



FACULTADE DE MEDICINA  
E ODONTOLOXÍA

Traballo de  
fin de grao

**Matrices biolóxicas alternativas para a  
detección do consumo de drogas en  
embarazadas**

**Matrices biolóxicas alternativas para la  
detección del consumo de drogas en  
embarazadas**

**Alternative biological matrices for the  
detection of drug use in pregnant women**

**Autora:** Paula Masa Ogando

**Titora 1:** Ana María Bermejo Barrera

**Titora 2:** Inés Sánchez Sello

**Departamento:** Ciencias Forenses, Anatomía  
Patolóxica, Ginecología y Obstetricia y Pediatría

Xuño de 2022

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de  
Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina



## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	4
<b>RESUMO</b> .....	5
<b>ABSTRACT</b> .....	6
<b>1. ABREVIATURAS</b> .....	7
<b>2. INTRODUCCIÓN</b> .....	8
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	13
<b>4. METODOLOGÍA</b> .....	14
<b>4.1. Criterios de inclusión y exclusión</b> .....	14
<b>4.2. Búsquedas</b> .....	14
<b>5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	17
<b>5.1. Pelo materno</b> .....	17
<b>5.2. Meconio</b> .....	20
<b>5.3. Cordón umbilical</b> .....	24
<b>5.4. Placenta</b> .....	29
<b>5.5. Tablas</b> .....	33
<b>6. CONCLUSIONES</b> .....	35
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	37

## RESUMEN

**Introducción:** el consumo de drogas en embarazadas sigue siendo un gran problema sanitario, por ser perjudicial tanto para la madre como para el feto, afectando no solo al embarazo, sino al posterior desarrollo del neonato. Existen numerosas pruebas para la detección de dicho consumo, basándose esta revisión en el pelo materno, el meconio, el cordón umbilical y la placenta, siendo importante no solo sus métodos de análisis, sino también el conocimiento de los metabolitos de cada droga en cada matriz, que permitan la realización de un estudio más dirigido.

**Objetivos:** comparar el pelo materno, el meconio, el cordón umbilical y la placenta como muestras biológicas para la detección del consumo de drogas en embarazadas y valorar su uso como medio de cribado para tal fin.

**Metodología:** se realizó una revisión sistemática de la literatura científica de los últimos 10 años, siguiendo el método PRISMA, en las bases de datos Medline, PubMed, Scopus y Web of Science, obteniéndose un total final de 22 artículos que cumplieran los criterios de inclusión establecidos.

**Resultados y discusión:** revisando los 22 artículos incluidos, se vio que el pelo materno es la matriz más usada, seguida del meconio. El meconio no sólo es una buena matriz para la detección del consumo materno de drogas, sino también para determinar la exposición fetal a estas, y su capacidad de detección es similar a la del pelo. El cordón umbilical y la placenta muestran, a partir de los resultados obtenidos, una sensibilidad semejante entre ellas, siendo en ambos casos menores que las del pelo materno y el meconio.

**Conclusiones:** el pelo materno y el meconio son, hoy en día, las mejores matrices biológicas para la detección del consumo de drogas en mujeres embarazadas, lo que permite un mejor manejo clínico y social de dichas situaciones, siendo necesaria la realización de más estudios en relación con la placenta y el cordón umbilical.

**Palabras clave:** drogas, embarazo, detección, pelo materno, meconio, placenta, cordón umbilical.

## RESUMO

**Introdución:** o consumo de drogas nas mulleres embarazadas segue a ser un importante problema de saúde, por ser prexudicial tanto para a nai como para o feto, afectando non só ao embarazo, senón tamén ao desenvolvemento posterior do recentemente nado. Existen numerosas probas para a detección do devandito consumo, baseándose esta revisión en cabelo materno, meconio, cordón umbilical e placenta, sendo importantes non só os seus métodos de análise, senón tamén o coñecemento dos metabolitos de cada fármaco en cada matriz, que permiten realizar un estudo máis orientado.

**Obxectivos:** comparar o cabelo materno, o meconio, o cordón umbilical e a placenta como mostras biolóxicas para a detección do consumo de drogas en mulleres embarazadas e valorar o seu uso como medio de cribado para este fin.

**Metodoloxía:** realizouse unha revisión sistemática da literatura científica dos últimos 10 anos, seguindo o método PRISMA, nas bases de datos Medline, PubMed, Scopus e Web of Science, obtendo un total final de 22 artigos que cumprían os criterios de inclusión establecidos.

**Resultados e discusión:** revisando os 22 artigos incluídos, comprobouse que o cabelo materno é a matriz máis empregada, seguida do meconio. O meconio non só é unha boa matriz para detectar o consumo materno de drogas, senón tamén para determinar a exposición fetal a estas, e a súa capacidade de detección é similar á do cabelo. O cordón umbilical e a placenta mostran, a partir dos resultados obtidos, unha sensibilidade similar entre eles, sendo en ambos casos menor que os do cabelo materno e do meconio.

**Conclusións:** o cabelo materno e o meconio son, hoxe en día, as mellores matrices biolóxicas para a detección do consumo de drogas en mulleres embarazadas, o cal permiten un mellor manexo clínico e social destas situacións, sendo necesaria a realización de máis estudos en relación coa placenta e o cordón umbilical.

**Palabras chave:** drogas, embarazo, detección, cabelo materno, meconio, placenta, cordón umbilical.

## ABSTRACT

**Introduction:** drug use in pregnant women continues to be a major health problem, being harmful to both the mother and the fetus, affecting not only the pregnancy, but also the subsequent development of the newborn. There are numerous tests for the detection of this consumption. This review focuses on maternal hair, meconium, umbilical cord and placenta. In order to carry out a more adjusted analysis, not only the analytical methods used but also the knowledge of the preferential presence of the metabolites of each drug in the matrices were considered important.

**Objectives:** to compare maternal hair, meconium, umbilical cord and placenta as biological samples for the detection of drug use in pregnant women and to assess their use as a screening for this purpose.

**Methods:** a systematic review of the scientific literature of the last 10 years was carried out following the PRISMA method, in Medline, PubMed, Scopus and Web of Science databases, obtaining a final total of 22 articles that met the inclusion criteria established.

**Results and discussion:** from the review of the 22 articles included, it was seen that maternal hair is the most used matrix, followed by meconium. Meconium is not only a good matrix for detecting maternal drug use, but also for determining fetal exposure to drugs. The ability to detect drugs varies depending on the sample, with maternal hair and meconium again being the most sensitive. The umbilical cord and the placenta show, from the results obtained, a similar sensitivity between them, being in both cases less than those of the maternal hair and meconium.

**Conclusions:** maternal hair and meconium are, today, the best biological matrices for detection of drug use in pregnant women, which allow a better clinical and social management of these situations. Further studies in relation to placenta and umbilical cord are needed.

**Keywords:** drugs, pregnancy, detection, maternal hair, meconium, placenta, umbilical cord.

## 2. ABREVIATURAS

- AEME: anhidro ecgonina-metil-éster.
- BEG: Benzoilecgonina.
- $\Delta$ -9-THC:  $\Delta$ -9-tetrahidrocanabinol.
- EDDP: 2-etildieno-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina.
- EME: ecgonina-metil-éster.
- EtG: Ethyl glucuronide.
- EtS: Ethyl sulfate.
- FAEEs: Fatty acid ethyl esters.
- MAM: Monoacetilmorfina.
- MDA: Metilendioxianfetamina
- MDMA: 3,4-metilendioximetanfetamina.
- mOHBE: meta-hidroxi-benzoilecgonina.
- M3G: morfina-3-glucurónido.
- M6G: morfina-6-glucurónido.
- NAT: n-nitrosoanatabina.
- OH-BE hidroxi-benzoilecgonina.
- OH-cotinina: hidroxi-cotinina.
- SAN: Síndrome de abstinencia neonatal.
- SoHT: Society of Hair Testing.
- THC: Tetrahidrocanabinol.
- THC-COOH: 11-nor-  $\Delta$ 9- tetrahydrocannabinol-9-ácido-carboxílico.
- THC-COOH-Glucurónido: 11-nor-  $\Delta$ 9- tetrahydrocannabinol-9-ácido-glucurónido.
- THC-diOH: dihidroxi-  $\Delta$ 9-tetrahidrocanabinol.
- THC-OH: hidroxi-  $\Delta$ 9-tetrahidrocanabinol.
- UGT: Uridinadifosfato-Glucuronosiltransferasa.
- 3-OH-cotinina: 3-hidroxicotinina.
- 6AM: 6-acetilmorfina.

## 1. INTRODUCCIÓN

El consumo de drogas sigue siendo un gran problema en nuestra sociedad, aún más grave y lesivo cuando se trata de mujeres embarazadas. Por ello, su detección y control a lo largo de la gestación es imprescindible para un mejor manejo de las posibles secuelas.

Según Concheiro y col.<sup>1</sup>, las drogas más consumidas en mujeres embarazadas de entre 15 y 44 años son el tabaco (10%) y el alcohol (8,3%), seguidas de las drogas ilegales (6,3%) como cannabis (4,9%) y opioides (1,2%). No obstante, es importante buscar otras drogas menos consumidas, como pueden ser la cocaína o las anfetaminas. Es importante resaltar que estos datos son aproximados y el mayor o menor consumo de cada droga dependen de varios parámetros como la demografía, la edad y el nivel socioeconómico.

Para poder comprender la exposición fetal a drogas, es necesario conocer primero la circulación placentaria. Tanto el embrión, como posteriormente el feto, carecen de órganos funcionales con los que poder obtener nutrientes y oxígeno. Para suplir estas carencias y poder relacionarlo con la madre, existe la placenta, que usando como vía el cordón umbilical, comunica la sangre materna con la fetal. Así, entre sus principales funciones está la transmisión de nutrientes y oxígeno, así como la excreción de productos de desecho. Otra de sus funciones, y la que más atañe, es la protección frente a xenobióticos y toxinas, que no es completamente efectiva al dejar pasar ciertas moléculas como las presentes en algunos fármacos y drogas. Estas cuentan con diferentes mecanismos que les permiten atravesar la barrera placentaria: la difusión pasiva, la difusión facilitada y el transporte activo. La difusión pasiva se basa en el paso de moléculas gracias a los gradientes de concentración, en el cual no es necesario el consumo de energía. En la difusión facilitada el paso a través de dicha membrana es más complejo, requiriendo la presencia de transportadores específicos para las moléculas. Finalmente, el transporte activo es aquel que ocurre en contra del gradiente de concentración, precisando para ello el consumo de energía. También se ha propuesto el transporte mediante pinocitosis o fagocitosis donde se forma una vesícula por invaginación de la membrana celular, pero se considera una ruta menos importante en el transporte de drogas debido la lentitud de dicho proceso<sup>2</sup>. Todos estos mecanismos pueden verse alterados por varias circunstancias, como son las relacionadas con la propia sustancia consumida (pKa, tamaño molecular, ionización y liposolubilidad), aquellos relacionados con la madre (su estado de salud y su estado nutricional) y los relacionados con el propio consumo, como son la frecuencia, la cantidad y la etapa gestacional<sup>2</sup>.

La figura 1 muestra de forma esquemática la toxicocinética que pueden presentar las sustancias consumidas por la mujer gestante y, en consecuencia, las posibles matrices biológicas que pueden servir para la detección de dichas sustancias y sus metabolitos.

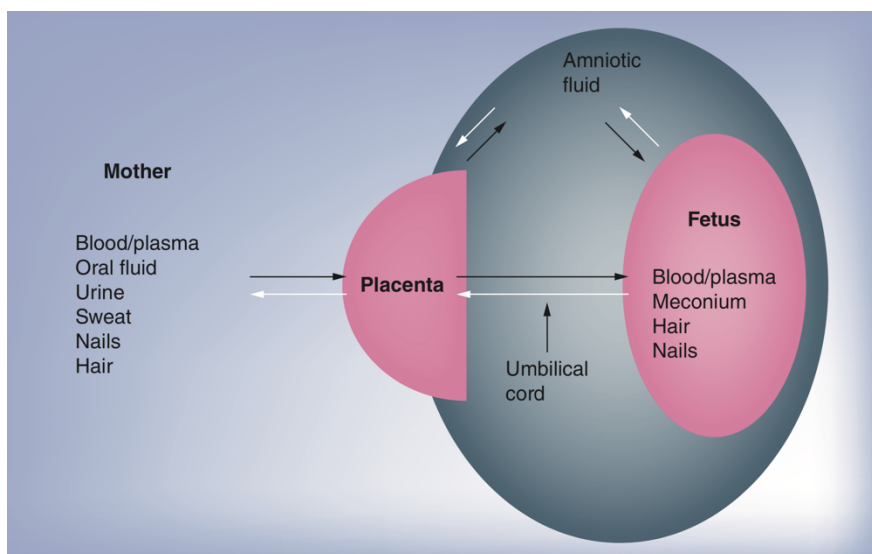


Figura 1. Toxicocinética de xenobióticos en la gestación. Tomada de Concheiro y col.<sup>1</sup>.

La exposición del feto a dichas sustancias aumenta el riesgo de sufrir complicaciones, no solo durante el embarazo y el parto, sino también durante la infancia y crecimiento, dejando secuelas irreversibles. Algunas de las complicaciones más destacadas son el aborto espontáneo, la muerte intrauterina, el parto prematuro, el bajo peso al nacer, la circunferencia craneal disminuida, la longitud corporal reducida, problemas neurológicos, retraso en el desarrollo y aprendizaje, dificultades motoras, síndrome del alcoholismo fetal y síndrome de abstinencia a drogas del recién nacido<sup>2,3</sup>.

Existen numerosos métodos para detectar el consumo de sustancias ilícitas. Los métodos analíticos sobre orina o sangre y la entrevista verbal de la madre son los más utilizados en los distintos hospitales, pero tienen grandes limitaciones. Tanto la analítica de orina como la sanguínea nos indican un consumo reciente, con una ventana de detección muy pequeña, siendo en ambos casos de aproximadamente 1-3 días, por lo que no nos muestra información sobre el consumo a largo plazo de tóxicos durante la gestación. Si hablamos de la orina del recién nacido, también nos encontramos con una ventana de detección muy pequeña (pocos días), además, esta suele estar muy diluida por la falta de desarrollo renal del feto, por lo que los falsos negativos son frecuentes. La entrevista puede ser fácilmente falseada si la paciente no nos responde con sinceridad<sup>2,4</sup>.

Las nuevas técnicas diagnósticas, sobre las cuales se centra este trabajo, son capaces de evitar los inconvenientes anteriormente mencionados, proporcionándonos una información más completa y verídica sobre el consumo de sustancias tóxicas de la madre durante el embarazo. Estas se basan en el estudio de diferentes muestras biológicas, tanto de la madre como del recién nacido, tales como el pelo materno y el del neonato, el meconio del recién nacido, el cordón umbilical, la placenta, el líquido amniótico y la leche materna.

La muestra de pelo puede ser recogida tanto de la madre como del recién nacido. En el caso del pelo materno, este es considerado el “gold standard” en la detección de consumo de drogas. Los tóxicos se van acumulando en la matriz proteica del pelo a medida que este crece, dándonos

información acerca del consumo periódico de la madre, con un margen de meses a años dependiendo del tipo de pelo estudiado<sup>1,2</sup>. El más usado en este contexto es el vello púbico materno, ya que se puede aprovechar el momento del parto para su rasurado, es el menos expuesto a factores externos y el que crece más lentamente, seguido del axilar y del cuero cabelludo. Es una muestra poco invasiva, de fácil obtención<sup>2,3</sup>, aunque presenta el posible inconveniente de ser previamente rasurado por el paciente impidiendo su estudio. En el caso del pelo de recién nacido, la ventana de detección es considerablemente menor y los inconvenientes más destacables<sup>2</sup>. Su crecimiento comienza a partir del sexto mes de gestación, saliendo a la superficie del cuero cabelludo pasadas tres semanas<sup>2</sup>. Al igual que ocurría con el pelo materno, las sustancias se acumulan en el pelo a través de la sangre durante el crecimiento del mismo, siendo también posible la contaminación, en este caso, por los tóxicos presentes en el líquido amniótico<sup>2</sup>. Como ya dijimos, la ventana de detección es menor, documentando solo el consumo durante el último trimestre de gestación. Además, la muestra suele ser más pequeña o inexistente y su extracción más invasiva<sup>4</sup>. Como principal ventaja, las drogas consumidas por la madre durante el parto no son detectadas en el pelo del recién nacido.

El meconio es la primera evacuación fecal del recién nacido (neonato). Se comienza a formar en la semana doce de gestación proporcionándonos información sobre el segundo y tercer trimestre, y siendo una muestra biológica con gran ventana de detección<sup>1,2,3,4</sup>. Contiene productos de desecho y, en caso de consumo materno de drogas, estas también se pueden identificar en el meconio, incluso en concentraciones mayores que en otras muestras por su largo periodo de acumulación. Aunque su uso está muy extendido y es cómodo por no ser invasivo, la recolección de la muestra presenta varias posibles complicaciones entre las cuales está el tamaño muestral insuficiente, retraso en su expulsión, degradación de los metabolitos de las drogas durante el almacenaje, expulsión en el interior del útero y contaminación con orina fetal<sup>3,4</sup>.

El cordón umbilical es la vía de unión materno-filial que se encarga de administrarle al feto los nutrientes y el oxígeno necesario, así como la excreción de productos de desecho. Esta conexión sanguínea supone el paso de todas las sustancias consumidas por la madre con capacidad de atravesar la barrera placentaria al feto, siendo así una muestra biológica más a estudio. Su recolección es sencilla y no invasiva, y la cantidad de muestra es siempre suficiente. La ventana de detección es pequeña, manifestando solo consumos recientes, como pueden ser los de las últimas horas o días<sup>1,2,3</sup>.

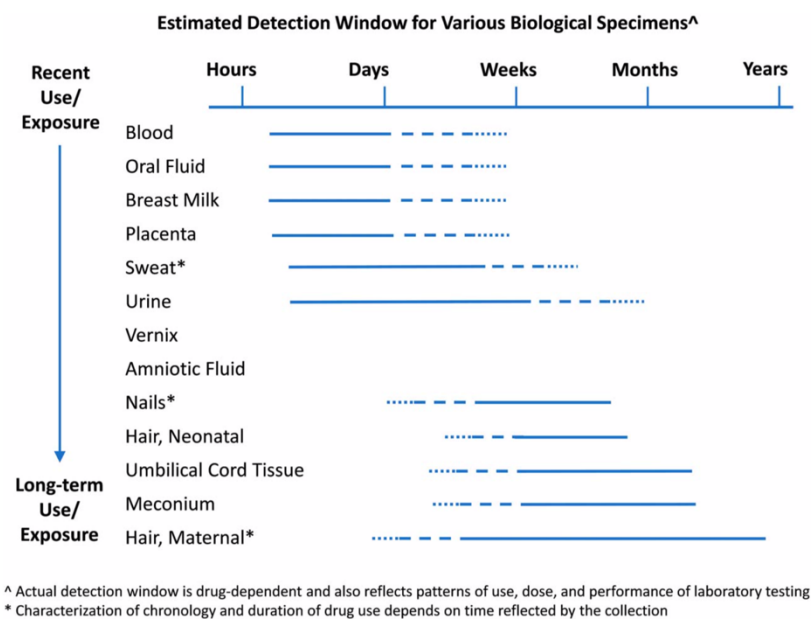
La placenta es un órgano vascular que comienza su formación en la cuarta semana de gestación, para completarla al final del primer trimestre. Como ya vimos, y al igual que ocurría con el cordón umbilical, se encarga de proporcionarle oxígeno y nutrientes al feto, y de eliminar las sustancias de desecho, usando al cordón umbilical como vía de unión placento-fetal. Además, existe una barrera hemato-placentaria que se encarga de proteger al feto de xenobióticos que, como ya indicamos, no es demasiado eficaz frente al paso de drogas. Esta muestra es de fácil extracción y no es invasiva, y como la sangre materna y el cordón umbilical, la ventana de detección es muy pequeña, más concretamente de horas<sup>2,3</sup>.

El líquido amniótico rodea inicialmente al embrión, y posteriormente feto, dentro del saco amniótico<sup>2,3</sup>. Su composición cambia en las diferentes fases de la gestación, siendo en las primeras veinte semanas formado en su mayoría por secreciones maternas, y posteriormente por secreciones fetales como las pulmonares y la orina<sup>2</sup>. Gran parte de este contenido es tragado

por el feto, pudiendo pasar luego a formar parte del meconio<sup>2</sup>. Las drogas que se suelen encontrar en el líquido amniótico son aquellas polares e hidrosolubles<sup>2</sup>. Como muestra biológica no es la más interesante ya que se precisa realizar una amniocentesis, la cual es invasiva y de alto riesgo para el feto. Por tales motivos, a pesar de tener una amplia ventana de detección, permitiéndonos analizar las drogas consumidas durante el primer y segundo trimestre de gestación, no se suele usar en la práctica clínica<sup>2,3</sup>.

La leche materna es un líquido producido fisiológicamente por la madre para alimentar al recién nacido tras el parto. A través de la sangre, algunas sustancias pueden llegar a las glándulas mamarias y, de ahí, a la leche materna. Que una droga alcance o no dicho fluido depende de varios factores, como la cantidad y frecuencia del consumo, la cantidad de leche producida diariamente, el estado de salud materno, la genética y las propiedades fisicoquímicas de la droga. Aunque la extracción es fácil y no invasiva, el análisis es algo más complejo debido a su alto contenido en proteínas y grasas. La ventana de detección es pequeña, permitiendo conocer solo el consumo de las últimas horas<sup>2,3</sup>.

La figura 2 muestra las ventanas de detección de drogas que presentan las distintas muestras biológicas, en función de que la exposición haya sido reciente o prolongada en el tiempo.



**Figura 2. Ventanas de detección de las distintas muestras biológicas. Tomada de Wabuleye y col.<sup>3</sup>.**

Una vez consumidas, las drogas sufren una serie de cambios metabólicos que suponen la aparición de diferentes compuestos en el organismo (metabolitos). La vida media de los metabolitos de las distintas sustancias es variable, siendo uno de los factores responsables de este hecho las propiedades fisicoquímicas de cada uno de ellos, destacando la polaridad, que define finalmente la hidro o liposolubilidad de las sustancias y, por consiguiente, su diferente capacidad para atravesar membranas biológicas<sup>2</sup>.

Otros factores determinantes son las características de cada persona, y las pautas de consumo, tanto en su cantidad y frecuencia, como en la vía empleada. En relación con esta última, tenemos como ejemplo el caso de la cocaína fumada, que produce el metabolito anhidro ecgonina-metil-éster (AEME). La combinación de sustancias también puede dar lugar a metabolitos diferentes, como ocurre con la formación de cocaetileno cuando se consumen simultáneamente cocaína y alcohol etílico<sup>2,5</sup>.

Existen diferentes vías de metabolización de las drogas en el organismo, siendo en algunos casos una vía de detoxicación al formarse compuestos carentes de toxicidad y, en otros, dando lugar a la formación de metabolitos con mayor toxicidad que el compuesto original<sup>2</sup>.

La importancia de esto radica en la existencia de una mayor presencia, o incluso acúmulo, de unos u otros compuestos en las distintas matrices biológicas, lo cual implica la necesidad de desarrollar métodos analíticos dirigidos hacia el análisis de las sustancias o metabolitos predominantes en cada matriz, mejorando la sensibilidad de los análisis y, por consiguiente, evitando falsos negativos.

La determinación del consumo de drogas en embarazadas no es un proceso rutinario, sino que se hace en aquellas situaciones en las que hay una sospecha previa. Para ello, generalmente se usan primero técnicas de inmunoensayo que son rápidas y detectan un amplio número de drogas y, una vez que estas son positivas, o si los resultados no concuerdan con la sospecha diagnóstica, se usan otras técnicas más precisas como las cromatográficas, en particular la cromatografía de gases (CG) y la cromatografía líquida (CL), acopladas a espectrometría de masas (EM). Las técnicas cromatográficas permiten separar diferentes compuestos, que luego se identificarán por espectrometría de masas, distinguiendo las sustancias y metabolitos presentes en la muestra analizada. Los inmunoensayos empleados en la detección de drogas en el recién nacido presentan muchas reacciones cruzadas, lo que explica posibles falsos negativos y positivos, por eso es necesaria su confirmación con las técnicas cromatográficas ya mencionadas que, aunque son más caras, son más sensibles y específicas, permitiendo realizar un análisis cualitativo y cuantitativo de la muestra. Estas técnicas de confirmación son más complejas de realizar que las anteriores, aumentando dicha dificultad en el caso de muestras sólidas que requieren procesos previos para extraer los analitos de la matriz. El número de drogas que se pueden analizar con estas técnicas varía en función del laboratorio<sup>3</sup>.

### **3. OBJETIVOS**

El presente trabajo tiene como objetivo principal realizar una revisión sistemática de la literatura científica reciente acerca del uso de pelo materno, meconio, placenta y cordón umbilical como muestras biológicas en la detección del consumo materno de drogas durante el embarazo, con la finalidad de comparar las cuatro muestras entre sí para valorar su uso como medio de cribado.

Se establecieron como objetivos secundarios, los siguientes:

- Identificar, de entre las muestras empleadas, aquellas capaces de detectar un mayor número de casos positivos, esto es, las más adecuadas para la detección del consumo materno de drogas durante el embarazo.
- Evidenciar qué muestras son usadas con mayor frecuencia con tal finalidad.
- Establecer las ventajas e inconvenientes de cada una de las muestras empleadas.
- Identificar qué metabolitos de cada droga son predominantes en las matrices a estudio, así como la mayor o menor utilidad de estas para el análisis de cada una de las familias de sustancias.

## 4. METODOLOGÍA

Para llevar a cabo esta revisión sistemática, se han realizado varias búsquedas en diferentes bases de datos entre el 2 de agosto de 2021 y el 30 del mismo mes, empleando diversos términos. Toda la revisión se desarrolló siguiendo el método PRISMA.

### 4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión establecidos fueron:

- Estudios en inglés y español.
- Estudios de los últimos 10 años (de 2011 a 2021).
- Estudios realizados en humanos.
- Estudios en mujeres embarazadas y neonatos.
- Muestras biológicas: al menos una de entre pelo materno, meconio, placenta y cordón umbilical.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Estudios realizados en animales.
- Estudios basados exclusivamente en demografía.
- Trabajos que empleen sólo muestras calificadas como de no interés para la revisión como orina, sangre, sudor, saliva, leche materna o líquido amniótico.

### 4.2. BÚSQUEDAS

La primera búsqueda se realizó a través de Medline (EBSCOhost) empleando los términos MeSH: (detection) AND (drugs) AND ((pregnancy) OR (pregnant) OR (prenatal) OR (perinatal) OR (maternal)). Fue tras esta búsqueda inicial a partir de la cual se acotó el estudio a las cuatro muestras biológicas anteriormente mencionadas al ver una gran predilección por ellas en la mayoría de los artículos encontrados.

El número total de estudios encontrados inicialmente fue de 3822.

La siguiente base de datos empleada fue PubMed, en la cual se realizaron seis búsquedas. Los términos empleados fueron los siguientes:

- (drugs) AND (detection) AND (pregnancy) AND (meconium)
- (drugs) AND (detection) AND (pregnancy) AND (placenta)
- (drugs) AND (detection) AND (pregnancy) AND (umbilical cord)
- (drugs) AND (detection) AND (pregnancy) AND (maternal hair)
- (drugs) AND (detection) AND (pregnancy) AND (biological matrices)
- “drug detection in pregnant woman”

De esta manera, en PubMed se encontraron un total de 642 artículos.

La tercera búsqueda se hizo a través de Scopus, empleando dos conjuntos de términos MeSH distintos:

- (illicit drugs) AND (detection) AND (pregnancy)
- ((detection) OR (drug testing)) AND ((drug use) OR (illicit drugs)) AND ((pregnancy) OR (pregnant) OR (fetal exposure))

Esta búsqueda en Scopus permitió encontrar un total de 216 publicaciones.

Finalmente, la última búsqueda se realizó en la base de datos Web of Science (WOS). Se utilizaron cuatro estrategias de búsqueda diferentes, empleando las siguientes combinaciones de términos:

- (drugs) AND (detection) AND (pregnancy) AND (biological matrices)
- “detection of drug use in pregnant woman”
- (drug use) AND (analysis) AND (pregnancy) AND (comparison) AND (matrices)
- (drug use) AND (detection) AND (pregnancy) AND (biomarkers)

Así, en la base de datos WOS se encontraron 338 artículos científicos.

La figura 3 muestra el diagrama de flujo seguido para la selección de los artículos a incluir en el presente trabajo de revisión, a partir de todos los encontrados según se explicó anteriormente.

Tal como refleja dicha figura, del total de estudios encontrados en las distintas bases de datos mencionadas, y con las combinaciones de términos aludidas, se excluyeron las publicaciones repetidas y se aplicaron los criterios de inclusión referidos en el punto 4.1. De esta manera, se seleccionaron 89 publicaciones científicas para su lectura completa.

Tras dicha lectura, se obtuvo un total de 19 artículos para su estudio. Una vez seleccionados, se revisó la bibliografía de todos ellos en busca de artículos no encontrados previamente y de posible interés. Para ello se empleó el buscador Google Académico. Así, 3 artículos fueron añadidos a esta revisión.

Esta revisión sistemática cuenta, por lo tanto, con un total de 22 artículos, de los cuales 5 fueron empleados como documentación para la redacción de la introducción, y los 17 restantes incluidos en los resultados de esta revisión sistemática.

Fue precisa una búsqueda de recursos online para ayudar a ilustrar el trabajo (a través de Google Académico las figuras 4 a 8, excepto la figura 7 que se obtuvo con Google), siendo añadidas las imágenes de las figuras 4<sup>6</sup>, 5<sup>6</sup>, 6<sup>19</sup>, 7<sup>23</sup> y 8<sup>24</sup>.

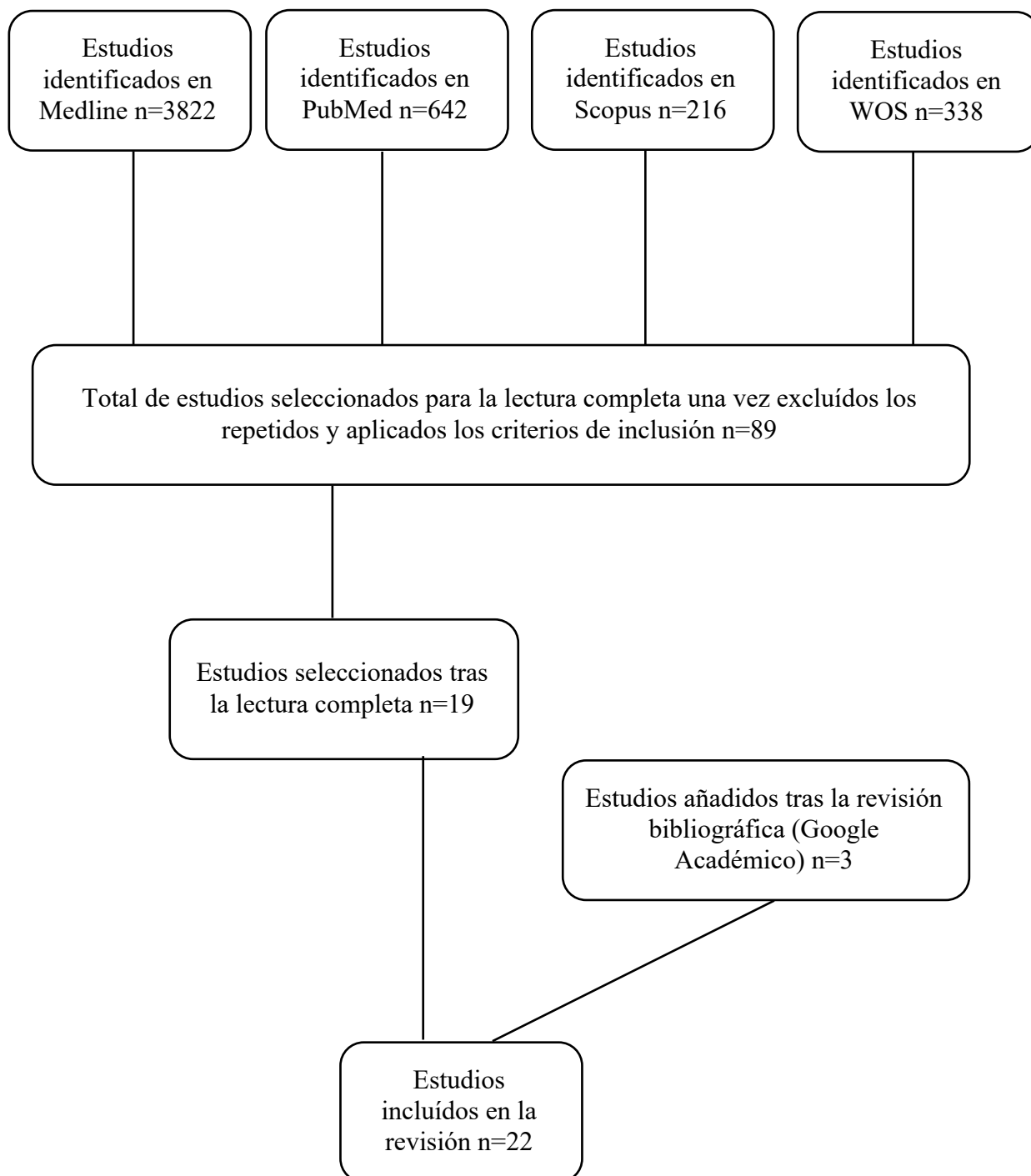


Figura 3. Diagrama de flujo de la selección de artículos científicos incluidos en la revisión.

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1 PELO MATERNO

El pelo es una matriz biológica que crece a partir del folículo bajo la piel. Está formado por tres capas, que de más externa a más interna son: cutícula, corteza y médula (figura 4). Su crecimiento se realiza en ciclos, los cuales engloban tres fases: una de crecimiento llamada anágena, otra de reposo o quiescente que recibe el nombre de telógena, y entre ellas, el período de transición o fase catágena (figura 5).

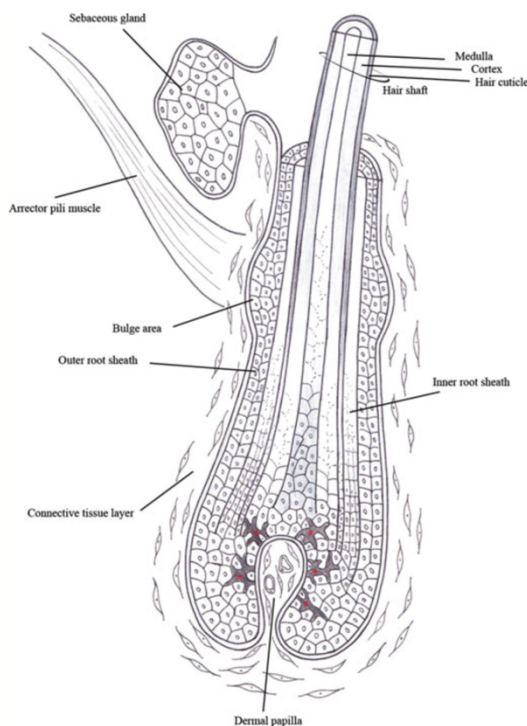


Figura 4. El pelo y su folículo. Tomada de Buffoli y col.<sup>6</sup>

Las drogas consumidas por la madre tienen la capacidad de incorporarse al pelo a medida que este va creciendo, siendo más notable en la fase anágena. Dicho mecanismo se basa en la difusión pasiva de las sustancias desde la circulación, así como de la secreción de las glándulas sudoríparas y sebáceas cercanas al pelo. Además de estas vías, la contaminación externa también puede jugar un papel importante en el depósito de sustancias como podría ser, por ejemplo, la exposición a humo de tabaco en ambientes cerrados, dando un falso positivo y siendo, por lo tanto, una de las posibles desventajas de esta muestra.

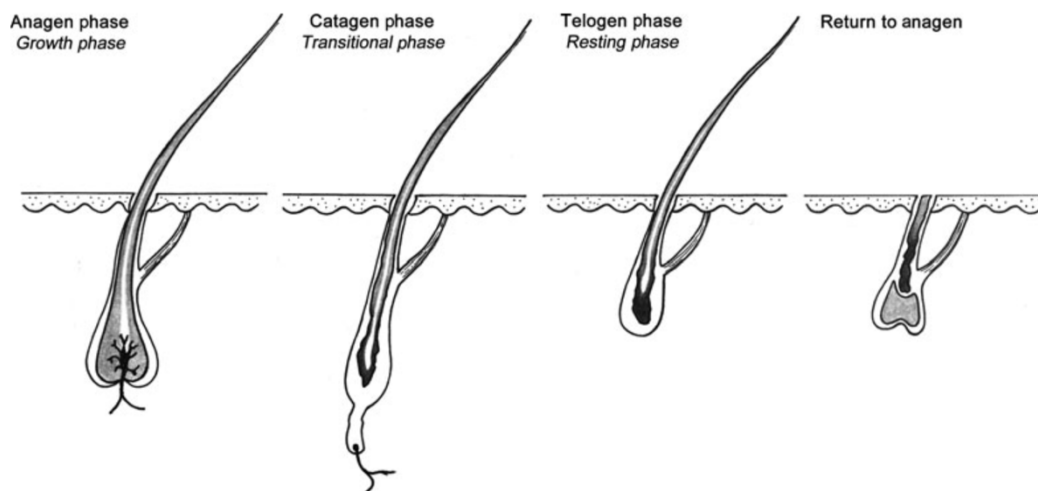


Figura 5. Fases de crecimiento del pelo. Tomada de Buffoli y col.<sup>6</sup>

Una vez incorporada, la droga puede detectarse durante meses o incluso años dependiendo de la longitud del pelo disponible como muestra. La región occipital o vertex posterior es la zona de la cabeza que tiene un mayor número de pelos en fase anágena (85%), siendo la zona predilecta para la toma de muestras<sup>7,8,9</sup>. Aunque el transcurso entre las diferentes fases de crecimiento del pelo suele ser regular, cabe destacar un aumento del porcentaje de pelo en fase anágena (95%) durante el segundo y tercer trimestres del embarazo. El pelo crece aproximadamente a una media de 1cm por mes, viéndose este ritmo inalterado durante todo el embarazo. Es por eso que tantos estudios<sup>7,8,10,11</sup> dividieron las muestras de pelo en 3 segmentos, haciendo referencia a los distintos trimestres del embarazo: de raíz (0 cm) a 3 cm para estudiar el tercer trimestre de gestación, de 3 cm a 6 cm para el segundo trimestre, y de 6 cm a 9 cm para el primero. No todas las muestras obtenidas en todos los estudios tuvieron la longitud suficiente para poder realizar esta división, siendo en estos casos necesario el uso de un único segmento como muestra de un tamaño aproximado de 8 cm<sup>8</sup>.

El pelo es la matriz biológica con mayor ventana de detección, siendo capaz de evidenciar el consumo de todo el embarazo, hecho que no comparte con el resto de las muestras, que ofrecen una ventana de detección menor. Es por esto que varios de los estudios que compararon unas muestras con otras, solo emplearon el segmento de pelo correspondiente al tercer trimestre<sup>7,10,12</sup>. La toma de la muestra se realiza lo más próxima a la raíz posible, pegada al cuero cabelludo, siendo el pelo cortado y no arrancado<sup>8,9,12</sup>. Posteriormente, se almacena en una bolsa a temperatura ambiente y protegido de la luz<sup>7,8,9,10,11</sup>. Todas las muestras de los estudios incluidos fueron analizadas mediante las técnicas inmunológicas y cromatográficas comentadas anteriormente.

La amplia ventana de detección y la inocuidad de su obtención son claramente dos de las grandes ventajas del pelo como matriz biológica a estudio, pero no son las únicas. Como demostraron Concheiro y col.<sup>8</sup>, el pelo es la única matriz de las cuatro estudiadas capaz de distinguir las drogas consumidas durante el embarazo de aquellas administradas durante el parto. En su estudio<sup>8</sup>, observaron como 10 de las muestras daban resultados positivos para

opioides en placenta y/o cordón umbilical cuando habían resultado negativas a dicha sustancia en las muestras de pelo, comprobándose posteriormente que esas 10 mujeres habían recibido morfina en el propio hospital durante el parto.

El pelo también cuenta con alguna desventaja, como es la posibilidad de presentar falsos positivos por contaminación ambiental y la cantidad insuficiente de muestra, pero hay más. Un consumo anterior al embarazo, pero próximo a este, puede dar resultados positivos a pesar del cese del consumo materno una vez comenzado dicho estado, como anotan Joya y col.<sup>11</sup> y Falcon y col.<sup>9</sup>. Además, no todo lo que se consume atraviesa la placenta y, por consiguiente, llega el feto<sup>9</sup>, por lo que el pelo no es un buen indicador de exposición fetal, sino de consumo materno, motivo por el cual algunos autores<sup>8,9</sup> no la consideran una buena muestra para la detección de exposición fetal a drogas. Con todo, el pelo sigue siendo considerado la mejor muestra y el “gold standard” en la detección del consumo de drogas por mujeres embarazadas siendo, de hecho, la muestra de referencia usada en los seis artículos seleccionados que emplean el pelo como matriz.

En relación a la detección de los distintos metabolitos con respecto a las demás matrices a estudio, el pelo tiene una destacable mayor sensibilidad, siendo capaz de detectar un mayor porcentaje de droga en mujeres consumidoras en comparación con las demás muestras, que detectan un porcentaje menor o directamente no son capaces de detectar ningún metabolito si las concentraciones en pelo son bajas<sup>8,9,10</sup>. Algunos autores<sup>8,9,10,11</sup> achacan esta mayor capacidad de detección a la mayor ventana de detección del pelo y, por lo tanto, al mayor tiempo de acumulación de las sustancias y la consiguiente mayor concentración de estas.

Que las diferentes matrices sean capaces de detectar una mayor o menor variedad de drogas depende en parte de los valores límites (cut-off) que ponga cada laboratorio en el análisis<sup>11</sup>, existiendo unos valores estándar para cada metabolito (Society of Hair Testing SoHT)<sup>1</sup> que se pueden emplear en los estudios. En relación a los metabolitos de cada droga, parece haber una mayor acumulación de unos u otros en función de la matriz a estudio, determinada por las propiedades físico-químicas tanto de las sustancias como de las muestras. Con respecto al pelo, en el caso de la cocaína los más detectados fueron cocaína<sup>7,8,9,11,12</sup> y benzoilecgonina (BEG)<sup>7,8,9,11,12</sup>. Dentro de los opioides, destacaron codeína<sup>8,11</sup>, 6-monoacetilmorfina (6-MAM)<sup>8,11</sup>, morfina<sup>8</sup> y metadona<sup>11</sup>. Para los cannabinoides se detectaron cannabis<sup>11</sup> y tetrahidrocannabinol (THC)<sup>12</sup>. Finalmente, de las anfetaminas se detectaron anfetaminas<sup>8</sup>, metanfetaminas<sup>8,11</sup> y 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA)<sup>8,11</sup>. Estos datos simplemente nos orientan acerca de cuáles son los metabolitos de cada droga generalmente detectados en mayores cantidades en el pelo, dependiendo también del tipo de consumo, y este a su vez de situaciones demográficas, siendo posible que en otros estudios en los que las mujeres embarazadas consuman otro tipo de drogas y en otras cantidades se obtengan resultados diferentes. En relación a la mejor detección de unas drogas u otras en las diferentes muestras, Joya y col.<sup>7</sup> afirman que el pelo tiene mayor sensibilidad detectando cocaína y opioides, siendo esto cuestionado por García-Serra y col.<sup>12</sup>, quienes defienden que la sensibilidad a cocaína es semejante entre las muestras mencionadas, y añaden que la detección de cannabis es más sensible en pelo que en meconio, justificándolo en base a la naturaleza ácida de los metabolitos del cannabis que dificultan técnicamente la determinación de dichas sustancias en meconio.

Algunos autores manifestaron ciertas limitaciones durante la realización de sus investigaciones, siendo el más recurrente un tamaño muestral insuficiente<sup>11,12</sup>. Generalmente,

las muestras son obtenidas de un único hospital, condicionando una situación demográfica única y dificultando la extrapolación de resultados<sup>7</sup>. Además, el empleo de un único laboratorio para analizar las muestras también puede suponer un sesgo en los resultados<sup>7</sup>. En relación con las comparaciones entre pelo y otras matrices, se encontraron limitaciones como la pérdida de algunas muestras, impidiendo la comparación<sup>8</sup>, y la posibilidad de haber obtenido falsos negativos al sólo analizarse otras matrices cuando la díada en cuestión daba positivo en pelo, y por consiguiente haberse perdido posibles positivos en las otras matrices<sup>8,9</sup>.

## 5.2. MECONIO

La primera evacuación fecal del neonato recibe el nombre de meconio, una sustancia viscosa, inodora y de un color verde-negruzco que contiene mucopolisacáridos, agua, bilis, sales, células epiteliales y otros lípidos, así como muchos de los productos metabólicos de deshecho del feto, entre ellos los metabolitos de las posibles drogas a las que este haya podido estar expuesto, motivo por el cual el meconio es de interés como matriz alternativa en la detección de drogas. Su formación comienza en la semana doce del embarazo, cuando el reflejo de deglución del feto aparece, y se va acumulando hasta el nacimiento, haciendo que nos encontremos ante una muestra con una amplia ventana de detección, más concretamente de los dos últimos trimestres. Algunas de las sustancias consumidas por la madre son capaces de atravesar la barrera placentaria y de ahí difundir al líquido amniótico. Su paso al sistema digestivo del feto se basa en la deglución de dicho líquido amniótico gracias al reflejo, pasando a formar parte del meconio. Pero su formación no es lineal en el tiempo, dándonos datos desajustados a la realidad de consumo. Su formación es mayor en las últimas ocho semanas de embarazo y, por lo tanto, más sensible en la detección de las drogas consumidas durante el tercer trimestre<sup>3,13</sup>, aunque nos aporte datos de los dos últimos trimestres. Además, la sensibilidad de la muestra también aumenta en situaciones de consumo continuado<sup>3,8,14,15</sup>, habiendo autores que se plantean la posibilidad de que, no sólo sea más sensible en esta situación, sino que el consumo esporádico de sustancias no se acompañe de paso a través de la placenta, siendo por lo tanto indetectables en meconio<sup>11</sup>.

La expulsión del meconio (figura 6) suele tener lugar en las primeras 72 horas tras el nacimiento, siendo comúnmente recogido en este tiempo<sup>8,9,16</sup>, o en las 24-48 horas post parto<sup>11,12,13</sup>. Las muestras son conservadas en contenedores de polipropileno<sup>8,10,16,17</sup> a una temperatura de -20°C hasta el análisis<sup>8,10,11,12,13,14,16,17</sup>. A pesar del correcto almacenamiento, hay ciertos metabolitos que se pueden perder con el tiempo, dando falsos negativos, destacando el metabolito 6-acetilmorfina (6AM) de la heroína<sup>3</sup>.

La toma de muestra es sencilla, ya que solo requiere la recolección de esta en el pañal del neonato, pero existen posibles complicaciones o dificultades en la obtención. En el caso de prematuridad, es probable que la muestra sea insuficiente, o en el caso contrario, que el meconio sea expulsado intraútero, encontrando así situaciones de imposibilidad de obtención de muestra y limitando los resultados de los estudios<sup>12,18</sup>. También se pueden observar contaminaciones externas en el caso de retrasarse la recolección, como la contaminación por orina o heces neonatales<sup>11</sup>, o la presencia de fármacos administrados al neonato una vez nacido. Dentro de las limitaciones encontradas en los estudios analizados destaca, al igual que ocurría en las muestras de pelo, el tamaño muestral reducido<sup>11,12,13</sup>, y las cuestiones demográficas, impidiendo

la correcta generalización de resultados a otras poblaciones en las que haya pautas de consumo diferentes. Todas las muestras fueron analizadas empleando los ya explicados métodos de inmunoensayo y cromatográficos.



Figura 6. Meconio en pañal. Tomada de Woźniak y col.<sup>19</sup>

En comparación con el pelo, el meconio tiene menos sensibilidad en la detección de drogas<sup>8,10,11,12</sup>, pero es la segunda muestra más usada de entre las matrices estudiadas, siendo claramente más sensible que la placenta<sup>8,10</sup> y que el cordón umbilical<sup>8,10,15,14,20</sup>, probablemente por su mayor ventana de detección<sup>11,14,15</sup>. El meconio es usado en muchas ocasiones como sustituto del pelo, y hay incluso quienes afirman que es esta muestra la que debería tratarse de una prueba “gold standard” y no el pelo materno<sup>8,13</sup>. Cabe mencionar que, aunque en el meconio se detecten cantidades menores de droga que en pelo y que necesite un mayor consumo materno para su acumulación, confirma con certeza la exposición fetal a drogas, siendo por ello mucho más eficaz a la hora de conocer el alcance de los metabolitos en relación al feto<sup>11,18</sup>. Esta necesidad de una mayor concentración de metabolitos en meconio para ser detectable hace que los valores de corte de laboratorio altos puedan generar falsos negativos, considerando que el feto no ha estado expuesto cuando sí lo ha hecho aunque a menores cantidades, haciendo también que aumente el número de positivos en pelo emparejados con los negativos en meconio, y pudiendo generar así esas diferencias de sensibilidad<sup>16,18,21</sup>. Por ello, aunque un positivo en meconio confirma la exposición fetal, un negativo no lo excluye<sup>11</sup>, siendo este el motivo por el que Joya y col.<sup>11</sup> consideran necesaria la utilización tanto de pelo como de meconio en los screenings clínicos. Otros de los motivos que pueden generar estas diferencias de detección entre muestras son las características propias de la madre y del feto, como su metabolismo<sup>13,15,17</sup> y su raza, es decir, las diferencias interindividuales<sup>14</sup>. El tiempo y la cantidad de consumo son también variables importantes a tener en cuenta<sup>14,17</sup>, como observó Colbi<sup>15</sup> al ver que en su estudio no había correlación entre la mayor detección de droga en meconio con la mayor detección de droga en cordón umbilical, manifestando la importancia del tiempo de consumo. Finalmente, la variedad de composición de las matrices y las propiedades físico-químicas de las distintas drogas<sup>17,18</sup> también generan discrepancias en la detección de los distintos metabolitos. Las prácticas como sólo analizar los meconios de las díadas con muestras

de pelo positivas<sup>10</sup>, analizar sólo los cordones umbilicales y/o placentas de díadas con meconios positivos<sup>8,17</sup>, o considerar para estudio únicamente las muestras que dan positivo en todas las matrices analizadas<sup>21</sup>, suponen una evidente pérdida de información que dificulta la comparación veraz entre matrices, como demuestran Labardee y col.<sup>20</sup> al observar que algunas muestras de cordón umbilical resultaron positivas para metanfetaminas habiendo sido previamente negativas en meconio, siendo este la muestra de referencia en dicho estudio. Con todo, la literatura publicada afirma que esas pérdidas son menores y por consiguiente insignificantes<sup>17</sup>.

Centrándonos en las drogas y sus metabolitos, hay claras diferencias entre el meconio y el resto de matrices. En general, y como se mencionaba anteriormente, el meconio es la matriz más sensible de entre las estudiadas después del pelo, dando así un mayor número de resultados positivos.

En relación con la cocaína, los metabolitos predilectos del meconio resultaron ser la hidroxi-benzoilecgonina (OH-BE)<sup>8</sup>, la BEG<sup>11,12</sup> y la meta-hidroxi-benzoilecgonina (mOHBE)<sup>14</sup>, así como la propia cocaína<sup>11,12</sup>, siendo destacable en el estudio de Concheiro y col.<sup>8</sup> la positividad en meconio y en pelo a cocaetileno (metabolito formado en los consumos simultáneos de cocaína y alcohol), en una de las muestras con negatividad de dicho metabolito en placenta y cordón umbilical. En lo que se refiere a la concordancia de resultados entre meconio y otras muestras, los mismos autores obtuvieron una concordancia de positivos del 60% para cocaína entre meconio y cordón umbilical, con igual porcentaje entre meconio y placenta, y García-Serra y col.<sup>12</sup> observaron sensibilidades semejantes entre el pelo y el meconio.

Con respecto a las anfetaminas, destaca una mayor detección de metanfetaminas<sup>8,11</sup>, MDMA<sup>8</sup>, metilendioxfanfetamina (MDA)<sup>8</sup> y anfetaminas<sup>8,11</sup>. En algunas situaciones, la negatividad en las muestras de meconio no se correspondió con la negatividad en las otras muestras, como ocurrió en el estudio de García-Serra y col.<sup>12</sup>, donde el MDMA resultó positivo en una muestra de pelo, siendo no detectable en la muestra de meconio correspondiente. Una situación parecida se vio en el estudio de Labardee y col.<sup>20</sup>, en el cual se obtuvieron metanfetaminas positivas en cordón umbilical con negatividad en la muestra de meconio correspondiente, de la misma manera en la que les sucedió a Concheiro y col.<sup>8</sup> esta vez con anfetaminas, lo cual nos puede hacer pensar que el meconio no es la mejor muestra biológica para la detección de anfetaminas.

Como ya se mencionó con anterioridad al hablar del pelo, el meconio detecta también las drogas administradas durante el parto, siendo el caso del estudio de Concheiro y col.<sup>8</sup>, en el que se detectaron con mayor prevalencia morfina-3 glucurónido (M3G) y morfina-6-glucurónido (M6G) en mujeres a las que se les habían administrado morfina durante el parto, sin verse ni 6-MAM ni codeína, que habían resultado positivas en las muestras de pelo correspondientes. Este mismo estudio detectó una concordancia para opioides entre meconio y cordón umbilical del 100%, y entre meconio y placenta del 81,1%. Colby y col.<sup>21</sup> observaron una concordancia del 100% a la positividad de muestras para barbitúricos entre meconio y cordón umbilical, que achacan a una coincidencia, ya que existe una baja prevalencia de su consumo en su estudio (<1%). Centrándonos en la metadona, Concheiro y col.<sup>8</sup> también compararon las concordancias entre meconio, cordón umbilical y placenta, obteniendo una concordancia de positivos del 70%

en ambos casos. En relación con los metabolitos más detectados, destaca el 2-etildieno-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina (EDDP)<sup>8,14</sup>, así como la detección directamente de metadona<sup>8,14</sup>.

En el caso del cannabis, los metabolitos más encontrados, aunque no de manera exclusiva, son THC-OH<sup>12</sup>, THCCOOH libre<sup>17</sup> y THC-diOH<sup>17</sup>. Con los cannabinoides, el meconio sigue siendo la muestra en la que es posible detectar mejor los metabolitos que en cordón umbilical, pero no con tanta diferencia como ocurría con las drogas ya mencionadas<sup>15</sup>, siendo también su capacidad de detección menor que la del pelo<sup>12</sup>. Colby<sup>15</sup>, al igual que hizo con las drogas anteriormente explicadas, comparó la concordancia de positivos entre meconio y cordón umbilical para cannabis, siendo de un 75%, destacando que esta fue la única droga del estudio para la cual pusieron unos límites de detección en meconio menores que en el cordón umbilical, generando así posibles falsos negativos en aquellos cordones umbilicales en los que las concentraciones de droga se encontraran en niveles bajos.

El alcohol, junto con la nicotina, son las drogas más consumidas durante el embarazo y fuera de este, sin embargo, solo uno de los artículos sobre meconio incorporados a esta revisión lo investiga<sup>13</sup>. Himes y col.<sup>13</sup> analizan tres biomarcadores de la exposición prenatal a alcohol: FAEEs (fatty acid ethyl esters), EtG (ethyl glucuronide) y EtS (ethyl sulfate). FAEEs, formados a partir de ácidos grasos libres y etanol, no son capaces de cruzar la placenta, por lo que todo el metabolito que encontremos en meconio será por producción propia del feto y no de la madre, permitiéndonos conocer una exposición fetal bastante verídica. El EtG es primariamente materno, ya que su paso a través de la placenta es muy rápido llegando al feto sin necesidad de que este lo sintetice, y además la enzima encargada de dicha síntesis, la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT), se encuentra limitada en el feto. Se sabe poco acerca del alcance y metabolismo fetal de EtS (resultante de la conjugación del etanol y sulfato activado por acción de sulfotransferasas), pero se cree que el encontrado en el meconio es principalmente de origen fetal. Los valores de EtS resultaron ser mayores en positividad que los de EtG, probablemente por la mayor actividad fetal de las sulfotransferasas frente a la capacidad de glucuronidación. Himes y col.<sup>13</sup> afirman que el empleo de FAEEs como biomarcador de alcohol en meconio es de poca utilidad por su alta velocidad de degradación y su alta variabilidad interindividual.

Finalmente, la nicotina también destaca como droga con mayor detección en meconio frente a cordón umbilical<sup>14,22</sup> y placenta, indicando una probable mayor acumulación en dicha matriz. Existe una correlación donde el aumento de metabolitos en meconio supone también un aumento en la detección en cordón umbilical<sup>22</sup>. Los metabolitos predominantes en meconio son nicotina<sup>16,22</sup>, cotinina<sup>16</sup>, OH-cotinina<sup>16</sup> y 3-hidroxicotinina<sup>22</sup>. Aunque Marin y col.<sup>22</sup> y López-Rabuñal y col.<sup>16</sup> coinciden en la amplia detección de nicotina en meconio, estos últimos defienden que esto se debe a sus bajos límites de corte para la detección. Es importante tener en cuenta que, en el caso del tabaco, existe una posible exposición pasiva de la madre sin ser ella la que lo consuma voluntariamente. Para diferenciar el consumo activo del pasivo, el metabolito más útil es la cotinina<sup>22</sup>.

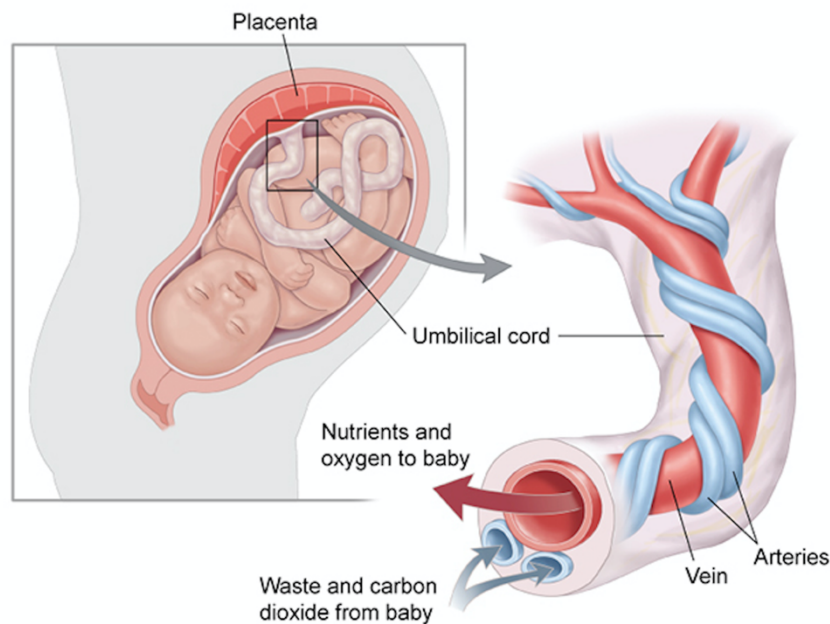
La mayoría de los artículos incluidos en este trabajo, relacionados con el meconio, comparan esta muestra con el cordón umbilical. A pesar de las diferencias ya vistas, empleando una visión más global, ambas muestras difieren poco en la detección de drogas, sean estas ilegales o medicamentosas<sup>21,22</sup>, afirmación con la que discrepan Labardee y col.<sup>20</sup>. Estos autores, a pesar de encontrar una concordancia entre muestras de resultados negativos del 95%, en los resultados positivos las concordancias difieren mucho más, siendo desde el 40% de

concordancia hasta el 100%, resultados con los que coincide Colby y col.<sup>21</sup> puntualizando la mayor sensibilidad de cordón umbilical para anfetaminas, barbitúricos y benzodiazepinas. Marin y col.<sup>22</sup> afirman que el uso del cordón umbilical como muestra de estudio elimina muchas de las dificultades preanalíticas del meconio, como son la pérdida de muestra, la cantidad muestral insuficiente y la posible manipulación externa de la muestra, por ejemplo, por parte de los padres. El tiempo medio de espera para la obtención de resultados es algo en lo que el cordón umbilical también le saca ventaja al meconio, siendo aproximadamente de 9,7 horas y 29 horas, respectivamente<sup>20</sup>, pudiendo diferir en función del laboratorio que lo realiza. Con todo, ambas muestras resultan ser de utilidad a la hora de confirmar la exposición intraútero a drogas, teniendo en cuenta en la interpretación de los resultados que estos pueden no ser equivalentes<sup>21</sup>.

Como ya se ha comentado en otras ocasiones, los laboratorios son responsables de muchas de las variabilidades de detección en las distintas matrices, así como de la dificultad de extrapolación de resultados al ser cada test único de cada laboratorio<sup>21</sup> (a excepción de los comerciales, que fueron los empleados por Colby y col.<sup>21</sup>). Es frecuente el uso de técnicas analíticas diferentes en función de la matriz en cuestión dentro del mismo estudio<sup>15,18</sup> que, aunque ambas estén validadas, son distintas. Además, las drogas que se analizan en cada matriz no siempre son las mismas por incapacidad de realización, como le ocurrió a Colby<sup>15</sup> que no pudieron medir buprenorfina ni la terapia opioide de reemplazamiento en cordón umbilical y sí en meconio. Siendo aún más desfavorable la situación comentada por Colby y col.<sup>21</sup> en la que algunos tests comercializados para el análisis del cordón umbilical no incluyeron la detección de ciertos metabolitos que son, precisamente, de los que se acumulan con frecuencia en dicha matriz, dando posibles falsos negativos y pérdidas de información relevante.

### **5.3. CORDÓN UMBILICAL**

El cordón umbilical es la vía de conexión entre el feto y la placenta, permitiendo el intercambio de los gases respiratorios, nutrientes y productos de desecho entre éste y la madre. El cordón umbilical (figura 7) consta de tres vasos sanguíneos, generalmente dos arterias y una vena, que se encuentran rodeados por la llamada gelatina de Wharton, una sustancia compuesta principalmente por mucopolisacáridos y que contiene células madre mesenquimatosas. Su formación comienza en la quinta semana de embarazo, siendo un cordón umbilical a término de aproximadamente 50 cm de largo y 2 cm de ancho<sup>1,3</sup>.



**Figura 7. Cordón umbilical, sus vasos y su funcionamiento. Tomada de Scogna (photo credit: Jonathan Dimes for BabyCenter)<sup>23</sup>.**

La extracción de la muestra se realiza inmediatamente después del parto<sup>8,17</sup>, pinzando los dos extremos, uno próximo a la placenta y otro al feto. Posteriormente, éste es limpiado con agua o suero salino para eliminar los restos de sangre materna, y se guarda la muestra en contenedores de polipropileno a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta el análisis<sup>8,14,17</sup>.

La formación uterina del cordón umbilical no sigue una pauta lineal en el tiempo, sino que la mayor parte del tejido es formado durante el tercer trimestre de embarazo, siendo por ello la mayor acumulación de drogas en dicho período y prácticamente indetectable en los dos primeros trimestres. El mecanismo por el cual las drogas se acumulan en el tejido no es del todo conocido, aunque sí se sospecha que la mayor parte lo hace en la gelatina de Wharton.

La sangre del cordón umbilical es una buena muestra biológica para la detección de la exposición fetal a drogas, cuya ventana de detección se asemeja a la de la sangre, siendo capaz de detectar consumos recientes, no más allá de algunas horas. No hay demasiados datos acerca de la correlación entre los niveles de droga en la sangre del cordón y la de la periferia del feto, aunque se cree que ésta depende en parte de qué sangre del cordón se emplee (venosa o arterial). La sangre arterial se origina directamente en la circulación fetal, por lo que sus concentraciones se pueden considerar equivalentes a las de la sangre del feto. Sin embargo, la sangre venosa del cordón umbilical es obtenida tras el paso de ésta por la placenta, siendo por lo tanto información no directa del feto.

Al igual que el cordón umbilical, es la vía de paso de sustancias vitales entre el feto y la madre, también es la forma por la que aquellas sustancias potencialmente nocivas que fueron capaces de atravesar la barrera hemato-placentaria llegan al feto, siendo por lo tanto una vía de

paso de drogas y metabolitos de la madre al feto, convirtiéndose así la sangre del cordón en una matriz útil para la detección de la exposición a drogas durante la gestación. El tejido del cordón umbilical puede acumular estas sustancias, pudiendo aumentar así su ventana de detección reflejando el consumo de drogas durante el último trimestre<sup>1,4</sup>. Esta ventana de detección puede verse afectada por otros factores, como son la concentración de droga presente en la muestra, que está a su vez influenciada por los patrones de consumo maternos (cantidad y frecuencia), el peso/cantidad de la muestra, el buen almacenamiento de la misma y la sensibilidad de los métodos analíticos empleados. Al igual que ocurre con el meconio, esta matriz requiere métodos de preparación de la muestra eficientes para minimizar las interferencias. Todas las muestras de los estudios incluidos fueron analizadas mediante las técnicas inmunológicas y cromatográficas, explicadas anteriormente.

Esta muestra ofrece numerosas ventajas, entre las que destaca su fácil e inocua obtención al no ser invasiva, y que la muestra siempre es suficiente y está disponible, sin posibilidad de pérdidas pre o post parto, obteniéndose inmediatamente tras el mismo. En el estudio de Labardee y col.<sup>20</sup> analizaron la sensibilidad y especificidad del meconio y del cordón umbilical para la determinación posterior del síndrome de abstinencia neonatal (SAN). A pesar de no observar una gran diferencia entre muestras, el cordón umbilical obtuvo una mayor sensibilidad y especificidad que el meconio, pudiendo indicar una mayor utilidad en la detección de exposición fetal a drogas del cordón umbilical, y siendo esta, por lo tanto, una ventaja más a destacar de esta matriz. El cordón umbilical también cuenta con algunas desventajas, como pueden ser la contaminación con la sangre materna y la posibilidad de que ciertas drogas administradas durante el parto alcancen la muestra.

El pelo<sup>8,10</sup> y el meconio<sup>8,10,14,15,17</sup> son matrices más sensibles que el cordón umbilical, posiblemente por su mayor ventana de detección, siendo las dos matrices usadas como referencia en los artículos seleccionados a estudio<sup>8,10,11,14,15,20,21</sup>. Con todo, hay autores que defienden que las discrepancias con el cordón umbilical no son tan destacables<sup>18,21</sup>, sea en la detección de drogas o de medicamentos<sup>18</sup>, e incluso algunos como Colby y col.<sup>21</sup> afirman una mayor sensibilidad del cordón umbilical para anfetaminas, barbitúricos y benzodiacepinas. Comparando las concordancias entre muestras, la variedad de opiniones es mayor, manteniéndose todas entre unos márgenes semejantes: Colby<sup>15</sup> defienden una concordancia de positivos entre meconio y cordón umbilical variable, desde un 76% en cannabinoides a un 100% en barbitúricos, entrando en los rangos de Labardee y col.<sup>20</sup> quienes amplían a una variabilidad entre el 40% y el 100%. Estos últimos, además, calculan una concordancia de resultados negativos del 95% entre meconio y cordón umbilical. Finalmente, Colby y col.<sup>21</sup> calcularon la sensibilidad del cordón umbilical en relación con el meconio, obteniendo también resultados distintos en función de la droga analizada, con un 41% en cannabinoides, que va ascendiendo en las distintas drogas hasta llegar al 100% en los barbitúricos. Estas comparaciones coinciden en una buena detección de barbitúricos en el cordón umbilical y en su peor capacidad los cannabinoides. Cabe destacar que las muestras de tres artículos no son suficientes para sacar conclusiones definitivas, siendo posibles los sesgos en los resultados, como admiten Colby<sup>15</sup>, quienes achacan la concordancia entre matrices para los barbitúricos con la baja prevalencia del consumo de estos en las mujeres embarazadas a estudio, siendo este menor del 1%, coincidiendo en el resto de las drogas un mayor consumo unido a una mayor discrepancia de resultados entre matrices.

Dentro de la familia de los opioides, el metabolito más destacado fue M3G<sup>8,17</sup>, aunque también se detectaron otros metabolitos como M6G<sup>8,17</sup>. En relación con los opioides encontrados en cordón umbilical se notificaron morfina<sup>14,18</sup>, codeína<sup>14,18</sup>, oxicodona<sup>18</sup> y fentanilo<sup>18</sup>. Palmer y col.<sup>18</sup> hicieron un estudio más pormenorizado especificando qué opioides destacaban más en esta muestra, dentro de los mencionados, con obvia influencia por los patrones de consumo de las madres seleccionadas. Así, destacaron una menor detección de morfina con relación al meconio, a lo cual le atribuyeron un significado parcial debido a que la recolección de la muestra tuvo lugar durante el parto, siendo improbable la exposición fetal a dicho fármaco. Con respecto a la codeína, también detectaron menores cantidades que en la respectiva muestra de meconio, siendo en cambio más altas las concentraciones detectadas de oxicodona, posiblemente influenciadas por las indicaciones de las guías de 2012 que recomendaban el uso de este fármaco en embarazadas en sustitución de la codeína, en los tiempos en los que se realizó el estudio. Este mismo estudio detectó como opioide mayoritario en el cordón umbilical el fentanilo, probablemente por su aplicación como anestésico espinal durante el parto. Colby<sup>15</sup> también tuvieron problemas con las pautas de consumo maternas por ser este inferior al 1%. Hubo un caso en el estudio de de Castro y col.<sup>14</sup> en el cual la muestra que encontraron positiva para opioides en placenta y cordón umbilical no lo fue en meconio, y aunque un caso no es evidencia suficiente, hace pensar en la posibilidad de que el meconio no sea la mejor matriz para indicar exposición fetal a drogas<sup>18</sup>. En relación con la sensibilidad de la muestra, Colby<sup>15</sup> obtuvieron un 85% (usando el meconio como muestra de referencia), estando González-Colmenero y col.<sup>10</sup> de acuerdo, publicando un intervalo de entre el 81,1% al 90,9%. Con respecto a la especificidad, Colby<sup>15</sup> la referencian con un valor del 89%, porcentaje con el que coinciden bastante González-Colmenero y col.<sup>10</sup> que obtuvieron un 87%. Hablando de la concordancia de resultados desde un punto de vista más general, Concheiro y col.<sup>8</sup> calcularon un 100% de coincidencia entre meconio y cordón umbilical para opioides.

Dentro de los opioides sintéticos, cabe mencionar aparte a la metadona, droga con la que se siguen observando mayores resultados en meconio que en cordón umbilical<sup>8,14</sup>, siendo esto probablemente por la limitada transferencia transplacentaria<sup>14</sup>. En el estudio de Concheiro y col.<sup>8</sup> se observó que el analito predominante en meconio era el metabolito EDDP, mientras que en el cordón umbilical era la metadona. De Castro y col.<sup>14</sup> cuantificaron la cantidad de droga en los dos extremos del cordón umbilical, que dividieron en segmentos: uno más próximo al feto, y otro más próximo a la madre, o lo que es lo mismo, a la placenta, siendo la diferencia entre ambos menores al 31,1%, sugiriendo este resultado una distribución de la droga homogénea a lo largo del cordón umbilical y demostrando la no necesidad de segmentar la matriz en distintas muestras, conclusiones con las que coincidieron Marin y col.<sup>22</sup>. Dentro del estudio, de Castro y col.<sup>14</sup> también compararon la metadona consumida ilícitamente con la administrada por prescripción médica, siendo las concentraciones de EDDP en estas últimas dos o cuatro veces superiores. Las diferencias interindividuales en los resultados de metadona y EDDP pueden ser explicadas por las pautas de consumo de cada madre, es decir, la frecuencia, dosis y duración de este, así como de factores no modificables como la edad o la raza<sup>14</sup>. Respecto a la concordancia de detección entre meconio y cordón umbilical, Concheiro y col.<sup>8</sup> obtuvieron un 70%, y Colby y col.<sup>21</sup> calcularon una sensibilidad del 75%.

Centrándonos en la cocaína, el metabolito predominante fue BEG<sup>8,14</sup>, detectándose también ecgonina-metil-éster (EME)<sup>8,14</sup>, norcocaína<sup>14</sup>, y cocaína<sup>8</sup> en el cordón umbilical. Cabe mencionar una menor detección de droga en comparación con el pelo<sup>8</sup> y el meconio<sup>8,14,15</sup>, siendo el pelo el de mayor capacidad de todas las matrices estudiadas<sup>8</sup>, así como una diferencia en el

número de metabolitos detectados, siendo en el estudio de Concheiro y col.<sup>8</sup> no posible la detección de cocaetileno en cordón umbilical y sí en pelo y meconio, o en el de de Castro y col.<sup>14</sup> no posible la detección en cordón umbilical de mOHBE, admitiendo estos que directamente no estudiaron dicho metabolito en la matriz en cuestión ya que otros estudios realizados anteriormente determinaron la muy improbable posibilidad de que este metabolito se pudiera detectar en el cordón umbilical. Con todo, hay estudios que discrepan, defendiendo unos índices de detección semejantes entre meconio y cordón umbilical, como es el caso de Palmer y col.<sup>18</sup>. Tomando como referencia las muestras de pelo, González-Colmenero y col.<sup>10</sup> determinaron una sensibilidad para cocaína menor del 29%, siendo en cambio la especificidad para esta droga de un 87%. Respecto a la concordancia de resultados entre meconio y cordón umbilical, Concheiro y col.<sup>8</sup> calcularon un 60%.

En el estudio de los cannabinoides, Palmer y col.<sup>18</sup> y Colby<sup>15</sup> encontraron metabolitos de los cannabinoides tanto en meconio como en cordón umbilical en mayor prevalencia frente al resto de drogas analizadas en los estudios. Los cannabinoides predominantes en cordón umbilical fueron THC-COOH-glucurónido<sup>17</sup> y  $\Delta$ -9-THC<sup>18</sup>, siendo este último, según Palmer y col.<sup>18</sup>, el componente activo que primariamente atraviesa la placenta y entra en la circulación fetal. Kim y col.<sup>17</sup> recalcan la escasez de datos acerca de la utilidad del cordón umbilical como matriz para la detección del consumo de cannabis en embarazadas, sin conocerse bien por ahora los metabolitos predominantes en dicha muestra, siendo posible la obtención de un mayor número de falsos negativos en los estudios. En relación con la coincidencia de detección entre meconio y cordón umbilical, Kim y col.<sup>17</sup> calcularon una concordancia del 92,3%, siendo este porcentaje correspondiente con las ideas de Colby<sup>15</sup>, quienes defienden que efectivamente el meconio tiene una mayor capacidad de detección que el cordón umbilical, pero con un margen de diferencia pequeño. Colby<sup>15</sup> admiten haber usado límites de detección menores en meconio que en cordón umbilical, lo que podría haber generado falsos negativos en la matriz a analizar y por lo tanto concordar un poco más con las ideas de Palmer y col.<sup>18</sup>, quienes consideran que la detección en cordón umbilical está aumentando con relación a la del meconio, probablemente debido a los cambios en los patrones de consumo, aunque admiten no tratarse de datos estadísticamente significativos.

La detección de anfetaminas en el cordón umbilical se vio mucho más reducida en los estudios seleccionados en relación con los positivos en meconio, siendo por ejemplo en el estudio de Concheiro y col.<sup>8</sup> indetectables cualquiera de los metabolitos de la familia. A pesar de este patrón mayoritario, siempre se pueden encontrar excepciones, como es el caso de Palmer y col.<sup>18</sup> que defienden unos índices de detección similares en meconio y cordón umbilical, quizás determinado por el mayor panel de metabolitos empleado para cordón umbilical en comparación con el meconio. Labardee y col.<sup>20</sup> no solo detectaron metanfetaminas en cordón umbilical, sino que hubo además dos casos en los que se dieron resultados positivos para dicho metabolito en cordón umbilical, siendo sus meconios correspondientes negativos para el mismo. Colby<sup>15</sup> establecieron una sensibilidad del cordón umbilical para anfetaminas del 40%.

En los estudios de alcohol tampoco se obtuvieron resultados demasiado positivos. Como ya se comentó anteriormente, en el cordón umbilical no fue posible detectar cocaetileno<sup>8</sup>, metabolito que se forma con el consumo simultáneo de alcohol y cocaína, y que sí había resultado positivo en meconio. Tampoco se encontraron en aquellas diadas con meconios positivos ninguno de los metabolitos del alcohol en cordón umbilical, los cuales son FAEs, EtG y EtS<sup>8</sup>.

La nicotina tampoco es una excepción, siendo por lo tanto mayor la detección de esta droga y sus metabolitos en meconio<sup>14,22</sup>, pudiendo esto implicar una mayor acumulación en este frente a cordón umbilical<sup>14</sup>. Los metabolitos predominantes en cordón umbilical fueron cotinina<sup>22</sup> y 3-OH-cotinina<sup>22</sup>. A pesar de las diferencias en la capacidad de detección de las muestras, los resultados suelen ser lineales, suponiendo el aumento de las concentraciones en meconio un aumento en cordón umbilical<sup>22</sup>.

Las limitaciones de los estudios realizados son recurrentes, como son el hecho de no analizar todas las muestras de cordón umbilical sino solo las de aquellas díadas que dan resultados positivos en meconio<sup>8,17,21</sup> y/o pelo<sup>8</sup>, o las cuestiones demográficas<sup>18,21</sup>. La obtención de metabolitos distintos en cada muestra también fue un impedimento en el análisis y comparación de muestras<sup>17</sup>, así como el uso de métodos analíticos distintos para cada matriz<sup>15,18,21</sup> y de límites de detección diferentes o demasiado elevados<sup>15,18</sup>. Dentro de las limitaciones no modificables, destaca la diferencia de propiedades entre las muestras a analizar<sup>18</sup>.

La mayoría de los artículos que comparan meconio con cordón umbilical tienen la intención de conseguir datos a favor del uso de este último como sustituto. Concheiro y col.<sup>8</sup> consideran que los resultados de su estudio son favorables para ello, pero no suficientes, recalcando la necesidad de nuevas técnicas analíticas más sensibles. Esto es algo con lo que Colby<sup>15</sup> coinciden, quienes admiten la falta de conocimientos suficientes sobre la incorporación de drogas al cordón umbilical y por tanto la necesidad de la continuidad de la investigación en el tema. Algunas de las ventajas del uso del cordón umbilical frente al meconio, y por lo tanto de los motivos por el que se buscan estos resultados, son las facilidades técnicas que Palmer y col.<sup>18</sup> defienden, como la difícil pérdida de la muestra, la fácil obtención inmediata tras el parto y, por lo tanto, la compleja manipulación de la muestra por personas externas. Labardee y col.<sup>20</sup> añaden la reducción del tiempo de espera para los resultados con el uso del cordón umbilical frente al meconio, siendo respectiva y aproximadamente de 9,7 horas y 29 horas.

#### **5.4 PLACENTA**

La placenta es un órgano temporal y vascular que une al feto con la madre, actuando como intermediario entre la sangre materna y fetal, transfiriendo oxígeno y nutrientes de la madre al feto, y productos de desecho del feto a la madre. Además, tiene otras funciones que van variando a lo largo del embarazo, siendo al inicio de este resaltable la mediación en la implantación embrionaria en el útero y, posteriormente, teniendo una función endocrina secretando hormonas. Es, por tanto, un órgano imprescindible y muy importante para el correcto desarrollo y crecimiento del embrión y posteriormente del feto. La formación de la placenta comienza en la cuarta semana de gestación, acompañando a la madre y al feto hasta el final de la misma. Una placenta a término (figura 8) pesa aproximadamente 500 gramos, y tiene un diámetro de 20 cm con un grosor de 3 cm<sup>1</sup>.

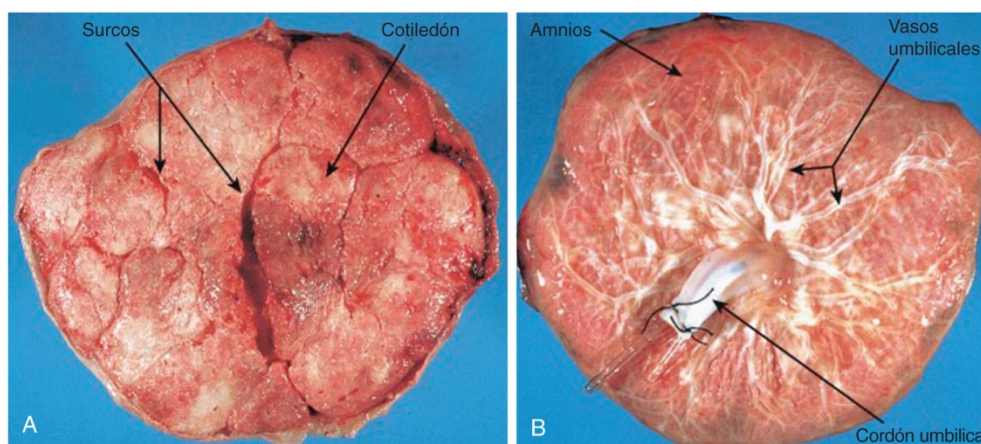


Figura 8. Placenta. (A) Superficie materna. (B) Superficie fetal. Tomada de Carlson<sup>24</sup>.

Su recolección tiene lugar tras el parto y su extracción se realiza de manera no invasiva. El almacenamiento de las muestras de placenta se asemeja bastante al empleado para el meconio y el cordón umbilical, conservándola en contenedores de polipropileno a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta el análisis<sup>8,10,14</sup>, o en tubos de plástico a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta el mismo<sup>25,26</sup>.

La placenta cuenta con una barrera hemática que regula el paso de sustancias que llegan al feto, siendo esta una manera de protegerlo frente a xenobióticos. Esta barrera no es del todo eficaz, dejando pasar entre otras aquellas sustancias nocivas consumidas por la madre y exponiendo al feto a drogas, siendo así también la placenta una matriz que acumula dichas sustancias en los casos de consumo abundante y, sobre todo, repetido, con una ventana de detección muy pequeña, aproximadamente de horas. La distribución de las drogas en esta se cree homogénea, siendo innecesario analizarla en su totalidad y, por lo tanto, suficiente con el estudio de una única región. No existe una forma exclusiva por la que estas sustancias son capaces de atravesar la barrera hemato-placentaria, siendo algunas capaces de hacerlo de manera pasiva sin el consumo de energía, y otras requiriendo mecanismos algo más complejos como son la difusión facilitada, el transporte activo o, menos comúnmente, mediante pinocitosis o fagocitosis. El flujo sanguíneo de la placenta, el pH de la sangre materna y fetal y las características fisicoquímicas de las sustancias como el peso molecular, su grado de ionización, el pKa y su liposolubilidad influyen en este paso a través de la placenta. La fijación a proteínas limita el paso cuando el xenobiótico se difunde con dificultad. Cuando es muy lipófilo y apolar, no depende de la unión a proteínas, sino del flujo sanguíneo placentario. La unión a proteínas y el pH fetales son menores que en la madre. La placenta tiene una cierta actividad metabólica por la presencia de enzimas. La barrera placentaria, además, es rica en glucoproteína P. También son relevantes algunas características maternas como su estado nutricional y su salud general. Durante el embarazo tienen lugar una serie de cambios fisiológicos que alteran la biodisponibilidad de la droga: el aumento del flujo sanguíneo, del filtrado glomerular renal, del gasto cardíaco y de la unión de proteínas maternas a drogas, una disminución de los movimientos intestinales y una ralentización del vaciado gástrico.

Concheiro y col.<sup>8</sup> obtuvieron una mayor tendencia de acumulación de compuestos polares en la placenta y en el cordón umbilical, siendo el lugar de los compuestos apolares el meconio. Es necesario tener en cuenta esta información a la hora de interpretar resultados en este tipo de

estudios. Como ya se comentó en el apartado del pelo materno, varios autores dudan acerca de la idoneidad de este como muestra útil en la evaluación de la exposición fetal a drogas, siendo este uno de los objetivos que se plantearon Concheiro y col.<sup>8</sup> mediante la comparación de la positividad del pelo con cualquier negativo de las otras matrices en la familia de los opioides, determinando además una gran similitud entre cordón umbilical y placenta. Continuando con la comparación entre muestras, Falcon y col.<sup>9</sup> analizaron el pelo y la placenta, con resultados destacablemente mayores en pelo, obteniendo en cambio en cinco madres (un caso relacionado con los cannabinoides y los otros cuatro con cocaína) resultados negativos en pelo y positivos en placenta, coincidiendo estos casos con un consumo muy esporádico y no continuo.

Como en todos los casos anteriores, esta muestra cuenta con sus ventajas y sus desventajas. Una de las comodidades de esta matriz es su fácil e inocua obtención, siendo además una muestra de gran tamaño y con difícil pérdida de material. Como desventajas destacan su pequeña ventana de detección, la dificultad de análisis de la muestra al ser un órgano tan vascularizado y con métodos no estandarizados, y la posibilidad de detección de drogas administradas durante el parto y, por lo tanto, de falsos positivos.

Comenzando por la cocaína, los analitos principales encontrados en los estudios fueron BEG<sup>8,9,14</sup>, así como la cocaína como tal<sup>9,14</sup>. Cabe mencionar el estudio de Concheiro y col.<sup>8</sup> quienes detectaron en placenta dos metabolitos que el resto no describieron: EME y OH-BE. De Castro y col.<sup>14</sup> detectaron en una de sus muestras unas concentraciones de BEG similares entre cordón umbilical y placenta, siendo sin embargo las concentraciones de cocaína menores en placenta, concluyendo con estos resultados un menor paso transplacentario de droga. Se midieron las correlaciones entre las diferentes muestras, siendo la concordancia de positivos con el meconio del 60%<sup>8</sup>. González-Colmenero y col.<sup>10</sup> calcularon la sensibilidad y especificidad de la matriz en comparación con las muestras de pelo del tercer trimestre, obteniendo unos valores de 22,2% y 100% respectivamente, siendo estos coincidentes con los del cordón umbilical, y teniendo claramente unos bajos valores de sensibilidad y una muy destacable especificidad, incluso mayor que la del meconio.

En los opioides, los metabolitos más detectados fueron M3G<sup>8,14</sup> y M6G<sup>8</sup>. Al igual que ocurría con la cocaína, hay metabolitos que no se detectaron en placenta, pero sí en las matrices de referencia, como ocurrió en el estudio de Falcon y col.<sup>9</sup> con la obtención en las matrices de referencia de MAM y morfina sin positividad en la placenta, o en el estudio de Concheiro y col.<sup>8</sup> donde no detectaron codeína ni 6AM, datos concordantes con los de de Castro y col.<sup>14</sup> quienes tampoco detectaron 6AM en placenta y obtuvieron bajas concentraciones de codeína en la misma. Concheiro y col.<sup>8</sup> determinaron una correlación de muestras positivas entre placenta y meconio del 81,8%, siendo la sensibilidad y especificidad calculada con relación al pelo del tercer trimestre en el estudio de González-Colmenero y col.<sup>10</sup> 81,1% y 89,8% respectivamente. La sensibilidad de este coincide con la del cordón umbilical siendo estas menores que las del meconio, con una especificidad en cambio mayor que la del cordón umbilical manteniéndose la del meconio por encima de ambos. Concheiro y col.<sup>8</sup> calcularon una concordancia entre meconio y placenta del 81,8%. En relación con la metadona, los compuestos destacados en placenta son el metabolito EDDP<sup>8,14</sup> y la metadona<sup>8,14</sup>, siendo esta última la mayoritaria. Estos resultados coinciden con los del cordón umbilical, cuyo compuesto principal es la metadona, siendo diferente en meconio con el EDDP como analito predominante<sup>8,14</sup>. Como en todas los grupos de drogas mencionados anteriormente, el pelo, junto con el meconio, siguen siendo las matrices en las que se detectan mayor número de

compuestos. De Castro y col.<sup>14</sup> encontraron concentraciones de droga mayores en placenta que en cordón umbilical, pudiendo significar una mayor acumulación de esta en dicha matriz. Concheiro y col.<sup>8</sup> calcularon las correlaciones positivas entre el meconio y la placenta para la metadona, siendo el resultado de un 70%.

Sólo Falcon y col.<sup>9</sup> estudiaron los cannabinoides en la placenta, siendo el THC, el compuesto con fácil paso a través de la placenta permitiendo su detección en dicha matriz, cosa que no ocurre con el THC-COOH, que no atraviesa la membrana placentaria con esa facilidad, justificando la no detección de dicho metabolito. Con todo, Falcon y col.<sup>9</sup> admiten la difícil interpretación de los resultados de los estudios de los cannabinoides y la no obtención de confirmación verbal de consumo crónico de la misma en ninguna de las madres incluidas en los estudios.

Las anfetaminas en placenta solo fueron analizadas en dos de los estudios incluidos, siendo tanto en el de Concheiro y col.<sup>8</sup> como en el de Falcon y col.<sup>9</sup> negativo para todos los metabolitos de dicho grupo de sustancias, indicando una mala utilidad de la placenta como matriz biológica en la detección de anfetaminas.

De nuevo solo dos artículos de los incluidos en esta revisión estudiaron el alcohol en la placenta. Morini y col.<sup>26</sup> obtuvieron cuatro placentas con los metabolitos EtS y EtG positivos y dos con únicamente EtS positivo, siendo por lo tanto imprescindible el estudio de ambos metabolitos para un buen análisis del consumo. La placenta es un órgano muy vascularizado que permite el paso de ciertas sustancias como es el caso de estos compuestos, hecho que se demuestra al encontrar estos metabolitos en el feto. A pesar de estos resultados, Concheiro y col.<sup>8</sup> no fueron capaces de detectar ninguno de los metabolitos en la placenta, contradiciéndose estos con los resultados anteriores. La necesidad de más estudios al respecto es evidente.

Sólo el estudio de Mohammadi y col.<sup>25</sup> se centró en la nicotina en placenta, obteniendo como metabolito predominante la cotinina aunque no como único, estando presentes también la propia nicotina y n-nitrosoanatabina (NAT). Compararon también estos compuestos con las madres no fumadoras, obteniéndose valores siempre por debajo del corte. Con todo, no fueron capaces de extraer conclusiones con relación a las fumadoras pasivas. Las madres que dejaron de fumar a los dos meses de gestación generaron resultados semejantes a los de aquellas que nunca habían fumado, siendo el único compuesto detectado en las fumadoras esporádicas la nicotina.

## 5.5 TABLAS

A modo de resumen de los resultados mostrados y comentados en los epígrafes anteriores, se muestran en la tabla 1 los analitos que de forma predominante se pueden detectar en cada una de las matrices biológicas estudiadas, y en la tabla 2 las ventajas e inconvenientes que cada una de estas muestras biológicas presentan.

Tabla 1. Analitos predominantes en cada matriz biológica.

	Opioides	Cocaína	Anfetaminas	Alcohol	Nicotina	Cannabinoides
<b>Pelo materno</b>	Codeína 6MAM Morfina Metadona	Cocaína BEG	Anfetamina Metanfetamina MDMA	No hay estudios al respecto añadidos	No hay estudios al respecto añadidos	Cannabis THC
<b>Meconio</b>	M3G M6G EDDP Metadona	OH-BE BEG Cocaína mOHBE	Metanfetamina MDMA MDA Anfetamina	EtG EtS	Nicotina Cotinina OH-cotinina 3-OH-cotinina	THC-OH THC-COOH THC-diOH
<b>Cordón umbilical</b>	M3G Metadona	BEG	No se detectaron	No se detectaron	Cotinina 3-OH-cotinina	THC-COOH-glucurónico Δ-9-THC
<b>Placenta</b>	M3G M6G Metadona EDDP	BEG Cocaína	No se detectaron	EtG EtS	Cotinina	THC

Tabla 2. Ventajas y desventajas de cada muestra.

	Pelo materno	Meconio	Cordón umbilical	Placenta
<b>Ventajas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fácil e inocua obtención (no invasiva)</li> <li>• Amplia ventana de detección, la mayor de todas las muestras estudiadas (todo el embarazo)</li> <li>• Más sensible y estable que otras matrices</li> <li>• Barato y con amplio conocimiento de la matriz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fácil e inocua obtención (no invasiva)</li> <li>• Amplia ventana de detección (2° y 3° trimestres)</li> <li>• Buena determinación de exposición fetal a drogas</li> <li>• Amplio conocimiento de la matriz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fácil e inocua obtención (no invasiva)</li> <li>• Tamaño de la muestra siempre suficiente</li> <li>• Difícil pérdida de material</li> <li>• Obtención inmediata tras el parto</li> <li>• Evita la detección de drogas administradas al neonato</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fácil e inocua obtención (no invasiva)</li> <li>• Tamaño de la muestra siempre suficiente</li> <li>• Difícil pérdida de material</li> <li>• Evita la detección de drogas administradas al neonato</li> </ul>
<b>Desventajas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Posible contaminación ambiental</li> <li>• Posible contaminación por sustancias corporales</li> <li>• Posible afectación por tratamientos químicos del cabello</li> <li>• Cantidad muestras no siempre suficiente</li> <li>• Poca utilidad en la exposición fetal a drogas</li> <li>• Fácil manipulación externa</li> <li>• Difícil detección de exposición muy esporádica a drogas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida de muestra por expulsión fetal preparto o tardía</li> <li>• Posible contaminación de la muestra</li> <li>• Posible presencia de fármacos administrados al neonato</li> <li>• Posible tamaño de la muestra insuficiente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Posible contaminación por sangre materna</li> <li>• Posible detección de drogas administradas durante el parto</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pequeña ventana de detección</li> <li>• Difícil técnica analítica</li> <li>• Posible detección de drogas administradas durante el parto</li> </ul>

## 6. CONCLUSIONES

Las principales conclusiones que se pueden extraer del presente trabajo de revisión bibliográfica sobre “matrices biológicas alternativas para la detección del consumo de drogas en embarazadas”, son las siguientes:

- El pelo materno es considerado la matriz “gold standard” en la detección del consumo de drogas en embarazadas, no solo por tener la mayor ventana de detección, sino por el amplio conocimiento de la misma y de sus métodos de análisis.
- Muchos autores proponen el meconio como la nueva matriz de referencia, por contar también con una amplia ventana de detección y permitir evaluar la exposición fetal a drogas, siendo en la práctica clínica el pelo materno y el meconio las matrices más empleadas.
- Tanto el cordón umbilical como la placenta presentan ventanas de detección más reducidas. Hay un menor conocimiento de las mismas como muestras de estudio y los métodos analíticos a emplear, siendo por lo tanto menos utilizadas y precisando más estudios al respecto.
- El pelo materno, seguido del meconio, son las matrices que mayor número de positivos detectan y, por lo tanto, las más sensibles.
- A pesar de que el pelo materno es la muestra en la que mejor se detecta el consumo materno de drogas, no permite determinar realmente si dichas sustancias han alcanzado al feto. Por tanto, para la realización de cribados de la exposición fetal a drogas, es preferible el empleo de meconio frente al de pelo materno.
- La utilidad del cordón umbilical en la detección de exposición fetal a drogas no está tan clara, habiendo estudios que defienden su utilidad para este fin.
- La placenta es la matriz de la que sigue habiendo discrepancia entre autores. Parece presentar resultados similares a los del cordón umbilical, y se sitúa por detrás del meconio en su utilidad para la detección de consumo de drogas durante la gestación.
- Las cuatro muestras resultaron muy útiles en la detección de opioides, siendo posible la existencia de un sesgo provocado por el bajo consumo de los mismos en las mujeres embarazadas participantes de los estudios.
- Destaca en el pelo materno una buena detección para cocaína, y ser la matriz de más utilidad para la detección de cannabinoides.

- Quizás debido a la escasez de estudios y conocimiento al respecto, la placenta y el cordón umbilical resultaron ser las matrices con menor capacidad de detección, siendo poco útiles para anfetaminas y, en el caso del cordón umbilical, también para el alcohol.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Concheiro M, Huestis MA. Drug exposure during pregnancy: analytical methods and toxicological findings. *Bioanalysis* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2021 Sep 6]; 10(8):587–606. Available from: <https://search.ebscohost-com.ezbusc.usc.gal/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,uid&db=cmedm&AN=29561633&lang=es&site=ehost-live&scope=site>
- 2) Narkowicz S, Płotka J, Polkowska Ż, Biziuk M, Namieśnik J. Prenatal exposure to substance of abuse: a worldwide problem. *Environment international* [Internet]. 2013 Apr [cited 2021 Sep 6]; 54:141–63. Available from: <https://search.ebscohost-com.ezbusc.usc.gal/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,uid&db=cmedm&AN=23454110&lang=es&site=ehost-live&scope=site>
- 3) Wabuyele SL, Colby JM, McMillin GA. Detection of Drug-Exposed Newborns. *Therapeutic drug monitoring* [Internet]. 2018 Apr [cited 2021 Sep 8]; 40(2):166–85. Available from: <https://search.ebscohost-com.ezbusc.usc.gal/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,uid&db=cmedm&AN=29419722&lang=es&site=ehost-live&scope=site>
- 4) Bell SG. Drug Screening in Neonates. *Neonatal network* [Internet]. 2016 [cited 2021 Sep 8]; 35(5):321–6. Available from: <https://search.ebscohost-com.ezbusc.usc.gal/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,uid&db=cmedm&AN=27636697&lang=es&site=ehost-live&scope=site>
- 5) Cotton SW. Drug testing in the neonate. *Clinics in laboratory medicine* [Internet]. 2012 Sep [cited 2021 Sep 8]; 32(3):449–66. Available from: <https://search.ebscohost-com.ezbusc.usc.gal/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,uid&db=cmedm&AN=22939302&lang=es&site=ehost-live&scope=site>
- 6) Buffoli B, Rinaldi F, Labanca M, Sorbellini E, Trink A, Guanziroli E, et al. The human hair: from anatomy to physiology. *International journal of dermatology* [Internet]. 2014 Mar [cited 2022 Jan 21]; 53(3):331–41. Available from: <https://search.ebscohost-com.ezbusc.usc.gal/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,uid&db=cmedm&AN=24372228&lang=es&site=ehost-live&scope=site>
- 7) 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* [Internet]. 2012 Jan 9 [cited 2021 Sep 24]; 12:2. Available from: <https://search.ebscohost-com.ezbusc.usc.gal/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,uid&db=cmedm&AN=22230295&lang=es&site=ehost-live&scope=site>
- 8) 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 testing and analysis* [Internet]. 2017 Jun [cited

- 2021 Sep 24]; 9(6):898–904. Available from: <https://search-ebSCOhost-com.ezbusc.usc.gal/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,uid&db=cmedm&AN=27595432&lang=es&site=ehost-live&scope=site>
- 9) Falcon M, Pichini S, Joya J, Pujadas M, Sanchez A, Vall O, et al. Maternal hair testing for the assessment of fetal exposure to drug of abuse during early pregnancy: Comparison with testing in placental and fetal remains. *Forensic science international* [Internet]. 2012 May 10 [cited 2021 Sep 24]; 218(1–3):92–6. Available from: <https://search-ebSCOhost-com.ezbusc.usc.gal/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,uid&db=cmedm&AN=22036306&lang=es&site=ehost-live&scope=site>
  - 10) González-Colmenero E, Concheiro-Guisán A, Lorenzo-Martínez M, Concheiro M, Lendoiro E, de-Castro-Ríos A, et al. Drug testing in biological samples vs. maternal surveys for the detection of substance use during whole pregnancy. *Journal of addictive diseases* [Internet]. 2021 Apr [cited 2021 Sep 24]; 39(2):175–82. Available from: <https://search-ebSCOhost-com.ezbusc.usc.gal/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,uid&db=cmedm&AN=33043834&lang=es&site=ehost-live&scope=site>
  - 11) Joya X, Marchei E, Salat-Batlle J, García-Algar O, Calvaresi V, Pacifici R, et al. Drugs of abuse in maternal hair and paired neonatal meconium: an objective assessment of foetal exposure to gestational consumption. *Drug testing and analysis* [Internet]. 2016 Aug [cited 2021 Sep 24]; 8(8):864–8. Available from: <https://search-ebSCOhost-com.ezbusc.usc.gal/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,uid&db=cmedm&AN=26627903&lang=es&site=ehost-live&scope=site>
  - 12) García-Serra J, Ramis J, Simó S, Joya X, Pichini S, Vall O, et al. [Alternative biological materials to detect prenatal exposure to drugs of abuse in the third trimester of pregnancy]. *Anales de pediatria (Barcelona, Spain : 2003)* [Internet]. 2012 Nov [cited 2021 Sep 24]; 77(5):323–8. Available from: <https://search-ebSCOhost-com.ezbusc.usc.gal/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,uid&db=cmedm&AN=22513392&lang=es&site=ehost-live&scope=site>
  - 13) 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. *Clinical chemistry* [Internet]. 2015 Mar [cited 2021 Oct 7]; 61(3):523–32. Available from: <https://search-ebSCOhost-com.ezbusc.usc.gal/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,uid&db=cmedm&AN=25595440&lang=es&site=ehost-live&scope=site>
  - 14) 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. *Therapeutic drug monitoring* [Internet]. 2011 Aug [cited 2021 Oct 9]; 33(4):443–52. Available from: <https://search-ebSCOhost-com.ezbusc.usc.gal/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,uid&db=cmedm&AN=21743375&lang=es&site=ehost-live&scope=site>
  - 15) Colby JM. Comparison of umbilical cord tissue and meconium for the confirmation of in utero drug exposure. *Clinical biochemistry* [Internet]. 2017 Sep [cited 2021 Oct 9]; 50(13–

- 14):784–90. Available from: <https://search-ebSCOhost-com.ezbusc.usc.gal/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,uid&db=cmedm&AN=28288850&lang=es&site=ehost-live&scope=site>
- 16) López-Rabuñal Á, Lendoiro E, González-Colmenero E, Concheiro-Guisán A, Concheiro-Guisán M, Peñas-Silva P, et al. Assessment of Tobacco Exposure During Pregnancy by Meconium Analysis and Maternal Interview. *Journal of analytical toxicology* [Internet]. 2020 Dec 12 [cited 2021 Oct 13]; 44(8):797–802. Available from: <https://search-ebSCOhost-com.ezbusc.usc.gal/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,uid&db=cmedm&AN=32227079&lang=es&site=ehost-live&scope=site>
- 17) Kim J, de Castro A, Lendoiro E, Cruz-Landeira A, López-Rivadulla M, Concheiro M. Detection of in utero cannabis exposure by umbilical cord analysis. *Drug testing and analysis* [Internet]. 2018 Apr [cited 2021 Oct 9]; 10(4):636–43. Available from: <https://search-ebSCOhost-com.ezbusc.usc.gal/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,uid&db=cmedm&AN=28948698&lang=es&site=ehost-live&scope=site>
- 18) Palmer KL, Wood KE, Krasowski MD. Evaluating a switch from meconium to umbilical cord tissue for newborn drug testing: A retrospective study at an academic medical center. *Clinical biochemistry* [Internet]. 2017 Apr [cited 2021 Oct 9]; 50(6):255–61. Available from: <https://search-ebSCOhost-com.ezbusc.usc.gal/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,uid&db=cmedm&AN=27890824&lang=es&site=ehost-live&scope=site>
- 19) Woźniak MK, Jaszczak E, Wiergowski M, Polkowska Ż, Namieśnik J, Biziuk M. Meconium analysis as a promising diagnostic tool for monitoring fetal exposure to toxic substances: Recent trends and perspectives. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2018; 109:124-141. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165993618303248>
- 20) Labardee RM, Swartzwelder JR, Gebhardt KE, Pardi JA, Dawsey AC, Brent Dixon R, et al. Method performance and clinical workflow outcomes associated with meconium and umbilical cord toxicology testing. *Clinical biochemistry* [Internet]. 2017 Dec [cited 2021 Oct 13]; 50(18):1093–7. Available from: <https://search-ebSCOhost-com.ezbusc.usc.gal/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,uid&db=cmedm&AN=28941590&lang=es&site=ehost-live&scope=site>
- 21) Colby JM, Adams BC, Morad A, Presley LD, Patrick SW. Umbilical Cord Tissue and Meconium May Not Be Equivalent for Confirming in Utero Substance Exposure. *The Journal of Pediatrics*. 2019; 205:277-280. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.09.046>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347618313763>)
- 22) Marin SJ, Christensen RD, Baer VL, Clark CJ, McMillin GA. Nicotine and metabolites in paired umbilical cord tissue and meconium specimens. *Therapeutic drug monitoring* [Internet]. 2011 Feb [cited 2021 Oct 9]; 33(1):80–5. Available from: <https://search-ebSCOhost-com.ezbusc.usc.gal/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,uid&db=cmedm&AN=28288850&lang=es&site=ehost-live&scope=site>

[com.ezbusc.usc.gal/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,uid&db=cmedm&AN=21192312&lang=es&site=ehost-live&scope=site](https://search-ebshost-com.ezbusc.usc.gal/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,uid&db=cmedm&AN=21192312&lang=es&site=ehost-live&scope=site)

- 23) Scogna K. Your baby's umbilical cord [Internet]. Baby Center. 15 de septiembre de 2021. [Revisado por Donner L]. Available from: [https://www.babycenter.com/pregnancy/your-baby/fetal-development-the-umbilical-cord\\_40007754](https://www.babycenter.com/pregnancy/your-baby/fetal-development-the-umbilical-cord_40007754)
- 24) Carlson BM. Placenta y membranas extraembrionarias. En: Carlson BM, editor. Embriología humana y biología del desarrollo. 6ª ed. España: Elsevier; 2020. p. 110-127.
- 25) Mohammadi S, Domeno C, Nerin I, Aznar M, Samper P, Khayatian G, et al. Toxic compounds from tobacco in placenta samples analyzed by UPLC-QTOF-MS. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis [Internet]. 2017 Oct 25 [cited 2021 Nov 28]; 145:331–8. Available from: <https://search-ebshost-com.ezbusc.usc.gal/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,uid&db=cmedm&AN=28710994&lang=es&site=ehost-live&scope=site>
- 26) Morini L, Falcón M, Pichini S, Garcia-Algar O, Danesino P, Groppi A, et al. Ethyl-glucuronide and ethyl-sulfate in placental and fetal tissues by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. Analytical biochemistry [Internet]. 2011 Nov 1 [cited 2021 Nov 28]; 418(1):30–6. Available from: <https://search-ebshost-com.ezbusc.usc.gal/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,uid&db=cmedm&AN=21787742&lang=es&site=ehost-live&scope=site>