publicada al respecto donde la edad materna siempre se engloba dentro de los factores de riesgo de tener bajo peso al nacimiento. Habría que plantearse el motivo de esta contradicción. Quizá la respuesta sea que por el hecho de ser madres con edades más avanzadas son más conscientes de que la gestación ya implica un riesgo en sí misma y se cuidan más, llevando una vida más ordenada con una mejor alimentación disminuyendo en parte el riesgo inherente a la edad.

INGRESO HOSPITALARIO HASTA LOS DOS AÑOS DE VIDA

En nuestra muestra tuvieron algún ingreso hospitalario hasta los dos años de edad (sin contar el período neonatal) el 15,5% de los casos y el 13,8% de los controles. Analizando cada grupo de sustancias en particular se encontró que los expuestos prenatalmente a cocaína y opioides tuvieron un mayor número de ingresos que los controles, de manera significativa. Estas dos sustancias son las que se asocian en mayor medida a un ambiente socio-familiar alterado y, por tanto, a un posible peor cuidado de los niños.

Los niños expuestos intraútero a sustancias de abuso suelen necesitar un mayor número de ingresos y/o controles hospitalarios en los primeros años de vida debido a la morbilidad generada por esta exposición (prematuridad, infecciones de transmisión vertical, depresión neonatal, etc.). Las mujeres consumidoras de sustancias de abuso suelen ser personas con una menor tolerancia al estrés y los niños expuestos a sustancias en el período prenatal son niños más irritables, que presentan más dificultad para su alimentación y para su cuidado, haciendo esto que se demande con más frecuencia asistencia sanitaria y por ende, que sea mayor el número de ingresos por diferentes patologías.

5.5.5 Efecto de la exposición intraútero a sustancias de abuso sobre el neurodesarrollo temprano

La exposición prenatal a sustancias de abuso parece aumentar en gran medida el riesgo de desarrollar desórdenes neurocomportamentales en el recién nacido y en el niño en su primera infancia [138, 149]. Estos trastornos siguen un curso evolutivo a lo largo de todas las etapas de desarrollo del niño y a largo plazo provocan una serie de alteraciones con gran repercusión social y cultural en la edad adulta, con mayores índices de delincuencia, comportamiento criminal y abuso de sustancias [6].

Detrás de muchas de estas alteraciones para las que no encontramos causa aparente podría estar la exposición prenatal a sustancias de abuso y muchos son los estudios que tratan

de aportar un poco más de luz a este problema. El fin último de estas investigaciones es el de llegar a una intervención precoz que ayude a mitigar los efectos producidos por las diferentes sustancias y mejorar así la calidad de vida de los niños afectados por estos problemas [262].

En nuestro estudio tratamos de acercarnos a la influencia que puede tener la exposición intraútero a sustancias de abuso sobre la aparición de trastornos del neurodesarrollo en la infancia temprana. Nuestros resultados deben interpretarse con cautela, ya que el tamaño muestral para esta valoración fue reducido y es posible que al aumentar el número de sujetos expuestos los resultados no se corroboren. En concreto se trató de analizar si podría existir alguna relación con alteraciones en el desarrollo psicomotor hasta los tres años de edad, con trastornos del espectro autista y/o con el desarrollo de signos precoces de TDAH.

DESARROLLO PSICOMOTOR

Se evaluó el desarrollo psicomotor mediante el Test de Haizea-Llevant que contempla diferentes áreas de desarrollo en los niños hasta los cinco años de edad. El 8,7% de los niños de nuestra muestra presentaron problemas a nivel social y de ellos el 63,6% eran hijos de madres consumidoras de sustancias durante la gestación. Un 15% tuvieron alteraciones en el área del lenguaje y de ellos el 73,7% estuvieron expuestos a tóxicos en periodo prenatal. El 3,9% tuvieron problemas en el área de la manipulación, todos ellos hijos de madres consumidoras. En el 7,1% se objetivó un retraso a nivel motor correspondiendo el 77,8% a niños expuestos. En relación a las alteraciones del lenguaje, se trataba de un retraso en su adquisición y no un trastorno en sí mismo. Éste fue detectado solamente en dos niños y ambos habían estado expuestos a tóxicos intraútero.

Evaluando cada sustancia sola se encontró asociación significativa entre las alteraciones en el área del lenguaje y la exposición intraútero a cocaína y fármacos. La asociación de estos problemas con la cocaína ya se ha descrito en otras publicaciones [200, 263].

TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

El TEA se caracteriza por falta de habilidades sociales, dificultades de comunicación y patrones de comportamiento restringidos, repetitivos y estereotipados. En la patogenia el papel de la genética es muy importante. Sin embargo, hay que tener presente la interacción entre el potencial genético y el entorno biológico a nivel prenatal, donde la exposición a tóxicos parece jugar un papel destacado y ha dado lugar a múltiples investigaciones acerca del entorno en el que se desarrollan los niños con TEA, desde la alimentación hasta el consumo de sustancias por parte de la mujer gestante.

El 26% de todos los niños evaluados (n=33) tuvieron un resultado alterado en el test M-CHAT. Este dato es superior al que cabría esperar teniendo en cuenta la prevalencia de autismo en la población general, que se sitúa en torno al 1,5% [277]. Un M-CHAT alterado no

es sinónimo de autismo y es necesaria una evaluación integral que discrimine los verdaderos TEA. Tras esta intervención quizás la prevalencia de autismo en esta muestra se acerque a la de la población general. Aún sin una confirmación del diagnóstico de TEA hay que destacar que el 72,7% de los niños con M-CHAT positivo eran hijos de madres consumidoras de sustancias durante la gestación. Comparando los resultados de este test entre los diferentes grupos de consumo y los controles se encontraron diferencias significativas entre los niños expuestos a opioides con un mayor porcentaje de test positivos.

Analizando cada ítem de manera individual se encontró que en los niños con problemas motores había mayor exposición a cocaína, opioides y fármacos; en las dificultades para el juego funcional mayor incidencia de consumo de tabaco, cocaína, opioides y fármacos; tuvieron mayor hipersensibilidad al ruido los niños expuestos a cannabis y opioides; aparecieron dificultades para el desarrollo de conductas de imitación en los expuestos a opioides y fármacos; falta de interacción social en los expuestos a opioides; y se encontró en los niños con estereotipias mayor exposición a tabaco, alcohol, cannabis, cocaína, opioides y fármacos, teniendo el grupo de casos en general mayor porcentaje de estereotipias que el de controles.

En nuestra muestra se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el consumo de tabaco y algunos ítems del test M-CHAT, si bien los estudios publicados hasta el momento no establecen una clara asociación entre la nicotina y el autismo [153]. El consumo de cocaína sí se ha asociado, según algunos autores, a la condición de factor que predispone a TEA [199]. Nuestros resultados podrían apoyar esta afirmación, ya que la cocaína estuvo presente en varios de los ítems que encontramos alterados.

TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD

Algunos autores afirman que niños con diagnóstico establecido de TDAH ya mostraban disfunciones en su autorregulación desde los primeros meses de vida y relacionan el debut temprano de TDAH con mayor severidad, comorbilidad, disfunción social, familiar y cognitiva [1, 210, 264]. Basándonos en esto, a pesar de la corta edad de los niños (tres años), quisimos valorar la posible existencia de algún signo precoz que pudiera alertarnos sobre el desarrollo futuro de esta patología. Si bien hay que ser extremadamente prudentes a la hora de hacer un diagnóstico de esta patología, ya que algunos síntomas propios del TDAH coinciden en el tiempo con conductas propias de la edad y esto hace que sea muy difícil establecer el límite entre lo fisiológico y lo patológico.

En nuestra evaluación no se encontraron diferencias al comparar el grupo de casos con el de controles sobre los ítems investigados para la evaluación del posible desarrollo de un TDAH. Sin embargo, al considerar sustancias en particular se encontraron algunos resultados paradójicos. Los niños expuestos a tabaco y alcohol fueron menos regurgitadores que los controles y sus padres referían menos alteraciones del sueño que entre los controles, para el inicio del sueño en el caso del alcohol y para la cantidad de horas de sueño en el caso del

tabaco. Este punto contradice a la literatura en la que suelen referir alteraciones en el patrón de sueño en hijos de madres consumidoras de alcohol [265]. Recordar que los resultados en este punto se basan en las respuestas que dan los padres sobre sus hijos y, por lo tanto, son datos subjetivos que pueden dar lugar a un sesgo.

Debemos recordar que el tamaño muestral es pequeño y hay que interpretar los datos con prudencia. Si al aumentar el número de sujetos se mantuviese esta paradoja podría ser interesante realizar estudios polisomnográficos a estos niños y ver qué tipo de ondas predominan durante su sueño para poder saber si es un sueño de características adecuadas o por el contrario, aunque duerman más y antes, tienen un sueño patológico y esto pueda aumentar el riesgo de otras patologías, entre otras, la muerte súbita del lactante por ejemplo, que se ha relacionado por varios autores con el consumo de tabaco por parte de sus progenitores [46, 67, 146]. Quizá el responsable de este aumento sea un cambio en el patrón de sueño inducido por la exposición intraútero a nicotina que modifique los patrones para establecer un sueño/despertar adecuados. Algún estudio previo relacionó la exposición prenatal a cocaína con alteraciones en el EEG apareciendo un menor poder espectral al año de edad; y en los expuestos a alcohol, cannabis y tabaco encontró una afectación de las actividades corticales [198]. En nuestro caso no encontramos ningún resultado significativo relacionado con la cocaína o el cannabis en lo referente al sueño de los niños.

El TDAH se ha relacionado con la exposición prenatal a tóxicos por diferentes investigadores. En 2005 Langley [151] realizó una revisión de niños expuestos prenatalmente a nicotina y afirmó que el riesgo de padecer TDAH en estos niños es el doble que en la población general. El grupo de Ornoy [170] sugirió en 2010 que el alcohol constituye un factor de riesgo para el desarrollo de TDAH independiente del conocido efecto del tabaco. El consumo de cannabis se relacionó con la presencia de un patrón de sueño alterado y un aumento de comportamientos impulsivos e hiperactivos [188]. En nuestro caso no encontramos signos precoces sugestivos de desarrollar TDAH en los expuestos a estas sustancias, aunque consideramos de interés reevaluar a estos niños en edad escolar para confirmar la presencia o no de esta patología.

5.5.6 Efectos de la exposición intraútero a tabaco y/o cannabis sobre el desarrollo de patología respiratoria hasta los tres años de edad del niño

Las enfermedades respiratorias infantiles son extremadamente frecuentes y asocian una alta morbilidad, frecuentación médica y elevada tasa de ingreso hospitalario, lo que implica un elevado coste para la sanidad pública. La exposición a tabaco y/o cannabis prenatal y/o postnatal se ha asociado en diferentes publicaciones con un mayor riesgo de presentar patología respiratoria en la infancia, en comparación con los niños no expuestos a estos tóxicos. Para valorar este hecho en este estudio se valoró a los tres años de edad a un grupo de 42 niños hijos de madres fumadoras durante la gestación y a un grupo de 33 niños del grupo control.

De los niños que se revisaron, entre los expuestos prenatalmente a tabaco, el 87,5% seguía estando expuesto tras el nacimiento. El 40% de los convivientes fumadores lo hacía dentro de casa y el 52,5% reconocían fumar delante del niño. El 33,3% de los niños tenían familiares de primer grado afectados de asma, un 34,7 % de dermatitis atópica y un 42,7% de rinitis alérgica. En nuestra muestra no se encontró asociación estadísticamente significativa entre tener antecedentes de asma/atopia y presentar algún episodio de sibilancias, al contrario de lo descrito en la literatura [266].

El 57,3% de los niños evaluados a los 3 años tuvieron algún episodio de sibilancias documentado, presentando un 32% sibilancias recurrentes (≥ 3 episodios). La prevalencia de esta patología en nuestra muestra es superior a la descrita en la literatura en otros puntos de nuestro país. En Barcelona, en 1999, Alba *et al.*, en un estudio clínico-epidemiológico retrospectivo de casos y controles realizado para valorar enfermedades del tracto respiratorio inferior que cursaban con sibilancias, referían que el 39,2% de los niños incluidos habían tenido algún episodio de sibilancias y el 27,9% tenían sibilancias recurrentes [267]. Fuentes-Leonarte *et al.* [160] analizaron en 2015 los datos obtenidos en un estudio multicéntrico realizado en España con una cohorte de 2039 niños y observaron que aproximadamente un 35% de los niños habían tenido sibilancias en algún momento de su vida, siendo recurrentes en aproximadamente el 15% de los casos. Las diferencias con la prevalencia de sibilancias encontrada en nuestra serie podrían estar relacionadas con la variabilidad de la práctica médica y las definiciones de los distintos cuadros clínicos, de manera que se etiqueten de sibilancias cuadros que no lo son y viceversa.

En esta muestra no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la exposición a tabaco y/o cannabis prenatal y la presencia de sibilancias (62,8% en el grupo de niños expuestos frente al 48,5% en el grupo control), pero dicha exposición sí aumentó el porcentaje de niños con sibilancias recurrentes, de manera que la exposición prenatal a tabaco y/o cannabis aumentó en 2,35 veces el riesgo de tener sibilancias recurrentes (IC 95% 1,05-5,26). Estos resultados son similares a los de otros estudios españoles publicados recientemente en los que tampoco se objetivó que la exposición prenatal a tabaco fuese un factor de riesgo independiente para el hecho de tener sibilancias en edad preescolar [132]. Sin embargo, cohortes como las publicadas por Gililand *et al.* (2001) [161], con 5.762 escolares evaluados y Jaakkola *et al.* (2006) [162], con 5.951 niños de ocho a doce años sí encuentran una relación estadísticamente significativa entre la exposición prenatal a estos tóxicos y la presencia de sibilancias. Probablemente nuestros resultados estén sesgados por el pequeño tamaño muestral (43 casos y 33 controles), pero sería interesante poder aumentarlo para tratar de valorar de una manera adecuada si existe o no ésta asociación.

Entre los niños que presentaron algún episodio de sibilancias, el 62,5% estaban expuestos al humo de tabaco dentro del hogar y en el 54,2% de los casos sus padres reconocían fumar delante de ellos. Cuando ambos padres fueron fumadores el riesgo de tener sibilancias recurrentes aumentó en 2,74 veces (IC 95%: 1,48-5,04). Este porcentaje no es desdeñable, teniendo en cuenta la gravedad que puede conllevar un episodio de sibilancias. Por esta razón

creemos que sería necesaria una mayor concienciación social sobre este efecto, ya que aunque se endureciese la legislación actual con la prohibición de fumar en el hogar delante de los niños, esto sería imposible de controlar y, por tanto no sería una medida eficaz.

Respecto a la bronquiolitis, una de las patologías del tracto respiratorio inferior con mayor morbilidad en la infancia temprana, el 52% de los niños de nuestra serie la padecieron, siendo más frecuente en el grupo de expuestos prenatalmente a tabaco y/o cannabis que en el de controles (61,9% frente a 39,4%). Se objetivó que haber tenido una alta exposición a tabaco prenatal, aumentó en 1,87 veces el riesgo de tener bronquiolitis (IC 95%: 1,13-3,08).

Se evaluaron patologías infecciosas del tracto respiratorio inferior (bronquitis, neumonía) y se objetivó que el 46,7% de los niños presentaron bronquitis en los tres primeros años de vida, y el 10,7% tuvieron al menos una neumonía, no observándose diferencias significativas entre expuestos y no expuestos a tabaco. Estos resultados no son acordes a los de estudios previos en los que sí se encontró una asociación entre exposición a tabaco y padecimiento de infecciones respiratorias [268-270].

En lo relativo al desarrollo de otitis media aguda, en esta serie no se encontró una asociación con la exposición prenatal a tabaco y/o cannabis, al contrario de las cohortes europeas que sí objetivaron que la exposición al humo de tabaco incrementaba el riesgo de padecer esta entidad [160]. Series españolas mencionadas con anterioridad, tampoco encontraron relación [132].

5.6 EFECTOS ESPECÍFICOS ASOCIADOS A CADA TÓXICO

5.6.1 Nicotina

El tabaco, junto con el alcohol, es una de las drogas legales más consumida tanto por la población general como durante la gestación [19, 124]. El 72,5% de la población española entre 15 y 64 años ha fumado tabaco alguna vez en su vida y la edad en la que se empieza a fumar esta en torno a los 16 años [19]. El consumo de tabaco descendió ligeramente con la entrada en vigor de las leyes antitabaco que restringen su consumo, pero en los últimos 5 años se ha estabilizado sin experimentar descensos significativos.

En nuestro estudio el tabaco también fue la sustancia de abuso más consumida, con 116 muestras positivas (13,61% del total analizado). Esta cifra es inferior a la referida por el OEDA que informa de un consumo de tabaco superior al 20% en las mujeres en todos los rangos de edad analizados [19]. Centrados en nuestra comunidad autónoma, los datos publicados por el SICRI, en 2015 y 2016, recogen un consumo de tabaco del 27,8%, 11,9% y 17,2%, antes, durante y después de la gestación respectivamente [22].

Las mujeres de nuestra muestra, reconocieron su hábito tabáquico en un porcentaje elevado, de las 116 positivas, 58 habían reconocido su consumo, 23 dijeron no haber fumado y 35 no contestaron a esta pregunta en la encuesta. En general no es un consumo que se

oculte. Por un lado, se trata de una droga legal con un consumo generalizado y con poca estigmatización social y, por otro, es bastante conocida por las madres la relación de la nicotina y la restricción de crecimiento intrauterino.

En cuanto al diagnóstico del consumo de tabaco puede existir la duda, dada la generalización del consumo, de cuánta proporción de tóxico corresponde al consumo materno y cuánta a la exposición pasiva al humo ambiental. Para minimizar este factor confusor se realizó un lavado controlado y adecuado de la muestra, de manera que la nicotina que queda en el pelo por contaminación del ambiente es mínima [238]. Además, sabemos que con los tratamientos químicos del pelo (tintes, moldeados, etc.) disminuye la concentración de nicotina/cotina en el cabello, pero en todo caso estaríamos infraestimando la exposición, nunca sobreestimaríamos, por lo que podemos dar por fiables los resultados que se obtienen del análisis de esta muestra.

En nuestra serie las mujeres fumadoras tuvieron mayor número de abortos y de IVEs que los controles, tanto cuando el hábito de consumo era asociado a otras sustancias como cuando existía un monoconsumo de tabaco. Varios estudios relacionan el hábito tabáquico con la mayor probabilidad de tener un aborto [46, 128, 140] y algunos, como Meeker *et al.* (2007) [271], incluso postulan que las mujeres que en la infancia estuvieron expuestas al humo del tabaco, porque sus padres eran fumadores, tendrán más probabilidad de sufrir un aborto espontáneo, como consecuencia de los cambios epigenéticos que el consumo de tóxicos produce sobre el genoma humano.

Los neonatos expuestos prenatalmente a tabaco fueron más pequeños que los del grupo control. Tuvieron un peso, longitud y perímetro craneal significativamente menor y además, ajustados por edad y sexo, sus medidas antropométricas estuvieron por debajo de percentil diez y tres. Estos niños a los doce meses continuaban teniendo un peso significativamente menor que los no expuestos. Hay que destacar que esta condición se cumplió en los grupos de fumadoras en total y en policonsumo, no cuando se valoró el tabaco en monoconsumo. Es importante reflejar este hecho, ya que se hace muy difícil, si no imposible, saber a qué sustancia concreta responde este efecto. Incluso cuando se valora el tabaco sólo es prácticamente imposible afirmar si los efectos perjudiciales son secundarios a la exposición a nicotina o a las otras más de 4.000 sustancias nocivas que tiene el tabaco [6, 124].

En nuestra serie los hijos de madres fumadoras tuvieron más alteraciones del registro oxícardiográfico y un mayor porcentaje de sufrimiento perinatal que los no expuestos. El número de ingresos en período neonatal fue significativamente mayor en los expuestos y tanto el grupo de policonsumo como el de monoconsumo ingresaron más por patologías diferentes a la abstinencia y a la maladaptación a la vida extrauterina. Buscando el motivo de este mayor número de ingresos, algunos autores han referido más alteraciones de la maduración del sistema inmunitario pulmonar de estos recién nacidos que podría estar detrás de esta mayor necesidad de ingresos, o la propia abstinencia a la nicotina podría ser la responsable de una peor adaptación [132].

En la valoración del neurodesarrollo en nuestro estudio encontramos que ser hijo de madre fumadora se asoció con tener más dificultades para el desarrollo del juego funcional y fueron niños con un mayor porcentaje de movimientos estereotipados, incluso cuando solo estuvieron expuestos a tabaco. Muchos estudios apoyan una sólida relación entre la exposición al humo de tabaco y el TDAH y algunos afirman que el riesgo de esta patología en los niños expuestos es el doble que en la población general [151]. En nuestra muestra aún no podemos asegurar que exista un mayor porcentaje de niños con TDAH. La edad a la que hemos evaluado a los niños no nos permite hacer un diagnóstico, solo valorar la posible existencia de signos precoces que nos puedan orientar hacia una mayor probabilidad de que desarrollen este problema.

En lo referente a problemas respiratorios, solo algunos estudios han distinguido la exposición prenatal de la postnatal al humo de tabaco y sus consecuencias sobre el tracto respiratorio de los niños en su primera infancia [160]. Varios de ellos están de acuerdo en que los efectos adversos del tabaco en el tracto respiratorio inferior del niño son peores cuando la exposición tiene lugar durante la gestación. En nuestra serie los niños expuestos prenatalmente tuvieron, de manera significativa, más sibilancias recurrentes y más bronquiolitis que los niños no expuestos. No se pudo valorar la diferencia entre la exposición sólo prenatal con sólo postnatal porque esta situación fue muy poco frecuente y no tenemos un tamaño muestral suficiente para comparar ambos grupos.

En la evolución de estos niños es de prever que aparecerán algunas de las complicaciones descritas en la literatura, como son trastornos de aprendizaje, de memoria, peores logros académicos, peor vocabulario y función ejecutiva [45, 78, 90, 148, 152], e incluso mayor incidencia de cánceres hematológicos como sugieren De la Chica *et al.* [272], que en 2005 publicaron un estudio en el que concluyeron que el consumo superior a diez cigarrillos al día aumenta la inestabilidad cromosómica en los amniocitos fetales y que una de las regiones cromosómicas más afectadas es la implicada en el desarrollo de cánceres hematológicos.

Deberíamos eliminar la falsa creencia de que el consumo de tabaco durante la gestación solo repercute en el crecimiento del niño. Esto es erróneo. Los efectos que produce la exposición al tabaco son al menos igual de importantes que los que produce la exposición a otras drogas de abuso. Sin embargo, siempre se prioriza el dejar de consumir otras sustancias antes que el tabaco [128]. Es muy frecuente el policonsumo y el tabaco suele estar presente, por lo que gran parte de las alteraciones que se producen, se podrían explicar por el propio tabaco y no tienen porqué ser secundarias a las demás sustancias de abuso. Bada *et al.* (2005) [149] sugieren que basándose en la frecuencia relativa de consumo de cada sustancia, mientras menos de un 1% de los pequeños para edad gestacional pueden ser prevenidos eliminando el uso de heroína, sobre un 4% eliminando la cocaína, cerca del 14% se puede evitar eliminando el uso de tabaco durante la gestación.

En la última década se legisla en España el uso del tabaco (*Ley 28/2005, de 26 de diciembre, de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el*

suministro, el consumo y la publicidad de los productos del tabaco; modificada con la Ley 42/2010, de 30 de diciembre). Uno de los objetivos de esta ley es el de controlar la exposición pasiva al tabaco, prohibiendo fumar en cualquier espacio de uso colectivo o local abierto al público que no esté al aire libre, incluyendo recintos sanitarios, colegios, parques infantiles, restaurantes, etc., ya que se sabe que la exposición involuntaria a esta sustancia puede provocar importantes efectos adversos, y se estima que puede suponer, para un no fumador, un riesgo equivalente al consumo de entre cuatro y diez cigarrillos al día. A pesar de las mejoras, la población infantil continúa desprotegida, ya que la principal fuente de exposición al tabaco en los niños es el consumo de cigarrillos en el hogar y, a día de hoy, no existe ninguna prohibición al respecto. A nivel mundial se cifra en torno a un 40% a los niños que están expuestos con regularidad al humo del tabaco como fumadores pasivos [156, 164].

La interrupción del hábito tabáquico en mujeres en edad fértil tiene que ser una prioridad de la medicina preventiva [132]. Las estrategias de prevención en este caso deben ir encaminadas al abandono del hábito tabáquico antes de quedarse embarazada, ya que los cambios en el metabolismo de la nicotina durante la gestación hacen que sea muy difícil abandonar el consumo durante la misma.

Desafortunadamente, la mayoría de las mujeres que abandonan el consumo de drogas ilegales durante la gestación continúa fumando y los profesionales de la salud que realizan el seguimiento de estas mujeres suelen priorizar el cese del consumo de sustancias ilegales sobre la eliminación del hábito tabáquico durante la gestación. Aún cuando la mujer se incluye en programas de deshabitación, no se adoptan medidas para que dejen de fumar [128]. Esto es debido, en parte, al miedo al síndrome de abstinencia neonatal que producen las drogas de abuso ilegales cuyos efectos están mucho más estudiados y son más conocidos que los efectos producidos por el cese de consumo de la nicotina en el neonato [273].

5.6.2 Alcohol

El alcohol es la droga legal más popular y más consumida de nuestro tiempo [19, 166]. Más del 90% de los ciudadanos españoles han tomado bebidas alcohólicas alguna vez en su vida y la edad media en la que se bebe alcohol por primera vez se sitúa en torno a los 16 años. El 22,6% de las mujeres entre 15 y 34 años afirma haberse emborrachado alguna vez en el último año [19]. En Galicia, según el informe del SICRI, el 53,9% de las mujeres participantes declararon haber bebido en los seis meses previos al embarazo; cifra que se reduce de manera drástica cuando se pregunta sobre su consumo durante la gestación, pasando a ser de un 2,7%. Después de la gestación vuelve a aumentar el consumo hasta un 30,8% [22]. En nuestro estudio tuvimos 59 muestras positivas para alcohol (8,4% del total analizado), de las cuáles 12 habían reconocido su consumo, 37 decían no haber bebido y 10 no contestaron a esta pregunta. Nuestros datos de consumo son por tanto superiores a los publicados en nuestra Comunidad Autónoma.

El porcentaje de consumo obtenido en nuestro estudio, como ya se ha comentado con anterioridad, seguramente está infraestimado por el hecho de no haber podido analizar esta sustancia en pelo y por tanto no conocer los consumos de la primera mitad de la gestación. Es muy preocupante la falta de conciencia social de los efectos perjudiciales sobre la salud de esta sustancia, tanto para las propias consumidoras como para, en este caso, los fetos expuestos. El mayor consumo de esta sustancia a nivel mundial hace que esta sea la exposición intraútero más estudiada.

Uno de los grandes problemas de la generalización del consumo de alcohol es que, en muchas ocasiones, la mujer consumidora desconoce su estado de gestación y la cantidad consumida en estas primeras semanas clave del desarrollo del embrión/feto puede ser elevada, dependiendo en gran medida del ambiente en el que vive la mujer [167, 274].

En cuanto al diagnóstico debemos recordar dos cosas, por un lado el problema de no haber podido analizar esta sustancia en pelo, y por otro, la dificultad cuando la exposición a esta sustancia ha sido leve. Diferentes autores han determinado alcohol y sus metabolitos en orina, pelo, cordón umbilical o meconio para identificar consumos moderados o severos, pero no hay muchos datos para el consumo leve. Por tanto, la ausencia de etanol y/o sus metabolitos en estas muestras no significa que no haya existido algún grado de exposición [274]. En nuestra muestra 18 mujeres que reconocieron consumo de alcohol durante la gestación tuvieron un resultado negativo, lo que puede ser debido a que el consumo fue en la primera mitad de la gestación, a que fue un consumo leve y por tanto no se detecta en esta matriz, o bien puede ser un falso negativo del test utilizado.

Las mujeres consumidoras de alcohol de nuestra muestra tuvieron un mayor número de abortos y de IVEs que los controles y presentaron un mayor porcentaje de metrorragias durante la gestación cuando sólo existió consumo de esta sustancia. No hemos encontrado esta asociación como tal en la literatura revisada, pero sí los problemas que produce el etanol sobre la vasculatura de la placenta que pueden ser los causantes de este mayor número de metrorragias [6].

El SAF es una de las consecuencias más graves del consumo de alcohol durante la gestación. No todos los niños expuestos a alcohol prenatalmente van a desarrollar un SAF. Esto va a depender de la cantidad, el tiempo y la frecuencia de exposición, así como, de la predisposición genética del feto y de la madre [175, 176]. En nuestro estudio no hubo ningún diagnóstico de alcohol fetal, si bien no debemos olvidar que se habla de un espectro y que grados menores de alteración pudieron pasar desapercibidos al nacimiento.

En contra de lo descrito en la literatura, los niños expuestos intraútero a alcohol de nuestra muestra tuvieron un mayor peso al nacimiento y un mayor perímetro craneal que los controles y mantuvieron una longitud mayor a los 6 y 12 meses. El retraso de crecimiento intrauterino es uno de los criterios diagnósticos de SAF y ocurre en aproximadamente dos tercios de estos niños, que son pequeños al nacimiento y tienen problemas somatométricos

durante todo su desarrollo [32, 45, 167, 170]. Sin embargo, esto no tiene porqué ocurrir en el resto del espectro de alteraciones asociadas a la exposición prenatal al alcohol [167].

Diagnosticar a los pacientes que han estado expuestos puede resultar difícil, ya que a menudo los efectos de la ingesta de alcohol durante el embarazo no son clínicamente evidentes en el nacimiento ni en el período neonatal [251]. En nuestra serie los niños expuestos solo ingresaron más en periodo neonatal que los no expuestos, cuando se produjo consumo de alcohol con otras sustancias responsables del desarrollo de síndrome de abstinencia y por tanto, cuando no se produjo esta situación no se identificaron.

El hecho de no encontrar asociaciones significativas podría dar una falsa imagen de seguridad, pero no debemos olvidarnos de que los grandes problemas asociados a la ingesta de alcohol durante la gestación van apareciendo con el desarrollo del niño, cuando se van manifestando las discapacidades secundarias, generalmente cuando el niño se escolariza y los trastornos en el aprendizaje se hacen evidentes, aunque es frecuente que no se establezca la relación causal retrospectivamente [167, 251].

El consumo de alcohol durante el embarazo se considera la primera causa prevenible de retraso mental [174]. Varios son los autores que lo han relacionado con alteraciones del sistema motor grueso y fino [168, 176, 177]; con trastornos del aprendizaje [97, 170, 182, 184], con TDAH [167, 179], con alteraciones fonológicas [170], alteraciones de comportamiento, etc... [179, 275]. También se ha relacionado la exposición intraútero a alcohol como un factor que triplica el riesgo de dependencia de alcohol en la edad adulta e incrementa el riesgo de adicción a nicotina y otras drogas [32]. Estos efectos no hemos podido evaluarlos en este momento por la edad de los niños, pero se realizará un seguimiento de los expuestos a alcohol para poder valorar la existencia o no de estas complicaciones.

Ninguna dosis de alcohol ha sido estimada como segura [274]. En el caso de una ingesta ocasional o moderada de alcohol, los estudios no son unánimes respecto al grado de daño que se puede ocasionar al feto. Por tanto, la abstinencia de la ingesta de bebidas alcohólicas durante la gestación es la única conducta que asegura la ausencia de riesgo y daño para el feto y el posterior desarrollo del niño.

Se debe insistir en la información a la mujer embarazada desde todos los niveles de actuación posibles [167]. Existen dos tipos de intervenciones necesarias para disminuir la exposición prenatal al alcohol y sus efectos. En primer lugar, es preciso poner en marcha actividades preventivas de educación para la salud cuyo objetivo sea recomendar la abstinencia del consumo de alcohol desde antes del embarazo en las mujeres que buscan una gestación y, posteriormente durante todo el embarazo y el periodo de lactancia materna. Esta intervención debe incluir el consejo médico estructurado para abandonar el consumo [251].

En segundo lugar, es necesario llevar a cabo una prevención secundaria basada en el diagnóstico lo más precoz posible de la exposición prenatal al alcohol, ya en la primera visita prenatal y posteriormente en las visitas de seguimiento de la gestación. El riesgo de efectos

adversos producidos por la exposición prenatal a alcohol se puede reducir si los niños viven en hogares estables y se ponen los medios necesarios para minimizar los problemas que puede desarrollar [167]. Actualmente solo disponemos de cuestionarios estructurados para el diagnóstico de este problema y deben realizarse de forma proactiva junto con el consejo de abandono del consumo [251].

5.6.3 Cannabis

El cannabis es la droga ilegal más consumida en España y una de las más consumidas por las mujeres embarazadas [19, 185]. El 31,5% de los españoles entre 15 y 64 años ha consumido cannabis alguna vez en la vida y la edad media de inicio de su consumo está en torno a los 18 años. Según el OEDA de 2013, habían consumido cannabis en los últimos 12 meses, el 14,5% de las mujeres entre 15-24 años, el 7,3% entre 25-34 y el 3,9% entre 35-44 años [20]. En nuestro estudio obtuvimos 56 muestras positivas para esta sustancia (6,4% del total analizado). De éstas, 10 habían reconocido su consumo, 35 dijeron no haber consumido cannabis y 11 no contestaron a esta pregunta.

En nuestra serie las mujeres consumidoras de cannabis (incluido el monoconsumo) tuvieron mayor porcentaje de abortos y de IVEs, que las mujeres del grupo control.

En los controles ecográficos realizados durante la gestación a los niños expuestos a cannabis se encontró un porcentaje significativamente mayor de alteraciones (arteria umbilical única, dilatación pielocalicial, hidronefrosis, riñón pélvico, hipoplasia del vermis cerebeloso, hiperrefringencia intestinal, calcificación cardíaca, derrame pericárdico) un 21,4%, frente al 7,8% de los controles. Esta sustancia no es la más relacionada en la literatura con efectos teratogénicos, aunque sí se han descrito asociadas algunas malformaciones como la gastrosquisis o un menor tamaño de la aorta, pero con resultados no concluyentes [185]. En nuestra serie no se registró ningún caso de malformaciones graves o que pudieran comprometer la vida del recién nacido, pero sí se objetivó un mayor número de hallazgos ecográficos en los niños expuestos a cannabis.

Se encontró un mayor porcentaje de sufrimiento perinatal y un menor peso y perímetro craneal al nacimiento, ambos por debajo del percentil 10 ajustado por edad y sexo en los expuestos. Varios autores han relacionado esta exposición con el retraso de crecimiento intrauterino secundario a una resistencia placentaria con disminución del flujo sanguíneo que llega al feto [185]. Estos niños pasaron de tener un peso menor que los controles a una media significativamente mayor a los 6 meses.

Fueron niños con más ingresos en periodo neonatal, sobre todo en relación con el riesgo de tener un síndrome de abstinencia, tanto por el propio consumo de cannabis como por el consumo de otras sustancias que suele acompañarlo. El SAN de estos niños no es fácilmente reconocible y suele atribuirse a otras circunstancias si desconocemos el consumo materno durante la gestación. Son niños que tendrán temblores, dificultad para tranquilizarse,

sobresaltos, alteraciones del sueño, etc. [60], todos ellos compartidos con la clínica que puede producir en un neonato, por ejemplo, una hipoglucemia.

Está descrita en la literatura la asociación entre esta exposición intraútero y la aparición de alteraciones en el neurodesarrollo de los niños. En nuestra serie los niños expuestos presentaron una mayor hipersensibilidad al ruido y un mayor porcentaje de movimientos estereotipados que los controles. Diferentes estudios encontraron menores puntuaciones en los test de inteligencia, problemas de atención, trastornos del comportamiento e incluso síntomas depresivos a los diez años de edad [187].

Dada la extensión del consumo de esta sustancia y la corta edad con la que se tiene contacto con ella no es raro encontrar adolescentes consumiendo cannabis. En la actualidad surgen continuamente nuevas líneas de investigación que tratan de esclarecer los efectos que puede producir. En este sentido, Szutorisz [194] publicó en 2014 un estudio sobre los efectos transgeneracionales que podría producir el consumo de cannabis mediante la alteración de las células germinales. Los adolescentes consumidores podrían modificar sus células reproductivas generando alteraciones moleculares en su descendencia con consecuencias aún desconocidas. Los estudios preclínicos refuerzan la idea de que la exposición prenatal a cannabis producirá alteraciones del desarrollo fetal y del comportamiento, bien sea directamente por alteración de las células reproductivas o por los efectos de la exposición intraútero por consumo materno [185].

En la actualidad son muchos los foros en los que se habla de la legalización del cannabis. No es objeto de este trabajo valorar la pertinencia o no de este hecho, pero sí lo es poner un punto de atención sobre los problemas que puede acarrear en el embarazo. Legalizar una sustancia hace que se pierda en gran parte la percepción de riesgo para la salud, cuanto más la del riesgo para la salud de otros, entre los que se encuentran los fetos. Una vez legalizado, como ocurre con el tabaco y el alcohol, es de esperar que su consumo aumente en todos los grupos poblacionales, incluido el de la mujer gestante, donde aún no se conocen con certeza los efectos que produce. Esto aumentaría aún más la "tolerancia" que existe sobre el consumo de cannabis durante el embarazo. No es infrecuente que, preguntadas las madres sobre hábitos tóxicos, relaten consumo diario de esta sustancia incluso, en ocasiones, con cierta complacencia de las personas encargadas del seguimiento de esa gestación.

5.6.4 Cocaína

La cocaína es, después del cannabis, la sustancia ilegal con mayor prevalencia de consumo en España [19]. El 8,9% de la población española ha consumido cocaína alguna vez en su vida y la edad media de inicio de consumo se cifra en torno a los 20 años [19]. En cuanto a las mujeres, entre 15-24 años, el 2,2% reconoció consumo de cocaína en el último año, el 1,3% entre 25-34 años, y el 1,3% entre 35-44 años [20]. En nuestro estudio, objetivamos 72 muestras positivas para cocaína (8,3% del total analizado), de las cuáles, 7 habían reconocido su consumo, 45 decían no haber consumido cocaína y 20 no contestaron a

esta pregunta. Nuestro porcentaje de consumo de cocaína es muy similar al referido por el OEDA para la población general y superior al referido por las mujeres españolas en todos los rangos de edad fértil.

Escaso es el consenso sobre los efectos reales que produce el consumo de cocaína durante la gestación, tanto sobre la mujer como sobre el feto. En nuestra serie, las mujeres consumidoras de cocaína tuvieron mayor número de abortos y de IVEs que los controles, tanto cuando el hábito de consumo era asociado a otras sustancias como cuando existía un monoconsumo de cocaína. También fue significativamente mayor el número de cesáreas que se tuvo que realizar en este colectivo, asociado a la mayor morbilidad perinatal que conlleva este hábito.

Uno de los efectos más contrastado del consumo de cocaína durante la gestación es el daño que ejerce directamente sobre la placenta, produciendo fenómenos de vasoconstricción con la consiguiente disminución del flujo placentario al feto causando un estado relativo de hipoxia y aumentando los problemas perinatales [61, 195, 196]. En nuestro estudio la cocaína se asoció con mayor número de alteraciones del registro oxícardiográfico y mayor índice de sufrimiento perinatal, con más necesidad de RCP neonatal avanzada y menores puntuaciones en el Test de Apgar al minuto de vida. Esto se produjo en los grupos de policonsumo de cocaína con otras sustancias pero también al analizar la exposición a esta sustancia de manera individual.

La exposición prenatal a cocaína se asocia con alteraciones del crecimiento intraútero y aumenta el riesgo de tener un parto prematuro [53, 54, 59]. En nuestra serie los niños expuestos tuvieron una edad gestacional significativamente menor que los controles. En cuanto a la somatometría neonatal se obtuvieron resultados paradójicos. Valorado el grupo de monoconsumo de cocaína, los niños tuvieron un peso y longitud al nacimiento mayor que los controles; sin embargo, al evaluar la cocaína en policonsumo sí se obtuvo un peso, longitud y perímetro craneal significativamente menor que los controles, como se describe en la literatura [53, 54, 55, 59]. Los niños expuestos siguieron teniendo un peso y longitud menor del percentil 10 ajustado por edad y sexo, a los seis y doce meses. Igualmente, a los doce meses tenían un porcentaje de perímetro craneal por debajo del percentil tres, de manera significativa al compararlo con los controles. Varias publicaciones han relacionado la exposición a esta sustancia con la microcefalia [53, 54, 59].

Los hijos de madres consumidoras de nuestra serie ingresaron más en el periodo neonatal que los niños no expuestos a ninguna sustancia. Este mayor número de ingresos fue a expensas de un mayor porcentaje de síndrome de abstinencia fruto del policonsumo de cocaína con opioides. Igualmente, en estos niños también fue significativamente mayor el número de ingresos hasta los dos años de edad. Este hecho se ha relacionado por algunos autores con la falta de capacidad de resolución de problemas y la peor tolerancia al estrés de las mujeres consumidoras de cocaína y/u opioides.

Evaluando el neurodesarrollo en la infancia temprana de los niños expuestos hasta los tres años de edad, encontramos un mayor porcentaje de problemas motores, de dificultades para el juego funcional, de movimientos estereotipados y de alteraciones en el lenguaje que entre los niños del grupo control. Varios estudios afirman la relación entre la exposición prenatal a cocaína y las alteraciones del lenguaje que, si bien pueden ser pequeñas alteraciones, son persistentes en el tiempo llegando a ser evidentes en la edad escolar [8, 199, 201-203].

Tras la exposición fetal a cocaína debemos esperar cambios permanentes en la estructura cerebral y en su función que producirán alteraciones en la vida futura del niño [6], aunque son muchas las discrepancias sobre los efectos reales que tiene esta exposición sobre el neurocomportamiento a medio-largo plazo. Algunos estudios encuentran un aumento de los trastornos desafiantes-oposicionistas y de TDAH, mientras que otros no encontraron ninguna asociación [9, 205]. En nuestro caso habrá que esperar a que los niños tengan mayor edad para poder valorar la presencia de estos trastornos.

5.6.5 Anfetaminas

El porcentaje de población española que ha consumido éxtasis alguna vez en la vida se sitúa por debajo del 4% y los que lo hacen sitúan el inicio de su consumo en torno a los 20 años de media [19]. Según el OEDA, el 1,2% de las mujeres entre 15-24 años habían consumido anfetaminas en los últimos 12 meses, el 0,7% entre los 25-34 años, y el 0,2% entre los 35-44 años [20]. En nuestro estudio encontramos 18 casos positivos a anfetaminas (2% del total analizado), de las cuales ninguna había reconocido su consumo: 16 dijeron no haber consumido estas sustancias y dos no contestaron a esta pregunta.

El consumo de derivados amfetamínicos durante el embarazo se ha relacionado con una mayor incidencia de aborto espontáneo, parto prematuro, hipertensión arterial, desprendimiento placentario y muerte fetal intrauterina. También se ha relacionado con retraso de crecimiento intrauterino y malformaciones congénitas entre las que destacan las alteraciones cardíacas [53, 207].

Se han descrito trastornos neurocomportamentales. Aunque existe poca literatura al respecto, parece que los niños expuestos a MA presentan menor rendimiento escolar comparándolos con la población general [208]. También obtuvieron puntuaciones inferiores en atención sostenida, memoria espacial y verbal a largo plazo e integración visual y motora [207].

En nuestra serie las mujeres consumidoras de anfetaminas tuvieron un porcentaje significativamente mayor de IVEs. Se constató una mayor morbilidad perinatal en los neonatos expuestos con una mayor necesidad de RCP avanzada y peores puntuaciones en el Test de Apgar al minuto, con un mayor sufrimiento perinatal. Esta morbilidad se objetivó tanto en el grupo de consumo de anfetaminas asociado a otras sustancias como en el de monoconsumo.

No se ha constatado en nuestra serie el retraso de crecimiento intrauterino secundario a esta exposición, ni un menor crecimiento de estos niños en los dos primeros años de vida. Tampoco constatamos ninguna alteración en los ítems evaluados en relación al neurodesarrollo, probablemente por el escaso tamaño muestral de esta exposición.

5.6.6 Opioides (heroína y metadona)

La heroína pertenece a las conocidas como "drogas viejas". Tuvo un boom de consumo en las décadas de los 70 y los 80 con un descenso progresivo posterior, pasando a tener en la actualidad una prevalencia de consumo residual en la población española entre 15 y 64 años. El porcentaje de personas que han consumido heroína alguna vez en la vida no alcanza el 1% [19]. En nuestro estudio encontramos 33 muestras positivas a heroína y metadona (3,8% del total analizado). De estas 33, en nueve se trataba de un consumo de metadona conocido, 18 decían no haber consumido ningún opioide, y seis no contestaron a esta pregunta.

Que se trate de un consumo residual no quiere decir que tenga pocos efectos sobre el feto y el niño. El colectivo de mujeres consumidoras de opioides suele llevar asociado una multitud de problemas más allá de los producidos por la propia sustancia. Hablamos de marginalidad, malos tratos, desnutrición, pobreza, prostitución, etc., todo muy lejos del ambiente necesario para el correcto desarrollo de un niño. En estudios previos realizados en nuestro medio ya se puso de manifiesto que la convivencia con los padres biológicos no resultó la mejor opción para estos niños y alrededor del 40% de los niños concedidos en custodia a sus padres al alta hospitalaria la perdieron transcurrido un tiempo variable [276]. Un porcentaje elevado de los niños expuestos a opioides abandonarán el hospital con personas diferentes a sus progenitores para vivir en centros de atención de menores o en casas de acogida, situación que dista mucho de la ideal para el correcto desarrollo de un niño.

Debemos destacar que, si bien el consumo de heroína ha disminuído, el consumo de medicamentos opiáceos, dispensados con receta, ha aumentado de manera significativa, en los últimos años en todo el mundo [107, 210, 211]. Esta ha traído consigo el aumento del número de SAN secundarios a la ingesta de estos medicamentos. En nuestra serie solo hemos registrado SAN por consumo de heroína y/o metadona, ninguno por otros fármacos, aunque sí se han detectado en el análisis de las muestras sustancias como el fentanilo, la morfina o la codeína. Sin embargo, en ningún caso se ha diagnosticado SAN en estos niños.

Los primeros efectos que se objetivaron en las mujeres consumidoras de opiáceos de nuestra muestra fueron los que tienen que ver con su historia obstétrica. Tuvieron un número significativamente más elevado de gestaciones que las no consumidoras y secundariamente mayor número de abortos e IVEs. En este colectivo fue necesaria una mayor realización de cesáreas que en el grupo control.

La vía de consumo habitual de la heroína es la inyectada y por ello son el colectivo en el que se perpetúan las enfermedades infecciosas transmisibles por vía parenteral,

fundamentalmente VIH y VHC. Esto hace que los niños estén expuestos a estas enfermedades ya durante su periodo fetal con la consecuente necesidad de realización de pruebas complementarias cuando nacen, la administración de fármacos para tratar de minimizar la transmisión y los controles hospitalarios posteriores hasta poder asegurar, en el mejor de los casos, que no han adquirido la enfermedad.

En nuestra serie se objetivó un mayor índice de prematuridad entre los expuestos a opioides. Un 24,2% frente al 4,5% del grupo control tuvieron una edad gestacional inferior a 37 semanas. Tuvieron un peso, longitud y/o perímetro craneal al nacimiento significativamente menor que los controles, por debajo de percentil 10 ajustados por edad y sexo. Esto ya está ampliamente descrito en la literatura como el primer efecto constatable nada más nacer [53]. Hay pocos estudios que valoren la evolución somatométrica de los niños expuestos intraútero a opioides [23]. En nuestra serie tuvieron un peso y longitud significativamente menor que los controles a los 6, 12, 18 y 24 meses y un PC menor hasta los 18 meses, no constatándose a los 24 meses.

Los niños expuestos tuvieron un porcentaje mayor de ingresos en periodo neonatal, tanto por el síndrome de abstinencia secundario al consumo de opiáceos, como por motivos de índole diferente. Igualmente fueron niños con una mayor necesidad de ingreso hospitalario hasta los 24 meses de edad.

Queda mucho por aclarar sobre los efectos de los opioides sobre el neurodesarrollo de los niños expuestos [23]. En nuestra serie se objetivó un porcentaje significativamente mayor de test M-CHAT alterados en los niños expuestos cuando se trató de evaluar el riesgo de padecer algún trastorno del espectro autista. Fueron niños con más problemas motores, con dificultades para el juego funcional, con hipersensibilidad al ruido, dificultad para establecer conductas de imitación, mayor número de movimientos estereotipados y falta de interacción social.

No debemos olvidar que en este grupo de consumo es en el que es más frecuente el policonsumo de sustancias y por tanto se hace aún más difícil tratar de esclarecer cual es la droga responsable de cada problema que aparece. Además, los hijos de madres consumidoras de opioides tienen toda la problemática social añadida, ya comentada con anterioridad, que hace que su desarrollo sea más desfavorable que el de sus iguales no expuestos a tóxicos.

5.6.7 Fármacos

Desde el año 2009 el consumo de hipnosedantes mostró una tendencia ascendente hasta 2013, año en el que se registró la mayor prevalencia de la serie EDADES cuando el 22,2% de la población española declaraba haber tomado tranquilizantes o somníferos alguna vez. En los años posteriores se frenó ligeramente el consumo. Las mujeres son las que más consumen estos medicamentos y lo hacen a una edad más avanzada que el resto de sustancias analizadas. El primer consumo se realiza por término medio en torno a los 35 años de edad [19].

Paralelamente, al aumento de consumo de estos fármacos en la sociedad se ha objetivado un incremento del uso durante la gestación. El hecho de que sea recetado por un médico da una sensación de inocuidad al medicamento no siempre cierta, porque aunque de nuevo debemos hablar de controversia en la literatura sobre los verdaderos efectos de cada sustancia, hay varias publicaciones que aseguran una interferencia en el normal desarrollo del feto y posteriormente del niño.

En nuestra serie, a nivel obstétrico se ha encontrado el mismo aumento de abortos e IVEs que en el resto de grupos analizados, siempre cuando se trata del consumo de fármacos asociado a otras sustancias de abuso.

En la literatura hay pocos datos sobre los verdaderos efectos de estos fármacos en el periodo neonatal. Algunos autores han constatado un mayor porcentaje de complicaciones como la prematuridad o un mayor número de malformaciones menores [215]. En nuestra serie se objetivó un mayor número de partos prematuros y los niños tuvieron un peso al nacimiento y/o un perímetro craneal significativamente menor que los controles, ambos por debajo de percentil 10 ajustados por edad y sexo. En la evolución somatométrica de los niños expuestos de nuestra serie encontramos que tuvieron un peso y/o una longitud significativamente menor que los controles a los 6, 12, 18 y 24 meses y un PC menor a los 12 meses, que no se constató en el resto de momentos analizados.

Los niños expuestos tuvieron un porcentaje mayor de ingresos en periodo neonatal, tanto en relación con una posible abstinencia como por otros motivos, siempre en grupos de policonsumo de sustancias. Hay que recordar aquí que fármacos como las benzodiazepinas producen el llamado "síndrome del bebé flácido" que incluye letargia, escaso reflejo de succión, distrés respiratorio, hipotonía, hiporreflexia y dificultad para mantener la temperatura corporal, todos síntomas compartidos con patologías neonatales habituales y por tanto, difícil de asociar al consumo de medicamentos maternos, especialmente si se desconoce esta situación [109]. El consumo de ISRS también se ha asociado con signos/síntomas inespecíficos como llanto, irritabilidad, jitterines, fiebre, temblores, convulsiones, etc..., y que pueden aparecer desde 1 hora tras el nacimiento hasta varios días después [112, 215]. No se debe banalizar el uso de estos medicamentos durante la gestación y es muy importante que se registren de una manera adecuada y accesible en la historia clínica de las gestantes estos tratamientos para que sea más fácil pensar en ellos cuando un neonato presenta una clínica para la que no se encuentra una causa aparente.

Disponemos de escasos estudios que evalúen el efecto de la exposición prenatal a este tipo de sustancias sobre el neurodesarrollo, y los que existen reflejan resultados divergentes [217, 218]. En nuestra serie los niños expuestos a fármacos tuvieron más problemas motores, dificultades para el juego funcional, dificultad para establecer conductas de imitación, mayor porcentaje de movimientos estereotipados (esto también se produjo cuando se evaluó el monoconsumo de fármacos) y mayor número de alteraciones del lenguaje.

En cualquier caso, siempre que sea necesario el uso de estos medicamentos debe mantenerse durante la gestación, a la dosis mínima eficaz, con precaución y bajo un estricto control médico, tanto de la gestante como del neonato, ya que retirarlo podría tener peores efectos en la diada madre/recién nacido [112].

En este área de conocimiento se torna en imprescindible la realización de estudios en modelos animales. Como se ha expuesto en este trabajo, nos encontramos en una situación en la que es muy difícil separar el efecto real de cada droga consumida durante el embarazo, del ambiente y la susceptibilidad genética a la que están expuestos los fetos, por lo que es muy complicado afinar cuál de ellos es el responsable de una alteración determinada. Lo que podemos afirmar en este momento es que no existe una dosis tóxica establecida de ninguna de las sustancias mencionadas en este trabajo, por lo que, dicho de otra manera, no existe una dosis segura a la cual la exposición intraútero no ocasione daño.

Hasta la fecha, varios estudios en modelo animal confirman los hallazgos clínicos sobre la repercusión de la exposición a las diferentes drogas demostrando la poca inocuidad de las mismas. El período prenatal juega un papel fundamental en el desarrollo del cerebro humano [185]. En los últimos años la comunidad científica ha aumentado su conocimiento en la importancia del desarrollo en el periodo prenatal y postnatal temprano para el desarrollo de enfermedades crónicas y psiquiátricas, lo que inevitablemente, conduce a un nuevo enfoque de estas patologías y justifica la importancia del seguimiento a largo plazo de los niños expuestos intraútero a sustancias de abuso [185].

5.7 FUTURO

Desde el punto de vista de laboratorio

- Ampliar y mejorar los métodos de detección. Actualmente se están diseñando y validando nuevos procesos analíticos para la detección de nicotina, benzodiazepinas y antidepresivos en meconio y de cannabis y alcohol en placenta y cordón umbilical.
- Continuar desarrollando y perfeccionando el procesado y análisis de las matrices biológicas placenta y cordón umbilical para llegar a poder utilizarlas como una buena alternativa al meconio.

Desde el punto de vista clínico

Se tratará de continuar con la evaluación de los niños de esta cohorte en la edad escolar y a ser posible en su adolescencia para valorar los efectos que puede tener la exposición intraútero a las diferentes sustancias sobre la aparición de problemas de aprendizaje, alteración de funciones cognitivas, menores logros académicos, problemas de comportamiento, conductas adictivas tempranas, etc.

5.8 REFLEXIÓN

“Te necesitan, protégeles” (Campaña de seguridad de los niños en el vehículo, AEP). *“Despierta, desayuna”* (Prevención de la obesidad infantil, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad). *“Esta niña fuma un paquete al día”* (Campaña Riesgos en la infancia ocasionados por el aire contaminado por el humo del tabaco, Ministerio de Salud, Servicios Sociales e Igualdad). *“Hay trenes que es mejor no coger”* (Campaña de prevención del consumo y adicción a cannabis y cocaína, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad)...

Niños, adolescentes, jóvenes... Desde que nacen se nos recuerda a los adultos constantemente los peligros a los que exponemos a los más pequeños, a los propios y a los ajenos y los peligros que les acompañarán hasta su mayoría de edad.

Ciertamente son nuestra responsabilidad colectiva, no solo por una cuestión afectiva, sino porque en la naturaleza la evolución nos predispone al cuidado de los nuevos miembros de nuestra sociedad, ya que en ellos está el futuro.

Este recordatorio continuo de los peligros a los que se enfrentan nuestros niños durante su infancia y adolescencia es adecuado, ya que hay que preparar a los pequeños para que sepan discernir a lo largo de su vida cuestiones que pueden marcar su futuro; y a sus padres se les enseña que pequeñas decisiones pueden salvar o destruir el porvenir de sus hijos.

No obstante, hay una nula o al menos escasa incidencia en una etapa de la vida en la que los niños dependen exclusivamente de los errores y aciertos de sus padres, la etapa prenatal.

Nos encontramos a diario con una serie de actitudes por parte de los progenitores que "no podrán tener consecuencias", si no que tienen consecuencias reales en la salud y el futuro de sus hijos, y todos entendemos que es responsabilidad de la mujer el buen criterio de las decisiones que ha de tomar. Esto es cierto, pero es también responsabilidad de la sociedad y especialmente de los profesionales sanitarios responsables de su cuidado y del de su hijo, mantenerla informada de los riesgos que tendrán en la vida de su hijo las decisiones y actitudes que ella adopte durante el embarazo, de igual modo que le recordamos mediante las campañas de prevención los riesgos a los que expone a sus hijos una vez que estos ya han venido al mundo.

Muchas veces obviamos los comportamientos más absurdos, precisamente por eso, porque nos parece innecesario recordarlos dada la insensatez a la que los atribuimos, pero hemos de recordar que no hace muchos años los médicos y enfermeras fumaban en los hospitales, un vehículo particular era un pequeño autobús en el que se apilaban una docena de adolescentes unos encima de otros, los niños regordetes exhalaban salud y el alcohol ayudaba a desinhibir a los jóvenes para mantener relaciones sexuales sin protección.

Los jóvenes que vivieron todas estas "sanas" experiencias, son los que ahora llegan a nosotros como adultos y al igual que les recordamos, año tras año, en infinitas campañas publicitarias los riesgos a los que están sometidos, deberíamos de hacer un especial esfuerzo en transmitir, que en el momento de mayor fragilidad de sus hijos, en el que se están desarrollando todos sus órganos, las decisiones que adopten sobre sus hábitos afectarán decisivamente a la salud de sus niños.

Es cuestión de los publicistas ser amables o duros en los mensajes, pero es responsabilidad de los profesionales de la salud ser tajantes en la información sobre las consecuencias.

Trabajos como el presente ayudan a reflexionar sobre la importancia de:

- Incrementar campañas preventivas del consumo gestacional y pregestacional.
- Considerar la legislación de medidas punitivas como en otros tipos de maltrato.
- Activar métodos de screening durante el embarazo para el diagnóstico y desarrollo de actividades de deshabitación específicas. Desarrollar equipos multidisciplinares que realicen este tipo de actividades.
- Aumentar la conciencia social y sanitaria sobre este problema, para un mayor diagnóstico que permita garantizar el seguimiento y tratamiento del menor cuando se detecten alteraciones en su evolución.



6

Conclusiones



6 CONCLUSIONES

1. Los métodos de detección usados rutinariamente en nuestro medio conducen a un claro infradiagnóstico del consumo de sustancias de abuso durante la gestación.
2. En la actualidad, la mujer consumidora de sustancias no tiene un perfil específico que nos permita identificar esta conducta de riesgo. El "consumo silencioso" hace que pasen desapercibidos muchos neonatos expuestos intraútero a sustancias de abuso y, en consecuencia, no se tomen las medidas adecuadas.
3. El pelo ha resultado ser la matriz más sensible para el diagnóstico del consumo de sustancias de abuso durante la gestación. Es la matriz con mayor ventana de detección y la única que nos permite conocer el consumo de primer trimestre, consumo que no puede detectarse con el meconio y la orina que son las matrices que se utilizan en la actualidad.
4. El meconio se ha mostrado más sensible que la placenta y el cordón umbilical para el diagnóstico de la exposición intraútero a opioides, cocaína y cannabis. Por lo tanto, las nuevas matrices placenta y cordón, no demuestran mejoras frente a las ya utilizadas. Sin embargo, estas matrices podrían tener su espacio en el diagnóstico de mujeres con un consumo elevado de sustancias cuando, por algún motivo, no se puede disponer de las matrices usadas habitualmente.
5. La entrevista materna no ha resultado una técnica adecuada de *screening* para detectar la situación de consumo durante la gestación. Las mujeres consumidoras no han mostrado reparos a la hora de reconocer el consumo de tabaco y/o alcohol, pero sí con el reconocimiento del consumo de drogas ilegales. Por tanto, en ausencia de un cribado universal de exposición a tóxicos intraútero y en presencia de alteraciones neonatales no explicables se debe tener en cuenta la posibilidad del consumo de sustancias de abuso o fármacos por parte de la madre y realizar las determinaciones analíticas oportunas.
6. El policonsumo ha resultado ser la forma de exposición más habitual entre las mujeres consumidoras. Este hecho ha dificultado enormemente el poder determinar qué sustancia se relaciona con cada efecto encontrado en este trabajo.
7. El consumo de sustancias de abuso durante la gestación ha demostrado relacionarse con efectos negativos tanto en la mujer como en el niño en los diferentes momentos en que estos han sido evaluados, tanto a corto como a largo plazo:

- En la mujer, el consumo de sustancias, en todos los grupos analizados, se ha asociado con un mayor número de abortos, tanto espontáneos como interrupciones voluntarias de la gestación.
- En el periodo perinatal, la exposición intraútero a tabaco y/o cannabis se ha asociado con más alteraciones del bienestar fetal y un mayor índice de sufrimiento perinatal. El monoconsumo de cocaína con más alteraciones del bienestar fetal, mayor necesidad de reanimación neonatal avanzada, menor puntuación del test de Apgar al minuto de vida y mayor sufrimiento perinatal.
- En el periodo neonatal, la exposición a cocaína, opioides y fármacos se ha asociado con una menor edad gestacional al nacimiento. La somatometría al nacimiento se ha visto afectada con un menor peso en la exposición a tabaco, cannabis, opioides y fármacos, una menor longitud en la exposición a tabaco y opioides y un menor perímetro craneal en la exposición a tabaco, cocaína y fármacos. Los niños expuestos a tabaco presentaron una peor adaptación a la vida extrauterina, con mayor necesidad de ingreso en periodo neonatal.
- En los dos primeros años de vida, la evolución somatométrica se ha mostrado afectada fundamentalmente en los expuestos a cocaína, opioides y fármacos. Los niños expuestos a cocaína y opiodes han presentado mayor necesidad de ingreso durante este periodo.
- En el neurodesarrollo, los niños expuestos a opioides han presentado un mayor porcentaje de alteración del test M-CHAT. En todos los grupos de consumo analizados se ha objetivado un mayor porcentaje de movimientos estereotipados y en los niños expuestos a cocaína y fármacos se han observado más alteraciones del lenguaje a los 3 años.
- En la patología respiratoria, los niños expuestos a tabaco y/o cannabis han presentado más episodios de bronquiolitis y de sibilancias recurrentes.



7

Propuestas



7 PROPUESTAS

- Puesta en marcha de programas de concienciación del personal sanitario implicado en la atención materno-infantil (pediatras, obstetras, anestesistas, matronas, enfermeras, auxiliares, etc) sobre los riesgos y consecuencias del consumo de sustancias de abuso durante la gestación.
- Realizar campañas de información a la población general sobre los posibles efectos de todas las sustancias, legales e ilegales, sobre el desarrollo del niño.
- Elaboración de un protocolo de actuación conjunto entre personal de obstetricia y pediatría para abordar este problema desde el inicio de la gestación.
- Plantear alternativas para aumentar el testimonio de consumo por parte de la mujer.
- Protocolizar el análisis de meconio en todos los centros, aún a sabiendas de que no es el método idóneo por no reflejar el consumo de toda la gestación. En la actualidad no todos los centros tienen acceso a este análisis.
- Plantear la posibilidad de utilizar el pelo como muestra válida para el diagnóstico de exposición intrauterino a sustancias de abuso. Es la única muestra a día de hoy que nos permite conocer el consumo durante toda la gestación.
- Plantear la posibilidad de guardar la placenta y el cordón umbilical durante un tiempo determinado por si fuese necesario recurrir a ellas para esclarecer una situación legal y/o médica.





8

Bibliografía



8 BIBLIOGRAFÍA

1. Kocherlakota P. Neonatal abstinence syndrome. *Pediatrics*. 2014;134(2):e547-61.
2. Zimmermann-Baer U, Nötzli U, Rentsch K, Bucher HU. Finnegan neonatal abstinence scoring system: normal values for first 3 days and weeks 5-6 in non-addicted infants. *Addiction*. 2010;105(3):524-8.
3. Cobrinik RW, Hood RT, Chusid E. The effect of maternal narcotic addiction on the newborn infant; review of literature and report of 22 cases. *Pediatrics*. 1959;24(2):288-304.
4. Finnegan LP, Connaughton JF, Kron RE, Emich JP. Neonatal abstinence syndrome: assessment and management. *Addict Dis*. 1975;2:141-58.
5. Ebner N, Rohrmeister K, Winklbaur B, Baewert A, Jagsch R, Peternell A, *et al*. Management of neonatal abstinence syndrome in neonates born to opioid maintained women. *Drug Alcohol Depend*. 2007;87:131-8.
6. Behnke M, Smith VC, Committee on substance abuse, Committee on fetus and newborn. Prenatal substance abuse: short- and long-term effects on the exposed fetus. *Pediatrics*. 2013;131(3):e1009-24.
7. Irner TB, Teasdale TW, Nielsen T, Vedal S, Olofsson M. Substance use during pregnancy and postnatal outcomes. *J Addict Dis*. 2012;31(1):19-28.
8. Bandstra ES, Morrow CE, Mansoor E, Accornero VH. Prenatal drug exposure: infant and toddler outcomes. *J Addict Dis*. 2010;29(2):245-58.
9. Richardson MA, Grant-Knight W, Beeghly M, Rose-Jacobs R, Chen CA, Appugliese DP, *et al*. Psychological distress among school-aged children with and without intrauterine cocaine exposure: perinatal versus contextual effects. *J Abnorm Child Psychol*. 2016;44(3):547-60.
10. Ackerman JP, Riggins T, Black MM. A review of the effects of prenatal cocaine exposure among school-aged children. *Pediatrics*. 2010;125(3):554-65.

11. Instituto Galego de estadística. [Internet]. Santiago de Compostela. [Consultada en junio de 2018]. Nacementos segundo as semanas de xestación. Disponible: [https://www.ige.eu/igebdt/esqv.jsp?ruta=verTabla.jsp?OP=1&B=1&M=&COD=324&R=9912\[12\];3\[0:1:2:3\];4\[0\];2\[0\];0\[2012:2013:2014:2015:2016\]&C=1\[0\]&F=&S=&SCF=](https://www.ige.eu/igebdt/esqv.jsp?ruta=verTabla.jsp?OP=1&B=1&M=&COD=324&R=9912[12];3[0:1:2:3];4[0];2[0];0[2012:2013:2014:2015:2016]&C=1[0]&F=&S=&SCF=)
12. United Nations Office on Drugs and Crime. [Internet]. United Nations publication, 2014. [Consultada en mayo de 2018]. World Drug Report 2014. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/wdr2014/World_Drug_Report_2014_web.pdf
13. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías. [Internet]. Luxemburgo, 2015. [Consultada en mayo de 2018]. Informe anual 2015. Disponible en: <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/974/TDAT15001ESN.pdf>
14. Tetstall E, Liu AJ, An EI, Canalese J, Nanan R. Pregnancy and neonatal characteristics of opioid-dependent Indigenous Australians: a rural and metropolitan comparison. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009;49(3):279-84.
15. Carrieri MP, Amass L, Lucas GM, Vlahov D, Wodak A, Woody GE. Buprenorphine use: the international experience. *Clin Infect Dis.* 2006;43(4):197-215.
16. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. [Internet]. Rockville, 2014. [Consultada en mayo de 2018]. Results from the 2013 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings. Disponible en: <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUHresultsPDFWHTML2013/Web/NSDUHresults2013.pdf>
17. Petersen Williams P, Jordaan E, Mathews C, Lombard C, Parry CD. Alcohol and other drug use during pregnancy among women attending midwife obstetric units in the Cape Metropole, South Africa. *Adv Prev Med.* 2014;2014:871427.
18. Sherwood RA, Keating J, Kavvadia V, Greenough A, Peters TJ. Substance misuse in early pregnancy and relationship to fetal outcome. *Eur J Pediatr.* 1999;158(6):488-92.
19. Observatorio español sobre drogas. [Internet]. Madrid. [Consultada en mayo de 2018]. Encuesta domiciliaria sobre alcohol y drogas en España (EDADES) 2015. Disponible: http://www.pnsd.mssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/2015_EDADES_Informe.pdf
20. Observatorio español sobre drogas. [Internet]. Madrid. [Consultada en mayo de 2018]. Consumo, percepciones y opiniones ante las drogas. 2013. Disponible en: http://www.pnsd.mssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/2015_Informe_Estadisticas_EDADES.pdf

21. Observatorio español sobre drogas. [Internet]. Madrid. [Consultada en mayo de 2018]. Encuesta domiciliaria sobre alcohol y drogas en España (EDADES) 2011. Disponible: http://www.pnsd.msssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/4_EDADES_2011_Informe.pdf
22. Dirección Xeral de Saúde Pública. Conducta das mulleres e do sistema sanitario antes, durante e despois do embarazo: Galicia 2016. Boletín Epidemiolóxico de Galicia. 2018;XXX(1):1-11. Disponible en: <https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/4934/BEG%20XXX-1.pdf>
23. García-Algar O, Vall Combelles O, Puig Sola C, Mur Sierra A, Scaravelli G, Pacifici R, *et al.* Exposición prenatal a drogas de abuso a través del análisis de meconio en una población de bajo nivel socioeconómico en Barcelona. *An Pediatr.* 2009;70(2):151-8.
24. Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E, Grupo Periférico del ECEMC. Consumo de tabaco durante el embarazo en España: análisis por años, comunidades autónomas y características maternas. *Med Clin.* 2005;124(3):86-92.
25. Joya X, Gomez-Culebras M, Callejón A, Friguls B, Puig C, Ortigosa S, *et al.* Cocaine use during pregnancy assessed by hair analysis in a Canary Islands cohort. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2012;12:2-8.
26. Friguls B, Joya X, García-Serra J, Gómez-Culebras M, Pichini S, Martínez S, *et al.* Assessment of exposure to drugs of abuse during pregnancy by hair analysis in a Mediterranean island. *Addiction.* 2012;107:1471-79.
27. Lendoiro E, González-Colmenero E, Concheiro-Guisán A, De Castro A, Cruz A, López-Rivadulla M *et al.* Maternal hair analysis for the detection of illicit drugs, medicines, and alcohol exposure during pregnancy. *Ther Drug Monit.* 2013;35(3):296-304.
28. Keegan J, Parva M, Finnegan M, Gerson A, Belden M. Addiction in pregnancy. *J Addict Dis.* 2010;29(2):175-91.
29. Shankaran S, Lester BM, Das A, Bauer CR, Bada HS, Lagasse L, *et al.* Impact of maternal substance use during pregnancy on childhood outcome. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12(2):143-50.
30. Piñuñuri R, Mardones C, Valenzuela C, Estay P, Llanos M. Exposición prenatal a drogas de abuso y crecimiento de lactantes de CONIN Valparaíso, Chile. *Nutr Hosp.* 2015;31(5):2070-78.

31. Joya J, Vall O (dir), García O (dir). Valoración de la exposición pasiva a sustancias de abuso en población pediátrica mediante el uso de matrices biológicas no convencionales [tesis doctoral en Internet]. Universidad Autónoma de Barcelona, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Barcelona 2012. Disponible en: <http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/98397/jjc1de1.pdf?sequence=1>
32. Concheiro-Guisán A, Concheiro M. Bioanalysis during pregnancy: recent advances and novel sampling strategies. *Bioanalysis*. 2014;6(23):3133-53.
33. Falcon M, Valero F, Pellegrini M, Rotolo MC, Scaravelli G, Joya J, *et al*. Exposure to psychoactive substances in women who request voluntary termination of pregnancy assessed by serum and hair testing. *Forensic Sci Int*. 2010;196(1-3):22-6.
34. Huestis MA, Choo RE. Drug abuse's smallest victims: in utero drug exposure. *Forensic Sci Int*. 2002;128:20-30.
35. Cavanaugh CE, Latimer WW. Recent sex trade and injection drug use among pregnant opiate and cocaine dependent women in treatment: The significance of psychiatric comorbidity. *Addict Disord Their Treat*. 2010;9(1):32-40.
36. Moodley P, Sturm AW. Sexually transmitted infections, adverse pregnancy outcome and neonatal infection. *Semin Neonatol*. 2000;5(3):255-69.
37. Observatorio español sobre drogas. [Internet]. Madrid. [Consultada en mayo de 2018]. Situación y tendencias de los problemas de drogas en España. 2009. Disponible en: <http://www.pnsd.mssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/oed-2009.pdf>
38. Martín Mardomingo MA, Solís Sánchez G, Málaga Guerrero S, Cuadrillero Quesada C, Pérez Méndez C, Matesanz Pérez JL. Consumo de drogas durante el embarazo y morbilidad neonatal: cambios epidemiológicos en los últimos 10 años. *An Pediatr*. 2003;58(6):574-9.
39. White SM. The effect of controlled drugs on the unborn child and fetus. *J Con Forensic Med*. 2001;8:129-139.
40. Sithisarn T, Granger DT, Bada HS. Consequences of prenatal substance use. *INT J Adolesc Med Health*. 2012;24:105-112.
41. Roussotte F, Soderberg L, Sowell E. Structural, metabolic, and functional brain abnormalities as a result of prenatal exposure to drugs of abuse: evidence from neuroimaging. *Neuropsychol Rev*. 2010;20(4):376-97.
42. Derauf C, Kekatpure M, Neyzi N, Lester B, Kosofsky B. Neuroimaging of children following prenatal drug exposure. *Semin Cell Dev Biol*. 2009;20(4):441-54.

43. Mansoor E, Morrow CE, Accornero VH, Xue L, Johnson AL, Anthony JC, *et al.* Longitudinal effects of prenatal cocaine use on mother-child interactions at ages 3 and 5. *J Dev Behav Pediatr.* 2012;33(1):32-41.
44. Eiden RD, Stevens A, Schuetze P, Dombkowski LE. Conceptual model for maternal behavior among polydrug cocaine-using mothers: the role of postnatal cocaine use and maternal depression. *Psychol Addict Behav.* 2006;20(1):1-10.
45. Thompson BL, Levitt P, Stanwood GD. Prenatal exposure to drugs: effects on brain development and implications for policy and education. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(4):303-12.
46. Himes SK, Stroud LR, Scheidweiler KB, Niaura RS, Huestis MA. Prenatal tobacco exposure, biomarkers for tobacco in meconium, and neonatal growth outcomes. *J Pediatr.* 2013;162(5):970-5.
47. Little J, Cardy A, Munger RG. Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 2004;82(3):213-8.
48. Little J, Cardy A, Arslan MT, Gilmour M, Mossey PA; United Kingdom-based case-control study. Smoking and orofacial clefts: a United Kingdom-based case-control study. *Cleft Palate Craniofac J.* 2004;41(4):381-6.
49. Quesada O, Gotman N, Howell HB, Funai EF, Rounsaville BJ, Yonkers KA. Prenatal hazardous substance use and adverse birth outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(8):1222-7.
50. Almario CV, Seligman NS, Dysart KC, Berghella V, Baxter JK. Risk factors for preterm birth among opiate-addicted gravid women in a methadone treatment program. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(3):326.e1-6.
51. Arlettaz R, Kashiwagi M, Das-Kundu S, Fauchère JC, Lang A, Bucher HU. Methadone maintenance program in pregnancy in a Swiss perinatal center (II): neonatal outcome and social resources. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84(2):145-50.
52. Cleary BJ, Donnelly JM, Strawbridge JD, Gallagher PJ, Fahey T, White MJ, *et al.* Methadone and perinatal outcomes: a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(2):139.e1-9.
53. Bio LL, Siu A, Poon CY. Update on the pharmacologic management of neonatal abstinence syndrome. *J Perinatol.* 2011;31(11):692-701.
54. Vucinovic M, Roje D, Vucinovic Z, Capkun V, Bucat M, Banovic I. Maternal and neonatal effects of substance abuse during pregnancy: our ten-year experience. *Yonsei Med J.* 2008;49(5):705-13.

55. Bateman DA, Chiriboga CA. Dose-response effect of cocaine on newborn head circumference. *Pediatrics*. 2000;106(3):E33.
56. Jaddoe VW, Bakker R, Hofman A, Mackenbach JP, Moll HA, Steegers EA, Witteman JC. Moderate alcohol consumption during pregnancy and the risk of low birth weight and preterm birth. The generation R study. *Ann Epidemiol*. 2007;17(10):834-40.
57. English DR, Hulse GK, Milne E, Holman CD, Bower CI. Maternal cannabis use and birth weight: a meta-analysis. *Addiction*. 1997;92(11):1553-60.
58. Hulse GK, Milne E, English DR, Holman CD. The relationship between maternal use of heroin and methadone and infant birth weight. *Addiction*. 1997;92(11):1571-9.
59. Bauer CR, Langer JC, Shankaran S, Bada HS, Lester B, Wright LL, *et al*. Acute neonatal effects of cocaine exposure during pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(9):824-34.
60. Mur Sierra A, López-Vilchez MA, Paya Panadès A. Abuso de tóxicos y gestación. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de neonatología. 2011. p117-127. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/17_1.pdf
61. Ortigosa Gómez S, López-Vilchez MA, Díaz Ledo F, Castejón Ponce E, Caballero Rabasco A, Carreras Collado R, *et al*. Consumo de drogas durante la gestación y su repercusión neonatal. Análisis de los períodos 1982-1988 y 2002-2008. *Med Clin*. 2011;136(10):423-30.
62. Law KL, Stroud LR, LaGasse LL, Niaura R, Liu J, Lester BM. Smoking during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics*. 2003;111(6 Pt 1):1318-23.
63. Dempsey DA, Hajnal BL, Partridge JC, Jacobson SN, Good W, Jones RT, *et al*. Tone abnormalities are associated with maternal cigarette smoking during pregnancy in in utero cocaine-exposed infants. *Pediatrics*. 2000;106(1 Pt 1):79-85.
64. Chiriboga CA. Fetal alcohol and drug effects. *Neurologist*. 2003;9(6):267-79.
65. Winecker RE, Goldberger BA, Tebbett IR, Behnke M, Eyler FD, Karlix JL, *et al*. Detection of cocaine and its metabolites in breast milk. *J Forensic Sci*. 2001;46(5):1221-3.
66. Steiner E, Villén T, Hallberg M, Rane A. Amphetamine secretion in breast milk. *Eur J Clin Pharmacol*. 1984;27(1):123-4.
67. Stroud LR, Paster RL, Goodwin MS, Shenassa E, Buka S, Niaura R, *et al*. Maternal smoking during pregnancy and neonatal behavior: a large-scale community study. *Pediatrics*. 2009;123(5):e842-8.

68. García del Río M, Lastra Sánchez A, Medina Soto A, Martínez León M, Lucena Travé J, Martínez Valverde A. Enfoque diagnóstico-terapéutico del hijo de madre drogadicta. *Protocolos Asociación española de Pediatría*. 2008.
69. DiFranza JR, Aligne CA, Weitzman M. Prenatal and postnatal environmental tobacco smoke exposure and children's health. *Pediatrics*. 2004;113(4):1007-15.
70. Fried PA, Watkinson B, Gray R. Growth from birth to early adolescence in offspring prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicol Teratol*. 1999;21(5):513-25.
71. Fenercioglu AK, Tamer I, Karatekin G, Nuhoglu A. Impaired postnatal growth of infants prenatally exposed to cigarette smoking. *Tohoku J Exp Med*. 2009;218(3):221-8.
72. Vik T, Jacobsen G, Vatten L, Bakketeig LS. Pre- and post-natal growth in children of women who smoked in pregnancy. *Early Hum Dev*. 1996;45(3):245-55.
73. Fried PA, James DS, Watkinson B. Growth and pubertal milestones during adolescence in offspring prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicol Teratol*. 2001;23(5):431-6.
74. Kilbride H, Castor C, Hoffman E, Fuger KL. Thirty-six-month outcome of prenatal cocaine exposure for term or near-term infants: impact of early case management. *J Dev Behav Pediatr*. 2000;21(1):19-26.
75. Hunt RW, Tzioumi D, Collins E, Jeffery HE. Adverse neurodevelopmental outcome of infants exposed to opiate in-utero. *Early Hum Dev*. 2008;84(1):29-35.
76. Visconti KC, Hennessy KC, Towers CV, Howard BC. Chronic opiate use in pregnancy and newborn head circumference. *Am J Perinatol*. 2015;32(1):27-32.
77. Sundelin Wahlsten V, Sarman I. Neurobehavioural development of preschool-age children born to addicted mothers given opiate maintenance treatment with buprenorphine during pregnancy. *Acta Paediatr*. 2013;102(5):544-9.
78. Schneider T, Bizarro L, Asherson PJ, Stolerman IP. Hyperactivity, increased nicotine consumption and impaired performance in the five-choice serial reaction time task in adolescent rats prenatally exposed to nicotine. *Psychopharmacology*. 2012;223(4):401-15.
79. Gray TR, Eiden RD, Leonard KE, Connors GJ, Shisler S, Huestis MA. Identifying prenatal cannabis exposure and effects of concurrent tobacco exposure on neonatal growth. *Clin Chem*. 2010;56(9):1442-1450.
80. Cruz A, Bouzas CA, Concheiro M. Drogas y teratogenia. *Adicciones*. 2006;18(1):1-18,245-262.

81. Thapar A, Fowler T, Rice F, Scourfield J, Van den Bree M, Thomas H, *et al.* Maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in offspring. *Am J Psychiatry.* 2003;160(11):1985-9.
82. Kotimaa AJ, Moilanen I, Taanila A, Ebeling H, Smalley SL, McGough JJ, *et al.* Maternal smoking and hyperactivity in 8-year-old children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003;42(7):826-33.
83. Wakschlag LS, Hans SL. Maternal smoking during pregnancy and conduct problems in high-risk youth: a developmental framework. *Dev Psychopathol.* 2002;14(2):351-69.
84. Batstra L, Hadders-Algra M, Neeleman J. Effect of antenatal exposure to maternal smoking on behavioural problems and academic achievement in childhood: prospective evidence from a Dutch birth cohort. *Early Hum Dev.* 2003;75(1-2):21-33.
85. Kelly SJ, Day N, Streissguth AP. Effects of prenatal alcohol exposure on social behavior in humans and other species. *Neurotoxicol Teratol.* 2000;22(2):143-9.
86. Goldschmidt L, Day NL, Richardson GA. Effects of prenatal marijuana exposure on child behavior problems at age 10. *Neurotoxicol Teratol.* 2000;22(3):325-36.
87. Sood BG, Nordstrom Bailey B, Covington C, Sokol RJ, Ager J, Janisse J, *et al.* Gender and alcohol moderate caregiver reported child behavior after prenatal cocaine. *Neurotoxicol Teratol.* 2005;27(2):191-201.
88. Bendersky M, Bennett D, Lewis M. Aggression at age 5 as a function of prenatal exposure to cocaine, gender, and environmental risk. *J Pediatr Psychol.* 2006;31(1):71-84.
89. Bada HS, Das A, Bauer CR, Shankaran S, Lester B, LaGasse L, *et al.* Impact of prenatal cocaine exposure on child behavior problems through school age. *Pediatrics.* 2007;119(2):e348-59.
90. Fried PA, Watkinson B, Gray R. Differential effects on cognitive functioning in 13- to 16-year-olds prenatally exposed to cigarettes and marihuana. *Neurotoxicol Teratol.* 2003;25(4):427-36.
91. Howell KK, Lynch ME, Platzman KA, Smith GH, Coles CD. Prenatal alcohol exposure and ability, academic achievement, and school functioning in adolescence: a longitudinal follow-up. *J Pediatr Psychol.* 2006;31(1):116-26.
92. Fried PA, Smith AM. A literature review of the consequences of prenatal marihuana exposure. An emerging theme of a deficiency in aspects of executive function. *Neurotoxicol Teratol.* 2001;23(1):1-11.

93. Arendt RE, Short EJ, Singer LT, Minnes S, Hewitt J, Flynn S, *et al.* Children prenatally exposed to cocaine: developmental outcomes and environmental risks at seven years of age. *J Dev Behav Pediatr.* 2004;25(2):83-90.
94. Savage J, Brodsky NL, Malmud E, Giannetta JM, Hurt H. Attentional functioning and impulse control in cocaine-exposed and control children at age ten years. *J Dev Behav Pediatr.* 2005;26(1):42-7.
95. Mayes L, Snyder PJ, Langlois E, Hunter N. Visuospatial working memory in school-aged children exposed in utero to cocaine. *Child Neuropsychol.* 2007;13(3):205-18.
96. Lewis BA, Singer LT, Short EJ, Minnes S, Arendt R, Weishampel P, *et al.* Four-year language outcomes of children exposed to cocaine in utero. *Neurotoxicol Teratol.* 2004;26(5):617-27.
97. Streissguth AP, Barr HM, Sampson PD. Moderate prenatal alcohol exposure: effects on child IQ and learning problems at age 7 1/2 years. *Alcohol Clin Exp Res.* 1990;14(5):662-9.
98. Goldschmidt L, Richardson GA, Cornelius MD, Day NL. Prenatal marijuana and alcohol exposure and academic achievement at age 10. *Neurotoxicol Teratol.* 2004;26(4):521-32.
99. Morrow CE, Culbertson JL, Accornero VH, Xue L, Anthony JC, Bandstra ES. Learning disabilities and intellectual functioning in school-aged children with prenatal cocaine exposure. *Dev Neuropsychol.* 2006;30(3):905-31.
100. Levine TP, Liu J, Das A, Lester B, Lagasse L, Shankaran S, *et al.* Effects of prenatal cocaine exposure on special education in school-aged children. *Pediatrics.* 2008;122(1):e83-91.
101. Hurt H, Brodsky NL, Roth H, Malmud E, Giannetta JM. School performance of children with gestational cocaine exposure. *Neurotoxicol Teratol.* 2005;27(2):203-11.
102. Spiteri Cornish K, Hrabovsky M, Scott NW, Myerscough E, Reddy AR. The short- and long-term effects on the visual system of children following exposure to maternal substance misuse in pregnancy. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(1):190-4.
103. Frank DA, Augustyn M, Knight WG, Pell T, Zuckerman B. Growth, development and behavior in early childhood following prenatal cocaine exposure; a systematic review. *JAMA.* 2001;285(12):1613-25.
104. García-Algar O, Mur Sierra A. Exposición a drogas de abuso en pediatría. *An Pediatr.* 2013;79(2):65-67.

105. Massa H, Laco CM, Vutskits L. Effects of morphine on the differentiation and survival of developing pyramidal neurons during the brain growth spurt. *Toxicol Sci.* 2012;130(1):168-79.
106. Buckingham-Howes S, Berger SS, Scaletti LA, Black MM. Systematic review of prenatal cocaine exposure and adolescent development. *Pediatrics.* 2013;131(6):e1917-36.
107. Wachman EM, Hayes MJ, Sherva R, Brown MS, Davis JM, Farrer LA, *et al.* Variations in opioid receptor genes in neonatal abstinence syndrome. *Drug Alcohol Depend.* 2015;155:253-9.
108. Cleary BJ, Donnelly J, Strawbridge J, Gallagher PJ, Fahey T, Clarke M, *et al.* Methadone dose and neonatal abstinence syndrome-systematic review and meta-analysis. *Addiction.* 2010;105(12):2071-84.
109. Kieviet N, Dolman KM, Honig A. The use of psychotropic medication during pregnancy: how about the newborn? *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9:1257-66.
110. Seligman NS, Salva N, Hayes EJ, Dysart KC, Pequignot EC, Baxter JK. Predicting length of treatment for neonatal abstinence syndrome in methadone-exposed neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(4):396.e1-7.
111. Liu AJ, Jones MP, Murray H, Cook CM, Nanan R. Perinatal risk factors for the neonatal abstinence syndrome in infants born to women on methadone maintenance therapy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010;50(3):253-8.
112. Hudak ML, Tan RC, The Committee on Drugs and The Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics.* 2012;129(2):e540-60.
113. Logan BA, Brown MS, Hayes MJ. Neonatal abstinence syndrome: treatment and pediatric outcomes. *Clin Obstet Gynecol.* 2013;56(1):186-92.
114. Nanovskaya TN, Nekhayeva IA, Hankins GD, Ahmed MS. Transfer of methadone across the dually perfused preterm human placental lobule. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(1):126.e1-4.
115. Barr GA, McPhie-Lalmansingh A, Perez J, Riley M. Changing mechanisms of opiate tolerance and withdrawal during early development: animal models of the human experience. *ILAR J.* 2011;52(3):329-41.
116. Dysart K, Hsieh HC, Kaltenbach K, Greenspan JS. Sequela of preterm versus term infants born to mothers on a methadone maintenance program: differential course of neonatal abstinence syndrome. *J Perinat Med.* 2007;35(4):344-6.

117. Saiki T, Lee S, Hannam S, Greenough A. Neonatal abstinence syndrome-postnatal ward versus neonatal unit management. *Eur J Pediatr*. 2010;169(1):95-8.
118. Mehta A, Forbes KD, Kuppala VS. Neonatal Abstinence Syndrome Management From Prenatal Counseling to Postdischarge Follow-up Care: Results of a National Survey. *Hosp Pediatr*. 2013;3(4):317-23.
119. Concheiro M, Jones HE, Johnson RE, Choo R, Shakleya DM, Huestis MA. Umbilical cord monitoring of in utero drug exposure to buprenorphine and correlation with maternal dose and neonatal outcomes. *J Anal Toxicol*. 2010;34(8):498-505.
120. Pritham UA, Paul JA, Hayes MJ. Opioid dependency in pregnancy and length of stay for neonatal abstinence syndrome. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2012;41(2):180-90.
121. Abdel-Latif ME, Pinner J, Clews S, Cooke F, Lui K, Oei J. Effects of breast milk on the severity and outcome of neonatal abstinence syndrome among infants of drug-dependent mothers. *Pediatrics*. 2006;117(6):e1163-9.
122. Hünseler C, Brückle M, Roth B, Kribs A. Neonatal opiate withdrawal and rooming-in: a retrospective analysis of a single center experience. *Klin Padiatr*. 2013;225(5):247-51.
123. Hodgson ZG, Abrahams RR. A rooming-in program to mitigate the need to treat for opiate withdrawal in the newborn. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012;34(5):475-81.
124. Florescu A, Ferrence R, Einarson T, Selby P, Soldin O, Koren G. Methods for quantification of exposure to cigarette smoking and environmental tobacco smoke: focus on developmental toxicology. *Ther Drug Monit*. 2009;31(1):14-30.
125. Holz NE, Boecker R, Baumeister S, Hohm E, Zohsel K, Buchmann AF, *et al*. Effect of prenatal exposure to tobacco smoke on inhibitory control: neuroimaging results from a 25-year prospective study. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(7):786-96.
126. Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Hum Reprod Update*. 2011;17(5):589-604.
127. Bailey BA, McCook JG, Hodge A, McGrady L. Infant birth outcomes among substance using women: why quitting smoking during pregnancy is just as important as quitting illicit drug use. *Matern Child Health J*. 2012;16(2):414-22.
128. Simón L, Pastor-Barriuso R, Boldo E, Fernández-Cuenca R, Ortiz C, Linares C, *et al*. Smoke-Free Legislation in Spain and Prematurity. *Pediatrics*. 2017;139(6):e20162068.

129. World Health Organization. [Internet]. Suiza. [Consultada en mayo de 2018]. WHO report on the global tobacco epidemic 2013. Enforcing bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship. Disponible en: http://www.who.int/tobacco/global_report/2013/en/
130. Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet*. 2011;377(9760):139-46.
131. Dempsey D, Jacob P 3rd, Benowitz NL. Nicotine metabolism and elimination kinetics in newborns. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;67(5):458-65.
132. Fríguls B, García-Algar O, Puig C, Figueroa C, Sunyer J, Vall O. Exposición prenatal y posnatal al tabaco y síntomas respiratorios y alérgicos en los primeros años de vida. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(12):585-90.
133. Koren G, Blanchette P, Lubetzky A, Kramer M. Hair nicotine: cotinine metabolic ratio in pregnant women: a new method to study metabolism in late pregnancy. *Ther Drug Monit*. 2008;30(2):246-8.
134. Dempsey D, Jacob P 3rd, Benowitz NL. Accelerated metabolism of nicotine and cotinine in pregnant smokers. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;301(2):594-8.
135. Holloway AC, Salomon A, Soares MJ, Garnier V, Raha S, Sergent F, *et al*. Characterization of the adverse effects of nicotine on placental development: in vivo and in vitro studies. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014;306(4):E443-56.
136. Liang K, Poytress BS, Chen Y, Leslie FM, Weinberger NM, Metherate R. Neonatal nicotine exposure impairs nicotinic enhancement of central auditory processing and auditory learning in adult rats. *Eur J Neurosci*. 2006;24(3):857-66.
137. Murin S, Rafii R, Bilello K. Smoking and smoking cessation in pregnancy. *Clin Chest Med*. 2011;32(1):75-91.
138. Rogers JM. Tobacco and pregnancy: overview of exposures and effects. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2008;84(1):1-15.
139. Suter M, Abramovici A, Showalter L, Hu M, Shope CD, Varner M, *et al*. In utero tobacco exposure epigenetically modifies placental CYP1A1 expression. *Metabolism*. 2010;59(10):1481-90.
140. Habek D, Habek JC, Ivanisević M, Djelmis J. Fetal tobacco syndrome and perinatal outcome. *Fetal Diagn Ther*. 2002;17(6):367-71.

141. Chevrier C, Bahuau M, Perret C, Iovannisci DM, Nelva A, Herman C, *et al.* Genetic susceptibilities in the association between maternal exposure to tobacco smoke and the risk of nonsyndromic oral cleft. *Am J Med Genet A.* 2008;146A(18):2396-406.
142. Abel EL. Smoking during pregnancy: a review of effects on growth and development of offspring. *Hum Biol.* 1980;52(4):593-625.
143. Espy KA, Fang H, Johnson C, Stopp C, Wiebe SA. Prenatal tobacco exposure: developmental outcomes in the neonatal period. *Dev Psychol.* 2011;47(1):153-6.
144. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med.* 1999;340(16):1234-8.
145. Xu D, Liang G, Yan YE, He WW, Liu YS, Chen LB, *et al.* Nicotine-induced over-exposure to maternal glucocorticoid and activated glucocorticoid metabolism causes hypothalamic-pituitary-adrenal axis-associated neuroendocrine metabolic alterations in fetal rats. *Toxicol Lett.* 2012;209(3):282-90.
146. DiFranza JR, Lew RA. Effect of maternal cigarette smoking on pregnancy complications and sudden infant death syndrome. *J Fam Pract.* 1995;40(4):385-94.
147. De Zeeuw P, Zwart F, Schrama R, van Engeland H, Durston S. Prenatal exposure to cigarette smoke or alcohol and cerebellum volume in attention-deficit/hyperactivity disorder and typical development. *Transl Psychiatry.* 2012;2:e84.
148. Gautam P, Warner TD, Kan EC, Sowell ER. Executive function and cortical thickness in youths prenatally exposed to cocaine, alcohol and tobacco. *Dev Cogn Neurosci.* 2015;16:155-65.
149. Bada HS, Das A, Bauer CR, Shankaran S, Lester BM, Gard CC, *et al.* Low birth weight and preterm births: etiologic fraction attributable to prenatal drug exposure. *J Perinatol.* 2005;25(10):631-7.
150. Giannì ML, Picciolini O, Vegni C, Gardon L, Fumagalli M, Mosca F. Twelve-month neurofunctional assessment and cognitive performance at 36 months of age in extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2007;120(5):1012-9.
151. Langley K, Rice F, van den Bree MB, Thapar A. Maternal smoking during pregnancy as an environmental risk factor for attention deficit hyperactivity disorder behaviour. A review. *Minerva Pediatr.* 2005;57(6):359-71.
152. Dwyer JB, Broide RS, Leslie FM. Nicotine and brain development. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2008;84(1):30-44.

153. Kalkbrenner AE, Braun JM, Durkin MS, Maenner MJ, Cunniff C, Lee LC, *et al.* Maternal smoking during pregnancy and the prevalence of autism spectrum disorders, using data from the autism and developmental disabilities monitoring network. *Environ Health Perspect.* 2012;120(7):1042-8.
154. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet.* 1998;351(9111):1225-32.
155. Li JS, Peat JK, Xuan W, Berry G. Meta-analysis on the association between environmental tobacco smoke (ETS) exposure and the prevalence of lower respiratory tract infection in early childhood. *Pediatr Pulmonol.* 1999;27(1):5-13.
156. Kanchongkittiphon W, Gaffin JM, Phipatanakul W. The indoor environment and inner-city childhood asthma. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2014;32(2):103-10.
157. Lannerö E, Wickman M, Pershagen G, Nordvall L. Maternal smoking during pregnancy increases the risk of recurrent wheezing during the first years of life (BAMSE). *Respir Res.* 2006;7:3.
158. Neuman A, Hohmann C, Orsini N, Pershagen G, Eller E, Kjaer HF, *et al.* Maternal smoking in pregnancy and asthma in preschool children: a pooled analysis of eight birth cohorts. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(10):1037-43.
159. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, *et al.* Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2012;129(4):735-44.
160. Fuentes-Leonarte V, Estarlich M, Ballester F, Murcia M, Esplugues A, Aurekoetxea JJ, *et al.* Pre- and postnatal exposure to tobacco smoke and respiratory outcomes during the first year. *Indoor Air.* 2015;25(1):4-12.
161. Gilliland FD, Li YF, Peters JM. Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(2):429-36.
162. Jaakkola JJ, Kosheleva AA, Katsnelson BA, Kuzmin SV, Privalova LI, Spengler JD. Prenatal and postnatal tobacco smoke exposure and respiratory health in Russian children. *Respir Res.* 2006;7(1):48.
163. Cheraghi M, Salvi S. Environmental tobacco smoke (ETS) and respiratory health in children. *Eur J Pediatr.* 2009;168(8):897-905.
164. Marco Tejero A, Pérez Trullén A, Córdoba García R, García Sánchez N, Cabañas Bravo MJ. La exposición al humo de tabaco en el hogar aumenta la frecuentación por patología respiratoria en la infancia. *An Pediatr.* 2007;66(5):475-80.

165. Stathis SL, O'Callaghan DM, Williams GM, Najman JM, Andersen MJ, Bor W. Maternal cigarette smoking during pregnancy is an independent predictor for symptoms of middle ear disease at five years' postdelivery. *Pediatrics*. 1999;104(2):e16.
166. Cabarcos P, Tabernero MJ, Otero JL, Míguez M, Bermejo AM, Martello S, *et al*. Quantification of fatty acid ethyl esters (FAEE) and ethyl glucuronide (EtG) in meconium for detection of alcohol abuse during pregnancy: correlation study between both biomarkers. *J Pharm Biomed Anal*. 2014;100:74-8.
167. Dörrie N, Föcker M, Freunschit I, Hebebrand J. Fetal alcohol spectrum disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2014;23(10):863-75.
168. Pérez-Moreno AB, Rivas Fernández MA. Más pruebas sobre la toxicidad del alcohol durante la gestación. *Evid Pediatr*. 2015;11:8.
169. Kimp P, Park JH, Choi CS, Choi I, Joo SH, Kim MK, *et al*. Effects of ethanol exposure during early pregnancy in hyperactive, inattentive and impulsive behaviors and MeCP2 expression in rodent offspring. *Neurochem Res*. 2013;38(3):620-31.
170. Ornoy A, Ergaz Z. Alcohol abuse in pregnant women: effects on the fetus and newborn, mode of action and maternal treatment. *Int J Environ Res Public Health*. 2010;7(2):364-79.
171. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Frías JL. Risk for congenital anomalies associated with different sporadic and daily doses of alcohol consumption during pregnancy: a case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004;70(4):194-200.
172. Moraes M, Amerio P, Valiero R, Sosa C. El consumo de alcohol disminuye el tiempo de lactancia materna exclusiva. *Arch Pediatr Urug*. 2010;81(1):16-22.
173. De Araújo Burgos MG, Bion FM, Campos F. Lactation and alcohol: clinical and nutritional effects. *Arch Latinoam Nutr*. 2004;54(1):25-35.
174. Jégou S, El Ghazi F, de Lendeu PK, Marret S, Laudenbach V, Uguen A, *et al*. Prenatal alcohol exposure affects vasculature development in the neonatal brain. *Ann Neurol*. 2012;72(6):952-60.
175. Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet*. 1973;302(7836):999-1001.
176. Lucas BR, Latimer J, Pinto RZ, Ferreira ML, Doney R, Lau M, *et al*. Gross motor deficits in children prenatally exposed to alcohol: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014;134(1):e192-209.

177. Bay B, Kesmodel US. Prenatal alcohol exposure - a systematic review of the effects on child motor function. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(3):210-26.
178. Bell SH, Stade B, Reynolds JN, Rasmussen C, Andrew G, Hwang PA, *et al.* The remarkably high prevalence of epilepsy and seizure history in fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Clin Exp Res.* 2010;34(6):1084-9.
179. Glass L, Ware AL, Mattson SN. Neurobehavioral, neurologic, and neuroimaging characteristics of fetal alcohol spectrum disorders. *Handb Clin Neurol.* 2014;125:435-62.
180. Wengel T, Hanlon-Dearman AC, Fjeldsted B. Sleep and sensory characteristics in young children with fetal alcohol spectrum disorder. *J Dev Behav Pediatr.* 2011;32(5):384-92.
181. Jan JE, Asante KO, Conry JL, Fast DK, Bax MC, Ipsiroglu OS, *et al.* Sleep Health Issues for Children with FASD: Clinical Considerations. *Int J Pediatr.* 2010;2010:639048.
182. Alati R, Davey Smith G, Lewis SJ, Sayal K, Draper ES, Golding J, *et al.* Effect of prenatal alcohol exposure on childhood academic outcomes: contrasting maternal and paternal associations in the ALSPAC study. *PLoS One.* 2013;8(10):e74844.
183. Alati R, Al Mamun A, Williams GM, O'Callaghan M, Najman JM, Bor W. In utero alcohol exposure and prediction of alcohol disorders in early adulthood: a birth cohort study. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(9):1009-16.
184. Sayal K, Heron J, Draper E, Alati R, Lewis SJ, Fraser R, *et al.* Prenatal exposure to binge pattern of alcohol consumption: mental health and learning outcomes at age 11. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2014;23(10):891-9.
185. Calvigioni D, Hurd YL, Harkany T, Keimpema E. Neuronal substrates and functional consequences of prenatal cannabis exposure. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2014;23(10):931-41.
186. Warshak CR, Regan J, Moore B, Magner K, Kritzer S, Van Hook J. Association between marijuana use and adverse obstetrical and neonatal outcomes. *J Perinatol.* 2015;35(12):991-5.
187. Goldschmidt L, Richardson GA, Willford JA, Severtson SG, Day NL. School achievement in 14-year-old youths prenatally exposed to marijuana. *Neurotoxicol Teratol.* 2012;34(1):161-7.
188. Fried PA. The Ottawa Prenatal Prospective Study (OPPS): methodological issues and findings--it's easy to throw the baby out with the bath water. *Life Sci.* 1995;56(23-24):2159-68.

189. Richardson GA, Ryan C, Willford J, Day NL, Goldschmidt L. Prenatal alcohol and marijuana exposure: effects on neuropsychological outcomes at 10 years. *Neurotoxicol Teratol.* 2002;24(3):309-20.
190. Fried PA, Watkinson B. 12- and 24-month neurobehavioural follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes and alcohol. *Neurotoxicol Teratol.* 1988;10(4):305-13.
191. Richardson GA, Day NL, Goldschmidt L. Prenatal alcohol, marijuana, and tobacco use: infant mental and motor development. *Neurotoxicol Teratol.* 1995;17(4):479-87.
192. Fried PA, Watkinson B. 36- and 48-month neurobehavioral follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes, and alcohol. *J Dev Behav Pediatr.* 1990;11(2):49-58.
193. Day NL, Leech SL, Goldschmidt L. The effects of prenatal marijuana exposure on delinquent behaviors are mediated by measures of neurocognitive functioning. *Neurotoxicol Teratol.* 2011;33(1):129-36.
194. Szutorisz H, DiNieri JA, Sweet E, Egervari G, Michaelides M, Carter JM, *et al.* Parental THC exposure leads to compulsive heroin-seeking and altered striatal synaptic plasticity in the subsequent generation. *Neuropsychopharmacology.* 2014;39(6):1315-23.
195. Moraes M, Scorza C, Abin-Carriquiry JA, Pascale A, González G, Umpiérrez E. Consumo de pasta base de cocaína en Uruguay en el embarazo, su incidencia, características y repercusiones. *Arch Pediatr Urug.* 2010;81(2):100-4.
196. Stanwood GD, Levitt P. Prenatal exposure to cocaine produces unique developmental and long-term adaptive changes in dopamine D1 receptor activity and subcellular distribution. *J Neurosci.* 2007;27(1):152-7.
197. Conradt E, Sheinkopf SJ, Lester BM, Tronick E, Lagasse LL, Shankaran S, *et al.* Prenatal substance exposure: neurobiological organization at one month. *J Pediatr.* 2013;163(4):989-94.
198. Scher MS, Richardson GA, Day NL. Effects of prenatal cocaine/crack and other drug exposure on electroencephalographic sleep studies at birth and one year. *Pediatrics.* 2000;105(1 Pt 1):39-48.
199. Davis E, Fennoy I, Laraque D, Kanem N, Brown G, Mitchell J. Autism and developmental abnormalities in children with perinatal cocaine exposure. *J Natl Med Assoc.* 1992;84(4):315-9.
200. Eiden RD, McAuliffe S, Kachadourian L, Coles C, Colder C, Schuetze P. Effects of prenatal cocaine exposure on infant reactivity and regulation. *Neurotoxicol Teratol.* 2009;31(1):60-8.

201. Bandstra ES, Vogel AL, Morrow CE, Xue L, Anthony JC. Severity of prenatal cocaine exposure and child language functioning through age seven years: a longitudinal latent growth curve analysis. *Subst Use Misuse*. 2004;39(1):25-59.
202. Beeghly M, Martin B, Rose-Jacobs R, Cabral H, Heeren T, Augustyn M, *et al*. Prenatal cocaine exposure and children's language functioning at 6 and 9.5 years: moderating effects of child age, birthweight, and gender. *J Pediatr Psychol*. 2006;31(1):98-115.
203. Lewis BA, Kirchner HL, Short EJ, Minnes S, Weishampel P, Satayathum S, *et al*. Prenatal cocaine and tobacco effects on children's language trajectories. *Pediatrics*. 2007;120(1):e78-85.
204. Ursitti F, Klein J, Koren G. Confirmation of cocaine use during pregnancy: a critical review. *Ther Drug Monit*. 2001;23(4):347-53.
205. Linares TJ, Singer LT, Kirchner HL, Short EJ, Min MO, Hussey P, *et al*. Mental health outcomes of cocaine-exposed children at 6 years of age. *J Pediatr Psychol*. 2006;31(1):85-97.
206. Morrow CE, Xue L, Manjunath S, Culbertson JC, Accornero VH, Anthony JC, *et al*. Estimated Risk of Developing Selected DSM-IV Disorders Among 5-Year-Old Children with Prenatal Cocaine Exposure. *J Child Fam Stud*. 2009;18(3):356-364.
207. Roussotte FF, Bramen JE, Nuñez SC, Quandt LC, Smith L, O'Connor MJ, *et al*. Abnormal brain activation during working memory in children with prenatal exposure to drugs of abuse: the effects of methamphetamine, alcohol, and polydrug exposure. *Neruoimage*. 2011;54(4):3067-75.
208. Smith LM, Lagasse LL, Derauf C, Grant P, Shah R, Arria A, *et al*. Prenatal methamphetamine use and neonatal neurobehavioral outcome. *Neurotoxicol Teratol*. 2008;30(1):20-8.
209. Wachman EM, Hayes MJ, Brown MS, Paul J, Harvey-Wilkes K, Terrin N, *et al*. Association of OPRM1 and COMT single-nucleotide polymorphisms with hospital length of stay and treatment of neonatal abstinence syndrome. *JAMA*. 2013;309(17):1821-7.
210. Tolia VN, Patrick SW, Bennett MM, Murthy K, Sousa J, Smith PB *et al*. Increasing incidence of the neonatal abstinence syndrome in U.S. Neonatal ICUs. *N Engl J Med*. 2015;372(22):2118-26.
211. Desai RJ, Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S, Mogun H, Patorno E, Kaltenbach K, *et al*. Exposure to prescription opioid analgesics in utero and risk of neonatal abstinence syndrome: population based cohort study. *BMJ*. 2015;14350:h2102.

212. Stephansson O, Kieler H, Haglund B, Artama M, Engeland A, Furu K, *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of stillbirth and infant mortality. *JAMA*. 2013;309(1):48-54.
213. Fenger-Grøn J, Thomsen M, Andersen KS, Nielsen RG. Paediatric outcomes following intrauterine exposure to serotonin reuptake inhibitors: a systematic review. *Dan Med Bull*. 2011;58(9):A4303.
214. Bellantuono C, Tofani S, Di Sciascio G, Santone G. Benzodiazepine exposure in pregnancy and risk of major malformations: a critical overview. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013;35(1):3-8.
215. Agut-Quijano T, Martínez-Nadal S, Elizari-Sac M, Sala-Castellví P, Vila-Cerén C, Raspall-Torrent F. Síndrome de abstinencia neonatal a inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: a propósito de un caso y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol*. 2006;42(11):660-2.
216. Costei AM, Kozer E, Ho T, Ito S, Koren G. Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(11):1129-32.
217. Sørensen MJ, Grønborg TK, Christensen J, Parner ET, Vestergaard M, Schendel D, *et al.* Antidepressant exposure in pregnancy and risk of autism spectrum disorders. *Clin Epidemiol*. 2013;5:449-59.
218. Gidaya NB, Lee BK, Burstyn I, Yudell M, Mortensen EL, Newschaffer CJ. In utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and risk for autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(10):2558-67.
219. Hviid A, Melbye M, Pasternak B. Use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism. *N Engl J Med*. 2013;369(25):2406-15.
220. Lozano J, García-Algar O, Vall O, de la Torre R, Scaravelli G, Pichini S. Biological matrices for the evaluation of in utero exposure to drugs of abuse. *Ther Drug Monit*. 2007;29(6):711-34.
221. Ostrea EM, 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(3):344-8.
222. García-Serra J, Ramis J, Simó S, Joya X, Pichini S, Vall O, *et al.* Matrices biológicas alternativas para detectar la exposición prenatal a drogas de abuso en el tercer trimestre de gestación. *An Pediatr*. 2012;77(5):323-8.
223. Gray T, Huestis M. Bioanalytical procedures for monitoring in utero drug exposure. *Anal Bioanal Chem*. 2007;388(7):1455-65.

224. Lendoiro E, de Castro A (dir), Concheiro M (dir), Quintela O (dir). El pelo como matriz biológica alternativa y su uso en la determinación de la exposición intraútero a drogas ilícitas y fármacos [tesis doctoral en Internet]. Universidad de Santiago de Compostela, Departamento de Anatomía Patológica y Ciencias Forenses, Santiago de Compostela, 2015. Disponible en: <https://minerva.usc.es/xmlui/handle/10347/13867>
225. Cotten SW. Drug testing in the neonate. *Clin Lab Med.* 2012;32(3):449-66.
226. De Castro A, Díaz A, Piñeiro B, Lendoiro E, Cruz A, López-Rivadulla M, *et al.* Simultaneous determination of opiates, methadone, amphetamines, cocaine, and metabolites in human placenta and umbilical cord by LC-MS/MS. *Anal Bioanal Chem.* 2013;405(12):4295-305.
227. Concheiro M, González-Colmenero E, Lendoiro E, Concheiro-Guisán A, De Castro A, Cruz-Landeira A, *et al.* Alternative matrices for cocaine, heroin, and methadone in utero drug exposure detection. *Ther Drug Monit.* 2013;35(4):502-9.
228. Himes SK, Concheiro M, Scheidweiler KB, Huestis MA. Validation of a novel method to identify in utero ethanol exposure: simultaneous meconium extraction of fatty acid ethyl esters, ethyl glucuronide, and ethyl sulfate followed by LC-MS/MS quantification. *Anal Bioanal Chem.* 2014;406(7):1945-55.
229. Matlow JN, Aleksa K, Lubetsky A, Koren G. The detection and quantification of ethyl glucuronide in placental tissue and placental perfusate by headspace solid-phase microextraction coupled with gas chromatography-mass spectrometry. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2012;19(3):e473-82.
230. Morini L, Falcón M, Pichini S, García-Algar O, Danesino P, Groppi A, *et al.* Ethyl-glucuronide an ethyl-sulfate in placental and fetal tissues by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *Anal Biochem.* 2011;418(1):30-6.
231. Concheiro-Guisan M, Shakleya DM, Huestis MA. Simultaneous quantification of buprenorphine, norbuprenorphine, buprenorphine glucuronide, and norbuprenorphine glucuronide in human placenta by liquid chromatography mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* 2009;394(2):513-22.
232. Marin SJ, Christensen RD, Baer VL, Clark CJ, McMillin GA. Nicotine and metabolites in paired umbilical cord tissue and meconium specimens. *Ther Drug Monit.* 2011;33(1):80-5.
233. Concheiro M, Shakleya DM, Huestis MA. Simultaneous quantification of buprenorphine, norbuprenorphine, buprenorphine-glucuronide and norbuprenorphine-glucuronide in human umbilical cord by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Forensic Sci Int.* 2009;188(1-3):144-51.

234. De Castro A, Concheiro M, Shakleya DM, Huestis MA. Development and validation of a liquid chromatography mass spectrometry assay for the simultaneous quantification of methadone, cocaine, opiates and metabolites in human umbilical cord. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2009;877(27):3065-71.
235. Lendoiro E, Quintela O, De Castro A, Cruz A, López-Rivadulla M, Concheiro M. Target screening and confirmation of 35 licit and illicit drugs and metabolites in hair by LC-MSMS. *Forensic Sci Int.* 2012;217(1-3):207-15.
236. Prego-Meleiro P, Lendoiro E, Concheiro M, Cruz A, López-Rivadulla M, De Castro A. Development and validation of a liquid chromatography tandem mass spectrometry method for the determination of cannabinoids and phase I and II metabolites in meconium. *J Chromatogr A.* 2017;1497:118-26.
237. Cooper GA, Kronstrand R, Kintz P; Society of Hair Testing. Society of Hair Testing guidelines for drug testing in hair. *Forensic Sci Int.* 2012;218(1-3):20-4.
238. Avila-Tang E, Al-Delaimy WK, Ashley DL, Benowitz N, Bernert JT, Kim S, *et al.* Assessing secondhand smoke using biological markers. *Tob Control.* 2013;22(3):164-71.
239. Vaquerizo-Madrid J. Hyperactivity in preschoolers: a clinical description. *Rev Neurol.* 2005;40(1):S25-32.
240. Fernández Álvarez E. El desarrollo psicomotor de 1.702 niños de 0 a 24 meses de edad, [tesis doctoral]. Universidad de Barcelona 1988. Tabla de desarrollo psicomotor. En: Estudio Haizea Llevant. Servicio Vasco eds. Vitoria, 1991.
241. Fernández-Matamoros I, Fuentes J, Rueda J. Escala Haizea-Llevant. Vitòria: Departamento de Publicacions del Gobierno Vasco; 1991.
242. Committee. IS. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *EurRespir J.* 1998;12(2):315-35.
243. Cook RJ. Kappa. En: Armitage P, Colton T. Editores. *Encyclopedia of Biostatistics.* Vol 3. Chichester: John Wiley & Sons; 1998. p. 2160-6
244. Carrascosa A, Fernández A, Yeste D, García-Dihinx J, Romo A, Copil A, *et al.* Spanish cross-sectional growth study 2008. Part I: weight and height values in newborns of 26-42 weeks of gestational age. *An Pediatr.* 2008;68(6):544-51.
245. World Health Organization. [Internet]. Suiza. [Consultada en febrero de 2016]. Patrones de crecimiento infantil. Disponible en: http://www.who.int/childgrowth/standards/hc_para_edad/es/

246. Kacinko SL, Jones HE, Johnson RE, Choo RE, Huestis MA. Correlations of maternal buprenorphine dose, buprenorphine, and metabolite concentrations in meconium with neonatal outcomes. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(5):604-12.
247. Concheiro M, Lendoiro E, de Castro A, González-Colmenero E, Concheiro-Guisan A, Peñas-Silva P, *et al.* Bioanalysis for cocaine, opiates, methadone, and amphetamines exposure detection during pregnancy. *Drug Test Anal.* 2017;9(6):898-904.
248. Falcón Romero M, Luna Maldonado A. Problemas ético-jurídicos en el consumo de drogas durante el embarazo. *Cuadernos de Bioética.* 2007;XVIII(2):239-245. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=87506306>
249. De Castro A, Jones HE, Johnson RE, Gray TR, Shakleya DM, Huestis MA. Methadone, cocaine, opiates, and metabolite disposition in umbilical cord and correlations to maternal methadone dose and neonatal outcomes. *Ther Drug Monit.* 2011;33(4):443-52.
250. Garcia-Algar O, Kulaga V, Gareri J, Koren G, Vall O, Zuccaro P, *et al.* Alarming prevalence of fetal alcohol exposure in a Mediterranean city. *Ther Drug Monit.* 2008;30(2):249-54.
251. Manich A, Velasco M, Joya X, García-Lara NR, Pichini S, Vall O, *et al.* Validez del cuestionario de consumo materno de alcohol para detectar la exposición prenatal. *An Pediatr.* 2012;76(6):324-8.
252. Himes SK, Dukes KA, Tripp T, Petersen JM, Raffo C, Burd L, *et al.* Clinical sensitivity and specificity of meconium fatty acid ethyl ester, ethyl glucuronide, and ethyl sulfate for detecting maternal drinking during pregnancy. *Clin Chem.* 2015;61(3):523-32.
253. Mitsuhiro SS, Chalem E, Barros MC, Guinsburg R, Laranjeira R. Prevalence of cocaine and marijuana use in the last trimester of adolescent pregnancy: socio-demographic, psychosocial and behavioral characteristics. *Addict Behav.* 2007;32(2):392-7.
254. Herrera-Gómez A, García-Martínez O, Ramos-Torrecillas J, De Luna-Bertos E, Ruiz C, Ocaña-Peinado FM. Retrospective study of the association between epidural analgesia during labour and complications for the newborn. *Midwifery.* 2015;31(6):613-6.
255. Lejeune C, Genest L, Miossec E, Simonpoli AM, Simmat-Durand L. Retrospective analysis of neonatal data in a monocentric cohort of 170 newborns of polydrug-using mothers, Île-de-France, 1999-2008. *Arch Pediatr.* 2013;20(2):146-55.
256. Evrard SG. Diagnostic criteria for fetal alcohol syndrome and fetal alcohol spectrum disorders. *Arch Argent Pediatr.* 2010;108(1):61-7.
257. Behnke M, Eycler FD, Warner TD, Garvan CW, Hou W, Wobie K. Outcome from a prospective, longitudinal study of prenatal cocaine use: preschool development at 3 years of age. *J Pediatr Psychol.* 2006;31(1):41-9.

258. Richardson GA, Goldschmidt L, Larkby C. Effects of prenatal cocaine exposure on growth: a longitudinal analysis. *Pediatrics*. 2007;120(4):e1017-27.
259. Ornoy A. Prenatal origin of obesity and their complications: Gestational diabetes, maternal overweight and the paradoxical effects of fetal growth restriction and macrosomia. *Reprod Toxicol*. 2011;32(2):205-12.
260. Heindel JJ, vom Saal FS. Role of nutrition and environmental endocrine disrupting chemicals during the perinatal period on the aetiology of obesity. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;304(1-2):90-6.
261. Halliday HL. Neonatal management and long-term sequelae. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009;23(6):871-80.
262. Artigas-Pallarés J. Atención precoz de los trastornos del neurodesarrollo. A favor de la intervención precoz de los trastornos del neurodesarrollo. *Rev Neurol*. 2007;44(3):S31-4.
263. Morrow CE, Bandstra ES, Anthony JC, Ofir AY, Xue L, Reyes MB. Influence of prenatal cocaine exposure on early language development: longitudinal findings from four months to three years of age. *J Dev Behav Pediatr*. 2003;24(1):39-50.
264. Eirís-Puñal J, Gómez-Lado M, Castro-Gago M. Aspectos relacionados con el desarrollo de la conducta y la socialización con mención a sus nexos con el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Rev Neurol*. 2006;42(2):S63-9.
265. Kvigne VL, Leonardson GR, Neff-Smith M, Brock E, Borzelleca J, Welty TK. Characteristics of children who have full or incomplete fetal alcohol syndrome. *J Pediatr*. 2004;145(5):635-40.
266. Sherriff A, Peters TJ, Henderson J, Strachan D; ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Parents and Children. Risk factor associations with wheezing patterns in children followed longitudinally from birth to 3(1/2) years. *Int J Epidemiol*. 2001;30(6):1473-84.
267. Alba Moreno F, Alsina Donadeu J. Clinical epidemiological study of lower respiratory tract illness with wheezing in children under 2 years of age and its risk factors. *An Esp Pediatr*. 1999;50(4):379-83.
268. Ochoa Sangrador C, Barajas Sánchez MV, Muñoz Martín B. Relación entre la asistencia a guarderías y enfermedad infecciosa aguda. Una revisión sistemática. *Rev Esp Salud Publica*. 2007;81(2):113-29.
269. Cano Fernández J, Zabaleta Camino C, de la Torre Montes de Neira E, Yep Chullen GA, Melendi Crespo JM, Sánchez Bayle M. Tabaquismo pasivo prenatal y postnatal y bronquiolitis. *An Pediatr (Barc)*. 2003;58(2):115-20.

270. Lux AL, Henderson AJ, Pocock SJ. Wheeze associated with prenatal tobacco smoke exposure: a prospective, longitudinal study. ALSPAC Study Team. *Arch Dis Child*. 2000;83(4):307-12.
271. Meeker JD, Missmer SA, Vitonis AF, Cramer DW, Hauser R. Risk of spontaneous abortion in women with childhood exposure to parental cigarette smoke. *Am J Epidemiol*. 2007;166(5):571-5.
272. De la Chica RA, Ribas I, Giraldo J, Egozcue J, Fuster C. Chromosomal instability in amniocytes from fetuses of mothers who smoke. *JAMA* 2005;293:121-22.
273. Pichini S, Garcia-Algar O. In utero exposure to smoking and newborn neurobehavior: how to assess neonatal withdrawal syndrome? *Ther Drug Monit*. 2006;28(3):288-90.
274. Muggli E, O'Leary C, Forster D, Anderson P, Lewis S, Nagle C, *et al*. Study protocol: asking questions about alcohol in pregnancy (AQUA): a longitudinal cohort study of fetal effects of low to moderate alcohol exposure. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2014;14:302.
275. Sood B, Delaney-Black V, Covington C, Nordstrom-Klee B, Ager J, Templin T, *et al*. Prenatal alcohol exposure and childhood behavior at age 6 to 7 years: I. dose-response effect. *Pediatrics*. 2001;108(2):E34.
276. Lorenzo Martínez M, González Colmenero E, Concheiro Guisán A, Fernández Lorenzo JR. Síndrome de abstinencia neonatal: Punta del iceberg de la exposición a drogas intraútero en el contexto español actual. *Persp Ped Lat*. 2015;3:148-55.
277. Lyall K, Croen L, Daniels J, Fallin MD, Ladd-Acosta C, Lee BK, *et al*. The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annu Rev Public Health*. 2017;38:81-102.



9

Anexos



ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO Y HOJA DE INFORMACIÓN



CONSENTIMIENTO INFORMADO (Castellano)

“LA PLACENTA Y EL CORDÓN UMBILICAL EN EL ESTUDIO DE LA EXPOSICIÓN INTRA-ÚTERO A ALCOHOL, DROGAS Y FÁRMACOS DE ABUSO”

Se le está pidiendo consentimiento para su participación en una investigación sobre la utilidad de la placenta y del cordón umbilical en el estudio de la exposición intra-útero a alcohol, drogas y fármacos de abuso. Esta participación es totalmente voluntaria. Por favor, lea detenidamente la información que sigue y haga cualquier pregunta que desee aclarar antes de aceptar la participación.

OBJETIVO DE LA INVESTIGACIÓN:

El consumo de alcohol, drogas y/o fármacos de abuso durante el embarazo puede provocar efectos perjudiciales al niño expuesto, destacando el síndrome de abstinencia neonatal, y alteraciones neurológicas que impiden un correcto desarrollo. El presente proyecto propone el estudio de la placenta y el cordón umbilical, obtenidos en el momento del parto, como muestras biológicas para la detección de la exposición intra-útero a alcohol, drogas y/o fármacos de abuso.

Otro importante objetivo de este proyecto es el estudio de la posible correlación entre las concentraciones de las sustancias halladas en estas matrices y el estado clínico de los recién nacidos. De existir dicha correlación podría ser de gran interés para los neonatólogos ya que además de establecer el diagnóstico, les permitiría predecir la evolución clínica de estos pacientes, tomando las medidas de tratamiento más oportunas.

PROCEDIMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN:

Si acepta la participación en la presente investigación, serán recogidos la placenta y el cordón umbilical en el momento del parto, el meconio del recién nacido, y una muestra de cabello y de vello púbico de usted. Estas muestras serán destruidas una vez terminado el estudio. Además, se recogerán en un formulario: los datos personales de la madre, historial de embarazos previos, autohistorial del consumo de drogas y fármacos durante el embarazo, y la historia clínica del recién nacido.

BENEFICIOS Y RIESGOS DE LA PARTICIPACIÓN:

El resultado de esta investigación puede desvelar el consumo de alcohol, drogas y fármacos de abuso durante el embarazo. Este conocimiento puede ser de gran importancia para el correcto tratamiento del recién nacido. Los resultados de esta investigación que puedan ser de beneficio para usted o para el neonato le serán comunicados en un informe. Si usted no desea recibir información sobre los resultados del análisis toxicológico deberá marcar con una X la casilla correspondiente al final de este documento.

Su participación no tiene ninguna compensación económica y no supone gasto alguno para usted. Su atención médica no se verá afectada por el hecho de que participe o no en esta investigación.

CONFIDENCIALIDAD:

Los datos de esta investigación se utilizarán de acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. La información toxicológica concerniente a las muestras se guardará de manera anónima e independiente de los datos personales. Sólo los investigadores responsables del proyecto podrán analizar conjuntamente los datos clínicos y toxicológicos. Se tomarán las medidas necesarias para impedir que cualquier información referente a su persona o los resultados del análisis sean accesibles a personas ajenas a la presente investigación, excepto en los casos en que fuera requerido por ley.

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO:

Es usted libre de cambiar de opinión en cualquier momento y revocar el presente consentimiento, caso en el que las muestras serán destruidas. Esto en ningún caso conllevará ningún perjuicio para usted.

Para cualquier duda o cuestión relacionada con el proyecto, no dude en contactar con la investigadora responsable del mismo:

Eva González Colmenero

Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Unidad de Neonatología. Tel: -----

Leí y comprendí el presente documento. Todas mis preguntas sobre la investigación fueron respondidas de forma satisfactoria.

D./Dña. doy mi consentimiento para participar en la presente investigación.

Fecha y firma del paciente

Fecha y firma del médico que ofrece la participación en el estudio

REVOCO EL PRESENTE CONSENTIMIENTO

Fecha y firma del paciente

ANEXO 2. ENCUESTA Y HOJA DE RECOGIDA DE DATOS**ENCUESTA MADRE**

- ¿Cuántos años tienes?
- ¿Dónde vives?
- ¿Hasta cuándo has estudiado?: Primaria Secundaria Universidad
- ¿En qué trabajas?
- ¿Tienes pareja? Soltera Casada/Pareja de hecho Divorciada Viuda
- ¿Tienes alguna enfermedad? Si No ¿Cuál?
- ¿Hay alguna enfermedad en tu familia?
- ¿Has tenido en algún momento una enfermedad de transmisión sexual? Si No
- ¿Tomas algún tratamiento habitual? Si No ¿Cuál?
- ¿Has consumido alguna droga antes de quedarte embarazada?
 - Ninguna
 - Tabaco: Menos de 10 cigarros/día 10-20 cigarros/día Más de 1 paquete/día
 - Alcohol: Nunca Esporádico Fin de semana Diario.
 - Cannabis: Nunca Esporádico Fin de semana Diario
 - Cocaína: Nunca Esporádico Fin de semana Diario
 - Éxtasis: Nunca Esporádico Fin de semana Diario
 - LSD: Nunca Esporádico Fin de semana Diario
 - Heroína: Nunca Esporádico Fin de semana Diario.
 - Metadona: No Si Dosis:
 - Otras sustancias:
 - Edad aproximada del inicio de consumo:

Y DURANTE EL EMBARAZO

- ¿Controlaste el embarazo?: No Si Dónde?
- ¿Tuviste alguna complicación y/o ingreso durante el embarazo?
- ¿Tomaste algún medicamento durante el embarazo? Si No ¿Cuál?
 - Ansiolíticos: Si No ¿Cuál?
 - Antidepresivos Si No ¿Cuál?
 - Otros
- ¿Has consumido alguna droga durante el embarazo?:
 - Ninguna
 - Tabaco: Menos de 10 cigarros/día 10-20 cigarros/día Más de 1 paquete/día
 - Alcohol: Nunca Esporádico Fin de semana Diario
 - Cannabis: Nunca Esporádico Fin de semana Diario
 - Cocaína: Nunca Esporádico Fin de semana Diario
 - Éxtasis: Nunca Esporádico Fin de semana Diario
 - LSD: Nunca Esporádico Fin de semana Diario

- Heroína: Nunca Esporádico Fin de semana Diario
 - Metadona: No Si Dosis
 - Otras sustancias:
- ¿En qué momento del embarazo consumiste?:
- Primer trimestre: Si No ¿Qué?
 - Segundo trimestre: Si No ¿Qué?
 - Tercer trimestre: Si No ¿Qué?
 - Todo el embarazo: Si No ¿Qué?
 - ¿Cuándo empezaste a consumir?: Antes de gestación Durante la gestación
- ¿Has tenido otros embarazos?: Si No ¿Cuántos?
- ¿Alguno de ellos fué cesárea? Si No ¿Cuántas?
- ¿Y abortos? Si No ¿Cuántos?
- ¿Fueron abortos espontáneos? Si No ¿Cuántos?
- ¿Fue interrupción voluntaria?: Si No ¿Cuántos?
- ¿Y el padre?:
- ¿Cuántos años tiene?
 - ¿Vive contigo? Si No
 - ¿Hasta cuándo estudió? Primaria Secundaria Universidad
 - ¿En que trabaja?
 - ¿Fuma? Si No ¿Cuánto?
 - ¿Bebe? Si No ¿Cuánto?
 - ¿Consume algún otro tipo de droga? Si No ¿Desde cuándo? ¿Cuál?
 - ¿Hay alguna enfermedad en su familia?
 - ¿Tiene alguna enfermedad?
- Y por último:
- ¿Crees que el consumo de drogas y/o medicamentos durante el embarazo puede afectar a la salud de tu hijo/a?
 - ¿Estarías de acuerdo en realizar una detección sistemática en todos los recién nacidos del posible consumo de tóxicos durante la gestación?
 - ¿Crees que esto mejoraría la prevención de problemas en los niños y permitiría tomar las medidas necesarias lo antes posible?

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS**MADRE**

Edad:

Hª Obstétrica: Gestaciones _____ Partos _____ Cesáreas _____ Abortos: _____ Causa _____

Enfermedades: previas _____ /en la gestación

ETS no si (cuál _____)

Consumo de drogas reconocido: no si

Datos Obstétricos

Control de gestación: No Si Parcial Centro: CHUVI/CHUS Privado

Ecografías: Acordes CIR Malformaciones prenatales Pc peso en última eco:

Fármacos durante embarazo: no si cuales

Corticoides: no si Tocolíticos: no si

Benzodiazepinas pautadas por obstetra:

Patologías durante gestación: HTA no si Diabetes Gestacional no si Sangrado no si (trimestre), APP no si (trimestre)

Serologías

	No	Si	+	-	OBSERVACIONES
VIH					Control por unidad de VIH no si Tto antirretroviral previo no si Cual Tto antirretrvi gestación no si Cual
VHB					
VHC					Tratamiento no si Cual
Sífilis					
Otras					

Datos del Parto

Edad gestacional: _____ A término (>37) Pretérmino (30- 36) Gran prematuro (25- 29)

Parto inducido no si

Parto: eutócico instrumentado cesárea: no si: electiva urgente (causa _____)

Pérdida de bienestar fetal: no si

Placenta previa: no si DPPNI: no si

Fiebre materna (> 38°C): no si RPM: no si Horas:

Cultivo tercer trimestre no realizado si realizado resultado:

Fármacos durante parto: Dolantina no si Haloperidol no si Propofol no si

Morfina no si Otros

Anestesia: Epidural no si Raquídea no si General no si

Test: Bupivacaína _____ % _____ ml

Bolo: Bupivacaína _____ % + Fentanilo _____ mcg/ml Ritmo _____ ml/h

PCI: Bupivacaína _____ % + Fentanilo _____ mcg/ml Ritmo _____ ml/h

Bolos extra:

APGAR: _____ / _____

Reanimación neonatal: no si Básica Oxígeno Ambú Avanzada

RECIÉN NACIDO

Fecha de nacimiento: Sexo: V M
 PRN: g. Pc Longitud: cm. Pc P. Craneal: cm. Pc
 Exploración física: normal patológica Malformaciones
 Lactancia: materna artificial (decisión madre / indicación médica)

Seguimiento del niño:

Edad	Peso (Pc)	Longitud (Pc)	IMC	PC (Pc)
6 meses				
12 meses				
18 meses				
24 meses				

Problemas de alimentación/digestivo: reflujo GE Estreñimiento Disfagia Otros
 Enfermedades que precisaron ingreso:
 Cirugías:
 Cumplimiento de calendario vacunal: si no

Desarrollo psicomotor:

EDAD	ÍTEMS DESARROLLO		
Recién nacido	Reflejos arcaicos presentes	Si	No
1 mes	Fija la mirada	Si	No
2 meses	Sonrisa social	Si	No
3 meses	Sostén cefálico en prono	Si	No
4 meses	Coge objetos, Carcajada	Si	No
5-6 meses	Sedestación	Si	No
7-8 meses	Se voltea	Si	No
9-10 meses	Se mantiene de pie con apoyo	Si	No
11-12 meses	Camina con apoyo, dice 3-4 palabras	Si	No
13-15 meses	Camina sin apoyo, señala con el índice	Si	No
18 meses	Come solo, pide cosas por el nombre	Si	No
24 meses	Sube y baja escaleras, forma frases	Si	No

Problemas Neurológicos: Convulsiones Trastorno desarrollo TDAH otros
 Consultas especializadas: si no ¿cuáles?

Si se trata de una mujer consumidora, se añaden datos sobre su consumo.

ANEXO 3. MÉTODOS DE MASAS: PELO, MECONIO, PLACENTA Y CORDÓN UMBILICAL

Tabla 130. Método de masas en pelo para todos los analitos

Compound	MRM	CV (V)	CE (eV)	RT (min)
Morphine	<u>286.0>201.2</u> 286.0>229.2	40 40	25 25	2.0
Morphine-d ₆	292.3>201.5	40	24	2.0
Codeine	<u>300.1>215.2</u> 300.1>243.2	40 40	25 25	4.2
A	<u>136.0>90.6</u> 136.0>119.0	20 20	15 9	5.0
A-d ₅	141.2>124.1	15	9	4.9
MDA	<u>180.0>163.0</u> 180.0>104.8	18 18	10 20	5.8
Scopolamine	<u>304.4>138.2</u> 304.4>103.0	34 34	24 41	5.6
MA	<u>150.0>90.6</u> 150.0>119.0	24 24	17 11	5.9
MA-d ₅	155.1>120.9	22	11	5.8
6-AM	<u>328.0>165.1</u> 328.0>211.1	45 45	40 25	6.1
6-AM-d ₆	334.5>165.3	34	35	6.1
MDMA	<u>194.0>163.0</u> 194.0>104.8	20 20	12 25	6.5
MDMA-d ₅	199.1>165.0	22	12	6.4
Ketamine	<u>238.3>125.0</u> 238.3>179.3	25 25	25 17	8.2
Ketamine-d ₄	242.4>129.1	24	28	8.1
BE	<u>290.1>168.2</u> 290.1>104.9	30 30	18 30	8.5
BE-d ₃	293.2>171.2	30	20	8.5
Zopiclone	<u>389.2>245.2</u> 389.2>217.2	20 20	13 37	10.0
Zopiclone-d ₄	393.4>245.2	20	13	10.0
7-AF	<u>284.4>135.1</u> 284.4>227.2	40 40	27 27	10.7
Cocaine	<u>304.2>182.2</u> 304.2>81.8	30 30	20 30	10.8
Cocaine-d ₃	307.1>185.2	30	20	10.8
Zolpidem	<u>308.3>235.4</u> 308.3>92.0	45 45	41 53	11.2
LSD	<u>324.1>223.2</u> 324.1>281.2	35 35	25 20	11.4
LSD-d ₃	327.2>226.3	35	25	11.4
Venlafaxine	<u>278.1>57.8</u> 278.1>260.3	25 25	18 12	11.5
Fentanyl	<u>337.2>188.3</u> 337.2>105.0	30 30	22 36	13.1
Fentanyl-d ₅	342.2>188.3	30	24	13.0

MRM transtions: Multiple reaction monitoring transitions. CV: Cone voltage. CE: Collision energy. RT: Retention time. Amphetamine (A), 3,4-methylenedioxyamfetamina (MDA), methamphetamine (MA), 6-acetylmorphine (6-AM), 3,4-methylenedioxyamfetamina (MDMA), benzoylcegonine (BE), 7-aminoflunitrazepam (7-AF), lysergic acid diethylamide (LSD), delta-9-tetrahydrocannabinol (THC).

Tabla 130 (Continuación). Método de masas en pelo para todos los analitos

Compound	MRM	CV (V)	CE (eV)	RT (min)
Bromazepam	<u>316.2>182.3</u> 316.2>209.3	38 38	30 23	13.7
Citalopram	<u>325.1>109.1</u> 325.1>260.1	35 35	26 20	14.1
Paroxetine	<u>330.0>69.7</u> 330.0>192.3	35 35	30 20	16.3
Paroxetine-d ₆	336.1>76.0	35	30	16.2
Amitriptyline	<u>278.1>90.8</u> 278.1>233.3	30 30	24 18	18.8
Oxazepam	<u>287.2>103.9</u> 287.2>76.9	25 25	39 59	18.9
Oxazepam-d ₅	292.2>246.23	30	21	18.7
Methadone	<u>310.2>265.3</u> 310.2>104.9	20 20	15 25	19.2
Methadone-d ₃	313.3>268.4	31	15	19.1
Lorazepam	<u>321.1>275.2</u> 321.1>303.2	25 25	21 17	20.4
Alprazolam	<u>309.2>281.2</u> 309.2>205.3	40 40	27 41	20.4
Alprazolam-d ₅	314.2>286.3	40	27	20.3
Fluoxetine	<u>310.1>43.7</u> 310.1>148.2	22 22	12 8	20.7
Fluoxetine-d ₆	316.1>43.7	25	12	20.6
Clonazepam	<u>316.1>270.2</u> 316.1>214.3	40 40	35 25	20.8
Nordiazepam	<u>271.2>140.1</u> 271.2>165.1	30 30	29 29	21.1
Triazolam	<u>343.1>308.3</u> 343.1>315.2	25 25	29 31	21.1
Clomipramine	<u>315.0>85.9</u> 315.0>57.8	22 22	20 32	21.5
Flunitrazepam	<u>314.1>268.3</u> 314.1>239.3	40 40	27 37	22.0
Flunitrazepam-d ₇	321.2>275.4	35	27	21.8
Tetraazepam	<u>289.3>225.5</u> 289.3>197.4	48 48	30 33	22.1
Lormetazepam	<u>335.1>289.3</u> 335.1>317.2	25 25	15 15	22.7
Diazepam	<u>285.2>154.2</u> 285.2>193.3	20 20	31 31	23.1
Diazepam-d ₅	290.2>154.2	40	27	23.0
THC	<u>315.2>193.2</u> 315.2>135.1	30 30	25 25	26.8
THC-d ₃	318.2>196.2	35	25	26.8

MRM transtions: Multiple reaction monitoring transitions. CV: Cone voltage. CE: Collision energy. RT: Retention time. Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC).

Tabla 131. Método de masas en meconio, placenta y cordón umbilical para drogas básicas

Analyte	MRM transition	CV (V)	CE (eV)	RT	IStd
EME	<u>202.2>182.2</u>	35	17	1.8	EME-d3
	202.2>81.8	35	25		
EME-d3	203.2>185.2	30	18	1.8	
M-3-G	<u>462.6>286.6</u>	45	30	6.7	Morphine-d6
	462.6>201.5	45	40		
Morphine	<u>286.0>201.2</u>	40	25	7.0	Morphine-d6
	286.0>229.2	40	25		
Morphine-d6	292.3>201.5	40	25	7.0	
M-6-G	<u>462.6>286.6</u>	45	30	7.1	Morphine-d6
	462.6>201.5	45	40		
Codeine	<u>300.1>215.2</u>	40	25	8.0	Codeine-d3
	300.1>243.2	40	25		
Codeine-d3	303.1>215.1	45	25	8.0	
Amphetamine	<u>136.0>90.6</u>	20	15	8.2	Metamphetamine-d5
	136.0>119.0	20	9		
Methamphetamine	<u>150.0>90.6</u>	24	17	8.3	Metamphetamine-d5
	150.0>119.0	24	11		
Methamphetamine-d5	155.1>120.9	22	11	8.3	
6-AM	<u>328.0>165.1</u>	45	40	8.5	6-AM-d6
	328.0>211.1	45	25		
6-AM-d6	334.5>165.3	34	35	8.5	
MDA	<u>180.0>163.0</u>	18	10	8.5	MDMA-d5
	180.0>104.8	18	20		
MDMA	<u>194.0>163.0</u>	20	12	8.7	MDMA-d5
	194.0>104.8	20	25		
MDMA-d5	199.1>165.0	22	12	8.7	
BE-OH	<u>306.2>168.3</u>	30	30	9.1	BE-d3
	306.2>121.2	30	20		
BE	<u>290.1>168.2</u>	30	18	9.6	BE-d3
	290.1>104.9	30	30		
BE-d3	293.2>171.2	30	20	9.6	
Cocaine	<u>304.2>182.2</u>	30	20	9.9	Cocaine-d3
	304.2>81.8	30	30		
Cocaine-d3	307.1>185.2	30	20	9.9	
Cocaethylene	<u>318.2>196.6</u>	30	19	10.4	Cocaine-d3
	318.2>82.0	30	31		
EDDP	<u>278.3>234.4</u>	45	33	11.4	EDDP-d3
	278.3>149.3	45	25		
EDDP-d3	281.3>234.4	47	31	11.3	
Methadone	<u>310.2>265.3</u>	20	15	11.8	Methadone-d3
	310.2>104.9	20	25		
Methadone-d3	313.3>268.4	31	15	11.8	

MRM transitions: Multiple reaction monitoring transitions. CV: Cone voltage. CE: Collision energy. RT: Retention time. EME: ecgonine metil ester; M-3-G: morphine-3-glucuronide; M-6-G: morphine-6-glucuronide; 6-AM: 6-acetylmorphine; MDA: 3,4-methylenedioxymphetamine; MDMA: 3,4-methylenedioxymphetamine; BE-OH: hydroxybenzoylecgonine; BE: benzoylecgonine; EDDP: 2-ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidine. The quantification transition is underlined.

Tabla 132. Método de masas en meconio para cannabis

Analyte	MRM transition	CV (V)	CE (eV)	RT (min)	IStd
THC	<u>315.3>193.4</u> 315.3>135.2	27	24	6.40	THC-d3
OHTHC	<u>331.3>313.5</u> 331.3>193.4	25	14	4.70	OH-THC-d3
diOHTHC	<u>347.3>329.4</u> 347.3>311.5	25	12	2.85	diOHTHC-d6
THCCOOH	<u>345.2>327.4</u> 345.2>299.4	40	16	4.82	THCCOOH-d3
CBN	<u>311.3>223.4</u> 311.3>293.4	30	22	6.28	CBN-d3
CBD	<u>315.3>193.4</u> 315.3>135.2	27	24	5.74	CBD-d3
THC glucuronide	<u>315.3>193.4</u> 315.3>123.1	50	24	3.97	diOHTHC-d6
THCCOOH glucuronide	<u>345.2>327.4</u> 345.2>299.4	40	20	3.20	diOHTHC-d6

MRM transtions: Multiple reaction monitoring transitions. CV: Cone voltage. CE: Collision energy. RT: Retention time. THC: tetrahydrocannabinol; OH-THC: hydroxy-tetrahydrocannabinol; diOH-THC: di-hydroxy-tetrahydrocannabinol; THCCOOH: carboxy-tetrahydrocannabinol; CBN: cannabidiol; CBD: cannabidiol. Underlined transitions were used for quantification.



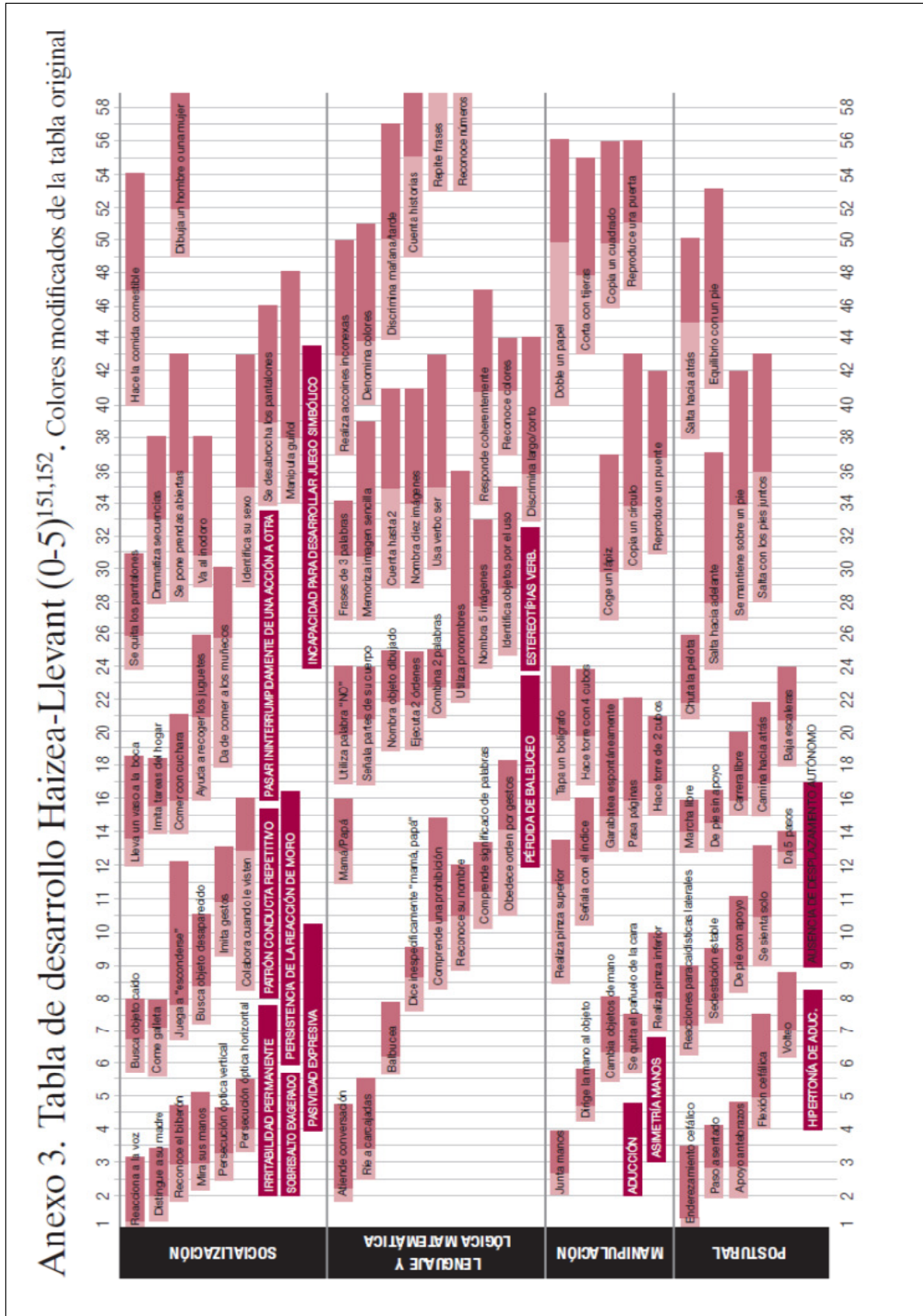
ANEXO 4. TEST PARA VALORACIÓN DEL NEURODESARROLLO

Test para valoración de TDHA: Adaptación de Vaquerizo et al. [239].

Adaptación del cuestionario de Vaquerizo et al. sobre hiperactividad y déficit de atención en niños menores de 5 años.

1. ¿Solía acabarse las tomas? SI NO
2. ¿Presentaba vómitos/regurgitaciones casi todos los días? SI NO
3. ¿Ganaba peso con facilidad? SI NO
4. ¿Le costaba quedarse dormido? SI NO
5. ¿Se despertaba por las noches en más de 2- 3 ocasiones? SI NO
6. Cuando se despertaba, ¿lo hacía llorando? SI NO
7. ¿Dormía entre 10-12 horas por las noches? SI NO
8. Y cuando estaba despierto, ¿era un niño llorón? SI NO
9. Ante los ruidos habituales en una casa (cerrar una puerta, encender aspiradora...), ¿Su hijo se asustaba? SI NO

Test para valoración del desarrollo psicomotor: **Test de Haizea-Llevant** [240,241].



Normas de interpretación de la Tabla de desarrollo HAIZEA-LLEVANT

La tabla está dividida en cuatro áreas: sociabilidad, lenguaje, manipulación y postural con diferentes pruebas para cada una de ellas.

Estas pruebas están representadas en la tabla en forma de barras horizontales de rosa claro y orsuro que indican el porcentaje de niños que ejecutan una acción.

El inicio de la barra (rosa claro) indica el 50% de los niños, el cambio de color (rosa medio) indica un 75% y el final de la misma indica que a esa edad el 95% de los niños ya hacen la acción estudiada.

Encontramos también en la tabla unos signos de alerta representados como líneas de color rosa oscuro.

El orden correcto de valoración de la tabla es "leyéndola" de izquierda a derecha y de arriba abajo.

Trazar una raya vertical que corresponda a la edad en meses del niño o niña (ajustado por debajo de 18 meses de edad en aquellos casos de prematuridad).

Preguntar a los familiares y comprobar, en su caso, si realiza:

- a. Aquellos elementos situados a la izquierda de la línea trazada.
- b. Aquellos elementos que dicha línea atraviesa.

El examinador o examinadora valorará la falta de adquisición de dichos elementos, en todas o alguna de las áreas, así como la presencia de signos de alerta, para determinar la necesidad de otros estudios diagnósticos.

ANEXO 5. TEST PARA VALORACIÓN DE LA PATOLOGÍA RESPIRATORIA

Cuestionario sobre antecedentes familiares de atopia y síntomas atópicos en el niño (adaptación del cuestionario ISAAC) [242].

ANTECEDENTES FAMILIARES:

ANTECEDENTES PERSONALES: MADRE

1. ¿Padece usted ASMA (silbidos o pitidos en el pecho) o ha necesitado utilizar inhaladores o mascarillas?
2. ¿Padece usted de ECCEMA O DERMATITIS ATÓPICA (manchas rojas en la piel que pican, y aparecen y desaparecen por lo menos durante 6 meses)?
3. ¿Padece usted de RINITIS ALÉRGICA (estornudos, secreción nasal y sensación de taponamiento de la nariz no asociados a resfriados o gripe)?
4. ¿Es usted ALÉRGICO A ALGÚN ALIMENTO (leche, huevo,...)?

En caso afirmativo especifique cual:

5. ¿Es usted ALÉRGICO A ALGÚN MEDICAMENTO?

En caso afirmativo especifique cual:

6. ¿Algún miembro de su familia padece asma, rinitis o dermatitis?

En caso afirmativo especifique quién (madre, padre, hermanos).

ANTECEDENTES PERSONALES: PADRE

1. ¿Padece usted ASMA (silbidos o pitidos en el pecho) o ha necesitado utilizar inhaladores o mascarillas?
2. ¿Padece usted de ECCEMA O DERMATITIS ATÓPICA (manchas rojas en la piel que pican, y aparecen y desaparecen por lo menos durante 6 meses)?
3. ¿Padece usted de RINITIS ALÉRGICA (estornudos, secreción nasal y sensación de taponamiento de la nariz no asociados a resfriados o gripe)?
4. ¿Es usted ALÉRGICO A ALGÚN ALIMENTO (leche, huevo,...)?

En caso afirmativo especifique cual:

5. ¿Es usted ALÉRGICO A ALGÚN MEDICAMENTO?

En caso afirmativo especifique cual:

6. ¿Algún miembro de su familia padece asma, rinitis o dermatitis?

En caso afirmativo especifique quién (madre, padre, hermanos).

ANTECEDENTES PERSONALES: HERMANOS

1. ¿Tiene usted más hijos?

2. En caso afirmativo:

- ¿Alguno de ellos padece de asma, rinitis o dermatitis?

- ¿Alguno de ellos es alérgico a algún medicamento o alimento?

SOBRE SU HIJO:

1. ¿Alguna vez ha tenido su hijo SILBIDOS O PITIDOS EN EL PECHO o ha necesitado inhaladores o mascarillas?

2. En los últimos 12 meses, ¿cuántos ATAQUES DE SILBIDOS O PITIDOS en el pecho ha tenido su hijo?

Ninguno

1-3

4-12

Más de 12

3. ¿Ha tenido su hijo TOS DE FORMA PERSISTENTE durante más de 3 semanas?

4. ¿Ha notado la presencia de secreciones, moco o ruido en el pecho de su hijo?

5. ¿Ha tenido su hijo alguna vez ECCEMA O DERMATITIS ATÓPICA (piel muy seca y/o picor que le lleva a rascarse haciéndose incluso heridas, por lo menos durante 6 meses)?

6. ¿Padece su hijo RINITIS ALÉRGICA (estornudos, secreción nasal y sensación de taponamiento de la nariz no asociados a resfriados o gripe)?

7. ¿Ha tenido su hijo algún tipo de REACCIÓN ALÉRGICA CON ALGÚN ALIMENTO?

Especifique cual: LECHE SI NO

HUEVO SI NO

OTROS SI NO ¿Cuál?

8. ¿Ha tenido su hijo algún tipo de REACCIÓN ALÉRGICA CON ALGÚN MEDICAMENTO?

ANEXO 6. INFORMES DEL COMITÉ DE ÉTICA



XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral

Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia
Edificio Administrativo de San Lázaro
15781 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Tlf: 881 546425 Fax: 881 541804
ceic@sergas.es

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE GALICIA

Dña. Paula M. López Vázquez, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 15/06/2011 el estudio:

Título: Exposición intraútero a drogas: Nuevos métodos de detección y consecuencias en la salud del recién nacido

Promotor: Ana Concheiro Guisán

Version:

Código do Promotor:

Código de Registro CEIC de Galicia: 2011/203

Y que este Comité de conformidad con sus Procedimientos Normalizados de Trabajo y tomando en cuenta los requisitos éticos, metodológicos y legales exigibles a los estudios de investigación con seres humanos, sus muestras o registros, emite un **DICTAMEN FAVORABLE** al estudio propuesto y que se llevará a cabo en:

Centros	Investigadores principales
C.H. Universitario de Vigo (Hospital Xeral-Cies)	Ana Concheiro Guisán

En Santiago de Compostela a 20 de junio de 2011

La Secretaria



Paula M. López Vázquez



VICERREITORÍA DE INVESTIGACIÓN
E INNOVACIÓN
Oficina de Investigación e Tecnoloxía
Servizo de Convocatorias e Recursos Humanos de I+D
Edificio CACTUS – Campus universitario sur
15782 Santiago de Compostela
Tel. 8818 16201
Correo electrónico: cltin@usc.es
<http://mais.usc.es>

MARIA DEL MAR YLLERA FERNÁNDEZ , PROFESORA TITULAR Y PRESIDENTA DEL
COMITÉ DE BIOÉTICA DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA,

INFORMA:

Que de acuerdo con lo establecido en el artículo 23 (2d)de la resolución de 20 de diciembre de 2010, (B.O.E. del 21-12-10) por la que se convocan ayudas para la realización de proyectos de investigación y acciones complementarias dentro del Programa Nacional de Proyectos de Investigación Fundamental, en el marco del VI Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica 2008-2011 el proyecto de esta Universidad titulado: **“A placenta e o cordón umbilical no estudo da exposición intra-útero a alcohol, drogas e fármacos de abuso ”** y del que es Investigador Principal el profesor/a de la Universidad D./Dña **Marta Concheiro Guisán** ha sido examinado por el Comité de Bioética de esta Universidad, reunido el veintiseis de enero del presente año, cumpliendo en su protocolo experimental los requisitos exigidos.

Y para que así conste se expide el presente documento en Santiago de Compostela a veintiseis de enero del año dos mil once.



M.ª del Mar Yllera



