

# Consumo de alcohol, cocaína y cafeína en el embarazo: efectos sobre el embarazo y el niño

Mario Moraes Castro  
Gabriel González Rabelino  
Claudio Sosa Fuertes  
Eleuterio Umpiérrez



**Espacio Interdisciplinario**  
Universidad de la República  
Uruguay

Interdisciplinarias  
2013



# Consumo de alcohol, cocaína y cafeína en el embarazo: efectos sobre el embarazo y el niño

Mario Moraes Castro  
Gabriel González Rabelino  
Claudio Sosa Fuertes  
Eleuterio Umpiérrez



**Espacio Interdisciplinario**  
Universidad de la República  
Uruguay

Interdisciplinarias  
2013



**Espacio Interdisciplinario**  
Universidad de la República  
Uruguay

Espacio Interdisciplinario de la Universidad de la República  
José Enrique Rodó 1843  
11200 Montevideo Uruguay  
[www.ei.udelar.edu.uy](http://www.ei.udelar.edu.uy)  
[ei@ei.udelar.edu.uy](mailto:ei@ei.udelar.edu.uy)

Integraron el Comité de Referato para la edición 2013 de la Colección Interdisciplinarias:  
Enrique Lessa, Claudio Martínez, María Inés Moraes y Judith Sutz

Colección Interdisciplinarias 2013. *Consumo de alcohol, cocaína y cafeína en el embarazo: efectos sobre el embarazo y el niño*. Mario Moraes Castro, Gabriel González Rabelino, Claudio Sosa Fuerte y Eleuterio Umpiérrez

Capítulo 1. Generalidades sobre el consumo de sustancias psicoactivas en la adolescencia y el embarazo: Mario Moraes, Andrea Ghione, Eleuterio Umpiérrez, Antonio Pascale, Claudio Sosa, Gabriel González

Capítulo 7. Neurobiología de la acción de drogas psicoestimulantes: Cecilia Scorza, Juan Andrés Abin Carriquiry, José Pedro Prieto, Martín Galvalisi

Coordinación editorial: Unidad Académica del Espacio Interdisciplinario

Edición y corrección: Susana Aliano Casales

Diseño: Unidad Académica del Espacio Interdisciplinario

Impresión: Mastergraf SRL

Distribución general: Espacio Interdisciplinario, Unidad de Comunicación de la Universidad de la República, Fondo de Cultura Universitaria

Primera edición, diciembre 2014, 500 ejemplares

ISSN: 2301-0835

ISBN: 978-9974-0-1159-5 ISBN DIGITAL 978-9974-0-1203-5

Depósito legal:

Las opiniones vertidas corren por cuenta de los autores.

La Colección Interdisciplinarias se rige por la ordenanza de los Derechos de Propiedad Intelectual de la Universidad de la República.

## Agradecimientos

Este trabajo solo pudo ser realizado gracias a la colaboración de las mujeres que atendieron su parto en el Centro Hospitalario Pereira Rossell, comprometidas con la salud de sus hijos; al apoyo financiero fundamental de la Agencia Nacional de Investigación e Innovación, que financió el proyecto FSS\_2009\_PR\_1669 del Fondo Sectorial de Salud; y al Espacio Interdisciplinario de la Universidad de la República.

Agradecemos especialmente a todas y cada una de las enfermeras del Servicio de Recién Nacidos y a sus médicos, por el compromiso para lograr conseguir las muestras biológicas en adecuadas condiciones.

Un agradecimiento especial para Violeta Viettro, que fue responsable de la corrección y el diseño final de la obra.



## Índice

<b>Agradecimientos.....</b>	<b>5</b>
<b>Prólogo de la Colección.....</b>	<b>9</b>
<b>Prólogo.....</b>	<b>11</b>
<b>Introducción.....</b>	<b>13</b>
<b>Capítulo 1. Generalidades sobre el consumo de sustancias psicoactivas en la adolescencia y el embarazo.....</b>	<b>19</b>
1.1. Alcohol .....	20
1.2. Criterios diagnósticos del Instituto de Medicina para los trastornos del espectro alcohólico fetal.....	22
1.3. Cafeína .....	24
1.4. Tabaco.....	24
1.5. Marihuana.....	25
1.6. Cocaína y pasta de cocaína.....	26
1.7. Prevención y medidas a tomar al alta.....	29
<b>Capítulo 2. Generalidades de la metodología de la investigación.....</b>	<b>31</b>
2.1. Criterios de inclusión.....	35
2.2. Tamaño muestral.....	35
2.3. Recolección de datos.....	36

2.4. Procedimiento a realizar.....	37
2.5. Formularios.....	38

**Capítulo 3. Determinación de alcohol por la técnica de determinación de esteres etílicos de ácidos grasos en meconio ..... 41**

3.1. Manejo de muestras biológicas.....	42
3.2. Extracciones para FAEE .....	42
3.2.1. Condiciones cromatográficas .....	43

**Capítulo 4. Consumo de alcohol en el embarazo y su relación con el desarrollo infantil ..... 51**

**Capítulo 5. Consumo de pasta base de cocaína en el embarazo y su relación con el desarrollo infantil ..... 67**

**Capítulo 6. La depresión posparto persistente afecta el desarrollo del lenguaje y de las competencias sociales del niño..... 81**

**Capítulo 7. Neurobiología de la acción de drogas psicoestimulantes ..... 89**

7.1. Bases neuroquímicas y neuroanatómicas de la dependencia a drogas de abuso: circuito motivacional o de recompensa .....	90
7.2. Importancia de la vía de administración y la composición en el poder adictivo de la cocaína y sus derivados .....	92
7.3. Importancia de los adulterantes: acciones aditivas o sinérgicas entre estimulantes .....	94
7.4. Aportes desde los estudios preclínicos en el efecto de la pasta base de cocaína a nivel del sistema nervioso central y los factores que inciden en el poder adictivo de la droga .....	95

**Índice de figuras y tablas ..... 101**

**Sobre los autores ..... 103**



## Prólogo de la Colección

La convocatoria a propuestas de textos para esta colección empieza diciendo: «El Espacio Interdisciplinario (EI) tiene entre sus objetivos estimular encuentros para el abordaje de temas complejos con el aporte de diferentes disciplinas».

Los encuentros que se busca estimular son imprescindibles tanto para hacer avanzar el conocimiento y utilizarlo bien como para contribuir a su democratización; en los tres aspectos, tales encuentros entre disciplinas son cruciales para evitar que la expansión acelerada del conocimiento, rasgo mayor de nuestra época, tenga algunos efectos muy perjudiciales.

La especialización creciente es una consecuencia inevitable de dicha expansión, que se traduce en la multiplicación de disciplinas, muy a menudo necesaria para estudiar en profundidad ciertos fenómenos distintos o ciertos aspectos diferentes de un mismo fenómeno. Sin esa especialización creciente, estructurada en torno a disciplinas sólidamente construidas, se correría el riesgo de entretener el avance del conocimiento, de no profundizar en toda la medida de lo posible el estudio y la comprensión de ciertos procesos.

Pero la especialización conlleva el riesgo de la fragmentación del conocimiento, que tiene por lo menos tres consecuencias negativas. Una atañe al conocimiento mismo: parece difícil llegar a conocer realmente algo, por ejemplo, el cambio climático, si no conectamos lo que al respecto nos dicen diferentes disciplinas. Una segunda consecuencia potencialmente negativa se refiere al uso valioso del conocimiento: parece difícil afrontar, por ejemplo, la problemática nutricional e infecciosa de los niños que asisten a las escuelas en barrios carenciados de Montevideo sin conjugar los aportes de variadas especialidades. Una tercera consecuencia que puede tener la fragmentación del conocimiento se relaciona con su democratización; esta

cuestión no siempre recibe atención comparable a las dos anteriores, por lo cual nos detendremos brevemente en ella.

¿Cómo hace un ciudadano «de a pie» para hacerse una idea de lo que conviene a la comunidad en relación a un problema complejo? Los expertos pueden y deben asesorar pero, aunque lo hagan en términos comprensibles para no expertos, sus opiniones se basan en sus especializaciones respectivas, por lo que no necesariamente incluyen un enfoque de conjunto; además, ciertas opiniones de expertos suelen contraponerse a las de otros expertos. En ese contexto, la decisión democrática acerca de problemas complejos se hace muy difícil. La democratización del conocimiento incluye varias facetas; una imprescindible es la de colaborar con la ciudadanía para que pueda hacer un uso informado y autónomo del conocimiento avanzado a la hora de adoptar decisiones sobre asuntos que a todos atañen. Los encuentros y diálogos entre disciplinas pueden contribuir a ello.

La democratización del conocimiento constituye un desafío mayor de nuestra época y una responsabilidad fundamental de una Universidad como la nuestra, que busca conjugar la excelencia académica con el compromiso social. Con la Colección Interdisciplinarias, el Espacio Interdisciplinario de la Universidad de la República procura realizar un nuevo aporte a la democratización del conocimiento. Bienvenido sea.

**Rodrigo Arocena**

## Prólogo

El consumo de sustancias de uso recreativo, tanto las denominadas drogas legales como las ilegales, es un problema de frecuencia creciente a nivel mundial. Uno de los inconvenientes habituales al intentar comprenderlo es la aproximación desde los prejuicios o los preconceptos. Si la sustancia a la que nos referimos es «mala», debe ser consumida por individuos que cometen «errores» y sus consecuencias son, entonces, negativas. En el caso de nuestro objeto de interés, el consumo durante el embarazo, este hecho tiene mayor implicancia aún en los resultados.

Como ejemplo, a nivel científico y general la preocupación es siempre mayor por las sustancias ilegales. A pesar de que es bien conocido el efecto negativo del alcohol sobre la salud de la mujer y el desarrollo del niño, muy pocas veces se brinda esta información o existe preocupación sobre su consumo, debido a que es una de las sustancias socialmente aceptada. Por otro lado, existe una elevada exposición mediática y mayor preocupación por el consumo de pasta base de cocaína.

Las mujeres usuarias de pasta base de cocaína son identificadas como «malas madres», que no se controlan el embarazo y, posteriormente, abandonan o no brindan un cuidado adecuado a sus hijos. Además, esta conducta es asociada habitualmente a la sustancia en sí y se brinda poca importancia a la descripción de la salud emocional de las mujeres o sus condiciones sociales, económicas o culturales.

La investigación sobre el consumo de cocaína en la gestación ha pasado por estas dificultades. Investigaciones con inadecuado diseño metodológico hasta bien entrada la década del 1990 concluyeron que la cocaína era un teratógeno que producía múltiples malformaciones y un grave impacto sobre el desarrollo infantil. Estudios mejor diseñados desde el año 2000 demostraron que la cocaína no produce malformaciones anatómicas y se discute cuál

es el efecto que produce sobre el desarrollo a largo plazo. La investigación desarrollada por el núcleo interdisciplinario 2mil20 pretende brindar respuestas objetivas a estos problemas.

En el segundo capítulo se presentan las distintas metodologías que pueden utilizarse en la investigación de estos problemas, con sus fortalezas y limitaciones, y se describe cuál fue la estrategia elegida por el grupo de estudio. Este problema no puede ser comprendido desde una sola perspectiva o disciplina, por lo cual el aporte de múltiples disciplinas resulta fundamental. En esta primera entrega del grupo de trabajo puede estar sobredimensionada la perspectiva de salud del problema, hecho que el grupo de trabajo intenta corregir con la integración de nuevas disciplinas en sus actuales investigaciones.

En el resto de la obra se presentan los resultados y conclusiones de los efectos del consumo de alcohol, específicamente con el consumo leve a moderado, aspecto que actualmente presenta mayor discusión científica, y los efectos de pasta base de cocaína y la depresión materna en el desarrollo a los 18 meses de edad del niño.

## Introducción

Cada año, más de 200 millones de niños menores de 5 años a nivel mundial no pueden alcanzar todo su potencial de desarrollo cognitivo y social. La mayoría de ellos provienen de hogares pobres y de países empobrecidos, y transcurren los primeros años de su vida en condiciones socioambientales desfavorables y con una estimulación insuficiente para el logro de su pleno desarrollo. La consecuencia de esta realidad es la alta incidencia de trastornos de aprendizaje escolar, que determina posteriormente ingresos económicos insuficientes. Estos elementos contribuyen en la perpetuación de la pobreza en forma intergeneracional (Grantham-McGregor y otros, 2007).

Para lograr un adecuado desarrollo infantil es fundamental proporcionar condiciones ambientales favorables y niveles de estimulación adecuados para un desarrollo saludable desde la etapa intrauterina y en los primeros años de vida. Durante este tiempo, el sistema nervioso central del niño tiene una sensibilidad importante a las influencias del entorno en el cual se desarrolla.

Clásicamente se han producido debates antagónicos sobre cuáles son los factores determinantes del desarrollo infantil. Por un lado, se ha dado mayor importancia a la herencia (Nature) y, por otro, al ambiente de crianza (Nurture). Estas dos posiciones clásicas fueron defendidas, entre otros, por Gesell, quien priorizaba la genética como el factor más importante en el desarrollo y, en el otro extremo, por Watson, quien resaltaba el valor del medio ambiente donde se ubica el niño. Estas posiciones fueron dando paso a nuevas teorías que tratan de interpretar de manera más adecuada la interrelación de los dos factores, que interactúan en forma simultánea y son modificados mutuamente.

La prevalencia de la discapacidad intelectual se ha estimado en 3%, repartiéndose en aproximadamente 0,5% para discapacidad severa, que se asocia generalmente a factores genéticos y que se considera muy difícil de

modificar. En la discapacidad leve y moderada se reconocen como factores determinantes múltiples causas, las cuales se vinculan con cuestiones tanto hereditarias como ambientales. Se enumeran como factores ambientales, entre otros, la exposición a sustancias tóxicas (fármacos, alcohol, metales pesados y sustancias psicoactivas), una inadecuada nutrición materna o infantil, la presencia de psicopatología en los cuidadores, la ausencia de niveles de estimulación adecuadas y vivir en condiciones sociales, económicas y culturales desfavorables. Las condiciones ambientales desfavorables pueden explicar un porcentaje elevado de prevalencia de los problemas de salud en países del tercer mundo, donde la incidencia de discapacidad intelectual se triplica (Moeschler, Shevell, 2006).

Para poder explicar esta realidad es que se desarrollaron las teorías socioculturales y epigenéticas. Estas proponen como hipótesis que la interacción entre los genes y el ambiente, de una forma dinámica y recíproca, actuando a lo largo del tiempo, son las que hacen posible el desarrollo infantil (Berger, 2007).

En el niño, el sistema nervioso central se encuentra menos diferenciado, su nivel de organización es menos modular que en el caso de los adultos y está inicialmente muy interconectado. La experiencia de vida es la que determina la poda de un gran número de circuitos neuronales que, gradualmente, va modulando el cerebro para hacerlo cada vez más especializado y va adquiriendo una topografía claramente localizada. Las condiciones del ambiente de crianza son las que juegan un papel fundamental en la ontogénesis, afectando la expresión génica y determinando un nivel de especialización neuronal progresiva (Karmiloff-Smith y otros, 2007).

Los factores ambientales y las experiencias que vive el niño en sus etapas tempranas dan forma a los circuitos neurales para determinar los aspectos estructurales y funcionales del cerebro en desarrollo y el comportamiento del sujeto durante toda su vida. La formación de redes neurales, la distribución característica e individual de los diferentes neurotransmisores, así como el perfil neurológico son influenciados por el potencial genético de probabilidades que atesora cada individuo y que son el resultado de interacciones con elementos del medio ambiente en forma permanente (Van der Gaag y otros, 2012).

Investigaciones actuales han demostrado que los mecanismos epigenéticos o, dicho de otra manera, las marcas químicas del ADN y las proteínas son las que regulan la actividad genética en el sistema nervioso central siendo modificadas por las experiencias a las que el individuo es sometido en los primeros momentos de su vida. Los mecanismos epigenéticos

a los cuales se hacen referencia son modificaciones postraduccionales de las histonas, metilación de las bases de ADN y ARN no codificantes. Actualmente existen evidencias científicas contundentes que indican que los cambios que se producen en la actividad de los genes son el resultado de una gran variedad de factores ambientales, en los cuales se describen tóxicos ambientales, dieta inadecuada, estrés agudo y crónico o la presencia de psicopatología en los cuidadores del niño (Roth, Sweatt, 2011).

Muchos estudios se han centrado en la programación epigenética fetal por las influencias del medio ambiente. Tim Oberlander y su grupo de trabajo demostraron que los hijos de madres en las que se encontraron niveles elevados de depresión y de ansiedad en el tercer trimestre de gestación logran incrementar la metilación del promotor del gen NR3C1 en células presentes en la sangre del cordón umbilical del recién nacido. Este gen es un receptor de glucocorticoides que está localizado a nivel del hipocampo. Las condiciones de cuidado que la madre le brinda a su hijo pueden influir en la expresión de los receptores que están ubicados a nivel del hipocampo y, de esta manera, predisponen para que se desarrollen psicopatologías futuras (McGowan y otros, 2009).

Las alteraciones epigenéticas pueden no ser permanentes y sus efectos potencialmente pueden ser revertidos debido a la capacidad del sistema nervioso central y ser modificadas tanto por la utilización de vías farmacológicas como por la acción de cambios en el comportamiento. Estos hechos traducen la importancia que tiene la prevención, la utilización de estrategias de detección para realizar acciones de intervención oportunas en niños que presentan riesgo de alteraciones en el desarrollo neurológico.

Las conductas que observamos en los niños siguen un patrón de desarrollo que tiene una base biológica predeterminada, pero son influidas y modificadas en forma constante por las condiciones ambientales. La normal maduración del cerebro necesitará la influencia genética y ambiental que actuará en las diferentes etapas de desarrollo. En la etapa embrionaria y fetal, durante las primeras 6 a 8 semanas de vida intrauterina, estos elementos determinan la proliferación neuronal, entre las semanas 12 a 20 se producen la diferenciación y migración de las neuronas, que se van a organizar en diferentes capas desde la semana 24 hasta luego del nacimiento. En el tercer trimestre del embarazo y luego del nacimiento, especialmente en los dos primeros años de vida del niño, se desarrolla la mielinización de las vías de conducción neuronal.

A partir del quinto mes del embarazo las neuronas se ubican en las diferentes capas del cerebro y se desarrollan las ramificaciones de las células

dendríticas y la formación de sinapsis entre las células del sistema nervioso central. Desde estas tempranas instancias de desarrollo ya se pueden observar la muerte celular programada por apoptosis y la eliminación selectiva de un gran número de sinapsis neuronales. A las 36 semanas de gestación se detiene la proliferación de las neuronas y el crecimiento del cerebro se produce en forma exclusiva por el desarrollo de nuevas conexiones entre las dendritas y la posterior mielinización de las vías neurales.

En los primeros 2 años de vida del niño los cambios en el desarrollo se caracterizan por ser muy rápidos. Se producen aprendizajes masivos para los cuales es necesaria la intervención de muchas áreas de la corteza cerebral y, a nivel de las conductas, grandes saltos en la evolución con adquisiciones motoras y cognitivas significativas. En este período de desarrollo existe una máxima receptividad a las experiencias de vida determinadas por el medio ambiente. Cuando no se brindan los estímulos oportunos y necesarios durante estos períodos que se consideran críticos, se observa muerte neuronal debido al proceso de poda natural. En etapas posteriores del desarrollo es muy difícil o imposible que puedan revertirse estos hechos y lograr una recuperación total.

El peso del cerebro en el momento del nacimiento es de aproximadamente 400 g, y se verá triplicado al año, alcanzando un 80% del peso que tendrá en la vida adulta aproximadamente a los dos años de vida.

Conocer y detectar los factores de riesgo biológicos y ambientales que actúan sobre el niño en esta etapa crítica del desarrollo del sistema nervioso central es importante, debido a su capacidad de provocar alteraciones en el desarrollo a largo plazo. Su importancia radica en que muchos de estos factores pueden ser evitables, como el alcohol, las sustancias de uso abusivo, los tóxicos ambientales y las infecciones. Otros factores de riesgo ambientales pueden ser modificados, como la psicopatología materna, el entorno socioambiental de crianza desfavorable o que no puede brindar las condiciones de estimulación adecuadas. La plasticidad neuronal descrita en esta etapa de desarrollo del niño permite que las neuronas reorganicen las conexiones existentes entre ellas y suplir, de esta manera, las zonas deficientes.

Los estudios que se proponen relacionar las diferencias de comportamiento con algunos factores ambientales no son sencillos de realizar. Esto se debe a que los efectos de los tóxicos ambientales, como la exposición durante la gestación a la ingesta de alcohol, dependen no solo de la etapa de desarrollo embrionario en la cual se producen, sino también de la cantidad de exposición (dosis) y de las características genéticas del feto y de su madre (Warren, Li, 2005).



Para el crecimiento de un país es fundamental que se destinen recursos a la inversión en el desarrollo saludable de los niños de corta edad, para proporcionar una nutrición adecuada y oportunidades de aprendizaje en la primera infancia. Estas condiciones aumentan las probabilidades para que los niños sean escolarizados y que en su vida adulta obtengan mejores ingresos, un adecuado cuidado de su salud y una menor necesidad de recurrir a planes de asistencia social, comparados con aquellos que no reciben un adecuado apoyo durante la primera infancia. Llevar a cabo estas estrategias es un hecho fundamental para lograr un adecuado desarrollo de la economía de una nación.

La incidencia que se ha descrito para la discapacidad intelectual en la población general es aproximadamente de 3%. La discapacidad intelectual de grado leve a moderado es de 2,5% de los casos. En estos, la etiología implicada es multifactorial y los factores que intervienen son genéticos y ambientales. Los factores implicados son en su mayoría prevenibles y o pueden ser potencialmente tratables. Debido a ello, este porcentaje de discapacidad leve a moderada dependiente de factores ambientales es menor del 1% en países con mejores condiciones socioeconómicas y aumenta significativamente, entre el 5 y el 10%, en las poblaciones de bajos recursos.

Como hemos explicado, en función de la interrelación de los múltiples factores que actúan sobre el sistema nervioso central durante las diferentes etapas del desarrollo infantil, las investigaciones que se proponen evaluar el impacto individual de cada uno de los factores implicados se enfrentan a dificultades metodológicas para considerar todos los sesgos de los factores que pueden estar relacionados.

El objetivo que se propuso este grupo de trabajo fue evaluar el impacto que pueden tener los factores ambientales sobre el desarrollo infantil, que más frecuentemente se encuentran implicados en la población de bajos recursos que depende de los servicios de salud estatales, con especial interés en la depresión y ansiedad maternas, en el consumo de sustancias de uso recreativo durante la gestación, como el consumo alcohol, la utilización de cocaína y de pasta base de cocaína en una población con nivel sociocultural desfavorable.

Con dichos objetivos se elaboró una investigación de cohorte prospectiva en la cual se analiza la relación de las variables ambientales descritas con el desarrollo de los niños a los 18 meses.

## Referencias bibliográficas

BERGER, K. S. (2007): *Psicología del desarrollo: infancia y adolescencia*, editorial Panamericana, Buenos Aires, cap. 2: 35-63.

GRANTHAM-MCGREGOR, S.; CHEUNG, Y. B.; CUETO, S.; GLEWWE, P.; RICHTER, L.; STRUPP, B. (2007): *Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries*, *Lancet*, 369(6): 60-70.

KARMILOFF-SMITH, A.; D'SOUZA, D.; DEKKER, T. M.; VAN HERWEGEN, J.; XU, F.; RODIC, M.; ANSARI, D. (2012): *Genetic and environmental vulnerabilities in children with neurodevelopmental disorders*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 109(2): 17261-5.

MCGOWAN, P.; SASAKI, A.; D'ALESSIO, A.; DYMOVLABONTÉ, B.; SZYF, M.; TURECKI, G. et ál. (2009): *Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse*, *Nat. Neurosci.*, 12(3): 342-348.

MOESCHLER, J.; SHEVELL, M. AAP (2006): «Committee on Genetics: Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation o developmental delay», *Pediatrics*, 117: 2304-2316.

ROTH, T.; SWEATT D. (2011): *Epigenetic mechanisms and environmental shaping of the brain during sensitive periods of development*, *Child. Psychol. Psychiatry*, 52(4): 398-408.

VAN DER GAAG, R. J.; VAN WIJNGAARDEN, P. J.; STAAL, W. (2012): *The challenge of staging developmental disorders*, *Tijdschr Psychiatr*, 54(11): 965-72.

WARREN, K.; LI, T. (2005): *Genetic polymorphisms: impact on the risk of fetal alcohol spectrum disorders*, *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 73(4): 195-203.

# Capítulo 1. Generalidades sobre el consumo de sustancias psicoactivas en la adolescencia y el embarazo

**Mario Moraes, Andrea Ghione, Eleuterio Umpiérrez,  
Antonio Pascale, Claudio Sosa, Gabriel González**

El consumo problemático de sustancias psicoactivas para uso recreativo es una situación que tiene múltiples causas. Entre ellas, factores socioeconómicos, culturales, personales y familiares. Tabaco, cafeína y alcohol pueden ser consumidos en forma aislada, pero en el caso de sustancias no aceptadas legalmente puede asociarse más de una sustancia psicoactiva, especialmente alcohol, cafeína, tabaco, marihuana, cocaína y psicofármacos (policonsumo), que potencian y adicionan sus efectos deletéreos sobre el feto.

Durante el embarazo se producen cambios muy importantes en la vida de la mujer, la pareja y la familia, por lo que puede ser la mejor oportunidad para el inicio de tratamientos en relación al abandono de la adicción. Si la pareja y la familia se involucran con el tratamiento es un factor de protección muy importante para asegurar el éxito. Pero todo el personal de salud que atiende a una mujer embarazada o puerpera debe saber que es también un factor de riesgo para la presentación o recaída de trastornos mentales, entre ellos la depresión posparto. Es responsabilidad de todo el equipo de salud conocer las repercusiones que el consumo de las distintas sustancias pueden provocar en el feto, en el embarazo, el parto y en el recién nacido (Moraes, Boccarato y otros, 2010; Consejo Nacional para el Control de Estupefacientes, 2006).

## 1.1. Alcohol

El alcohol etílico es la droga de abuso más consumida en Uruguay.

Según la 4.<sup>a</sup> Encuesta Nacional de Estudiantes de Enseñanza Media realizada por la Secretaría Nacional de Drogas (SND) en el año 2010, más de la mitad de la población encuestada son consumidores habituales de alcohol y presentan la edad de inicio de consumo más baja. Uno de cada tres estudiantes tuvo uno o más episodios de abuso de alcohol en los últimos 15 días.

En general se consume bajo forma de bebidas alcohólicas que varían en su concentración alcohólica según su proceso de elaboración:

- Fermentadas: cerveza (3 a 8 % de etanol), vino y sidra (9 a 14 %)
- Destiladas: whisky (43 %), vodka, gin, ron (pueden alcanzar el 67 % de etanol).
- Con menor frecuencia existen consumidores de etanol bajo forma de alcohol rectificado (95 %) o de alcohol azul (97-98 % de etanol).

El alcohol etílico es un depresor global del sistema nervioso central, que puede inhibir el centro vasomotor, respiratorio y termorregulador. La intoxicación etílica aguda se caracteriza por alteraciones de la coordinación motora, diplopía, nistagmus, alteraciones del nivel de conciencia como labilidad emocional, desinhibición, letargia, confusión y depresión de conciencia, que en casos graves evoluciona al coma profundo, con hipotermia, compromiso hemodinámico y depresión respiratoria. Puede acompañarse de hipoglicemia y acidosis metabólica.

El consumo crónico de alcohol presenta el riesgo de desarrollar dependencia y se asocia a múltiples complicaciones con afectación de diversos órganos y sistemas, entre las que se destacan, por frecuencia y relevancia toxicológica: hepatopatía, gastroduodenitis y úlcera péptica, miocardiopatía dilatada, encefalopatía de Wernicke-Korsakoff, polineuropatía, anemia y plaquetopenia, entre otras.

En caso de consumo crónico y dependencia, la suspensión o la reducción brusca de la dosis consumida de alcohol puede determinar la aparición de un síndrome de abstinencia, que puede constituir un cuadro clínico grave e incluso letal de no mediar tratamiento.

El alcohol es la droga lícita de mayor uso en el mundo y en el Uruguay. De acuerdo a un informe reciente realizado por la Junta Nacional de Drogas, el 90 % de las mujeres menores de 30 años consume o consumió alcohol. En el año 2011, el 33,91 % de las embarazadas declaró consumir alcohol durante el embarazo, variando su incidencia entre el 26 y el 52,5 % en diferentes estudios (Moraes, González y otros, 2011a; Moraes, Amerio y otros, 2010).

El consumo de alcohol durante el embarazo aumenta el riesgo de restricción del crecimiento intrauterino y puede determinar su interrupción por complicaciones como el aborto espontáneo u óbito fetal. No existe una dosis segura de consumo de alcohol durante el embarazo y se recomienda la abstinencia absoluta en la gestación.

La manifestación clásica y más grave de este grupo de trastornos se conoce como *síndrome alcohol fetal* (Evrard, 2010). Este síndrome incluye distintos grados de microcefalia, retraso del crecimiento, lesiones cardíacas características y algunas alteraciones faciales. En cuanto al desarrollo neurológico, este síndrome presenta una amplia gama de manifestaciones clínicas y es la principal causa de retraso mental prevenible. Se asocia con alteraciones cognitivas y conductuales que pueden incluir compromiso de las funciones ejecutivas, trastornos por déficit de atención e hiperactividad, problemas en la socialización y en el aprendizaje, trastornos por abuso o dependencia de sustancias en el futuro. El antecedente de consumo de alcohol durante el embarazo es uno de los pilares más importantes del diagnóstico. El consumo en las primeras 10 semanas del desarrollo produce restricción del crecimiento intrauterino y retraso mental. El consumo en etapas más avanzadas del embarazo se vincula con alteraciones en la migración y diferenciación neuronal. El daño producido por el alcohol sobre las neuronas se produce durante todo el embarazo, no solo en el primer trimestre.

En cuanto a la alimentación a pecho, el consumo de alcohol produce disminución de la secreción de oxitocina y aumento de la secreción de prolactina, disminuyendo la producción de leche materna. El recién nacido succiona más ansiosamente, pero obtiene menor cantidad de leche por lactada. Todos estos cambios derivarían en un menor tiempo de lactancia exclusiva.

El alcohol y sus metabolitos se eliminan en cantidades considerables por la leche materna y los niveles pico de alcohol en la leche se producen entre 30 y 60 minutos luego de haberlo consumido, posteriormente comienza su eliminación. El pasaje de los derivados del alcohol a través de la leche materna parecería estar relacionado con afectación del desarrollo motor del lactante, por lo cual la alimentación a pecho debe considerarse en cada caso en particular, sobre todo si no puede asegurarse el cese de la ingesta por la madre (Todorow y otros, 2010).

## **1.2. Criterios diagnósticos del Instituto de Medicina (IOM) para los trastornos del espectro alcohólico fetal (FASD)**

- I. Síndrome alcohólico fetal (SAF) con exposición materna al alcohol confirmada (requiere todos los criterios A-D):
  - A. Exposición materna al alcohol confirmada.
  - B. Presencia de dos o más anomalías faciales menores de las siguientes:
    1. Fisuras palpebrales cortas (percentil 10 o menos).
    2. Labio superior fino (puntuación 4 o 5 según la guía labio/filtro).
    3. Filtro liso (puntuación 4 o 5 según la guía labio/filtro).
  - C. Evidencia de retraso del crecimiento prenatal o posnatal.
    1. Talla o peso en el centil 10 o menos.
  - D. Uno o ambos criterios de evidencia de crecimiento cerebral deficitario o morfogénesis anormal:
    1. Anomalías estructurales cerebrales.
    2. Perímetro craneal en el percentil 10 o menos.
- II. SAF sin exposición materna al alcohol confirmada: I.B, I.C e I.D según criterios previos.
- III. SAF parcial con exposición materna al alcohol confirmada (requiere todos los criterios A-C):
  - A. Exposición materna al alcohol confirmada.
  - B. Presencia de dos o más anomalías faciales menores de las recogidas en I.B.
  - C. Presencia de al menos una de las siguientes:
    1. Evidencia de retraso del crecimiento prenatal o posnatal (ídem I.C).
    2. Uno o ambos criterios de evidencia de crecimiento cerebral deficitario o morfogénesis anormal ídem I.D).
    3. Evidencia de un patrón complejo de anormalidades cognitivas y conductuales no concordantes con el nivel de desarrollo, que no pueden explicarse por sí solas por una predisposición genética familiar o ambiental.
      - a. Este patrón incluye una marcada afectación en la ejecución de tareas complejas (solución de problemas, planificación, juicio, abstracción, metacognición y aritmética); déficit en el lenguaje receptivo y expresivo; y alteraciones del comportamiento

(dificultades con los modales labilidad emocional, disfunción motora, problemas académicos y pobre interacción social).

- IV. SAF parcial sin exposición materna al alcohol confirmada: III.B y III.C según criterios previos.
- V. Trastornos congénitos relacionados con el alcohol: ARBD (requiere todos los criterios A-C):
  - A. Exposición materna al alcohol confirmada.
  - B. Presencia de dos o más anomalías faciales menores de las recogidas en I.B.
  - C. Defectos congénitos estructurales en una o más de las siguientes categorías, incluyendo malformaciones y displasias (si el paciente presenta solo anomalías menores son necesarias dos de ellas): cardíacas: defectos septales interauriculares, defectos septales interventriculares, grandes vasos aberrantes, anomalías cardíacas conotruncales; óseas: sinostosis radioulnar, defectos de la segmentación vertebral, contracturas de las grandes articulaciones, escoliosis; urinarias: aplasia/hipoplasia/displasia renal, riñón en herradura/duplicación ureteral; oftalmológicas: estrabismo, ptosis, anomalías vasculares retinianas, hipoplasia del nervio óptico; auditivas: pérdida auditiva neurosensorial o de conducción; anomalías menores: uñas hipoplásicas, clinodactilia en el quinto dedo corto, *Pectus carinatum/excavatum*, camptodactilia, anomalías de los pliegues palmares, errores de refracción, rotación auricular posterior.
- VI. Trastornos del neurodesarrollo relacionados con el alcohol ARND (requiere A y B):
  - A. Exposición materna al alcohol confirmada.
  - B. Al menos una de las siguientes:
    - 1. Uno o ambos criterios de evidencia de crecimiento cerebral deficitario o morfogénesis anormal (ídem I.D).
    - 2. Evidencia de un patrón complejo de anomalías cognitivas y conductuales recogidas en III.C.3.a.

### 1.3. Cafeína

El consumo de cafeína está ampliamente extendido a nivel comunitario. Las fuentes de cafeína son el café, el té, el mate, el chocolate y las bebidas

cola. En los países del Cono Sur de América Latina (Brasil, Argentina, Paraguay y Uruguay) el mate es la fuente principal. El consumo de cafeína durante el embarazo pasa libremente la barrera placentaria y la principal enzima involucrada en su metabolismo (CYP1 A2) no está presente en la placenta ni en el feto, por lo cual la vida media de la cafeína está aumentada en el embarazo. La cafeína aumenta la concentración de catecolamina circulante, lo que puede determinar vasoconstricción e hipoxia fetoplacentaria con la subsecuente afectación del crecimiento fetal.

La cafeína en el embarazo se relacionó con el aumento de abortos, óbitos y partos prematuros. Un consumo elevado determina alteración del crecimiento fetal con peso y talla bajos al nacer. Aunque los resultados de diferentes estudios son contradictorios, las evidencias actuales sugieren que es prudente limitar el consumo de cafeína a menos de 300 mg/d. En Uruguay el consumo de cafeína es elevado por la costumbre de ingerir mate, lo que se relacionó con aumento de PEG y menos talla (Care Study Group, 2008; Moraes, González y otros, 2011b).

#### **1.4. Tabaco**

El tabaco causa unas 440.000 muertes anuales a nivel mundial. Es la primera causa de muertes prematuras en adultos. El 35,5 % de las usuarias de Maternidad del Hospital Pereira Rossell declararon consumir tabaco durante el embarazo en el año 2010 (Moraes, Amerio y otros, 2010). Dentro de las cientos de sustancias químicas que constituyen el tabaco, la nicotina es la principal responsable de su gran efecto adictivo. Es altamente adictiva, genera tolerancia y dependencia (irritabilidad, cefalea, náuseas). Durante el embarazo, la nicotina actúa como un potente vasoconstrictor, reduce el flujo sanguíneo al útero y a las arterias umbilicales con disminución del aporte de oxígeno y eventos hipóxicos-isquémicos. Tiene efecto directo en el feto: la nicotina atraviesa la placenta sin dificultad y se encuentra en altos niveles en el líquido amniótico y la sangre fetal. Los receptores nicotínicos de acetilcolina están presentes en etapas precoces de la gestación y son de gran importancia para el desarrollo cerebral normal. Su estimulación durante este período podría alterar la ontogénesis, diferenciación y migración neuronal, así como modificar las funciones sinápticas e inducir la apoptosis neuronal.

En cuanto a las complicaciones que puede producir en el embarazo y el parto, se incluyen aborto espontáneo, óbito, *Abruptio placentae*, placenta previa, parto prematuro y restricción del crecimiento intrauterino, muerte súbita y desórdenes de comportamiento (Bernhard, 2011). Los efectos nocivos



sobre las embarazadas no se expresan únicamente en la mujer fumadora, sino también en las embarazadas que comparten ambientes contaminados con humo de cigarrillos (Bernhard, 2011). Las mujeres que fuman durante el embarazo tienen mayor riesgo de que su hijo sea pequeño para la edad gestacional. Este efecto es dosis dependiente. Estos efectos se evitan si la mujer no fuma durante el embarazo o evita al hábito en la forma más precoz posible durante la gestación. La exposición *in utero* por sí sola, aumenta el riesgo de síndrome de muerte súbita del lactante, dado que la nicotina modifica el control cardiorrespiratorio y disminuye la respuesta a los eventos hipóxicos. El consumo de tabaco no contraindica la alimentación a pecho del lactante, pero se debe estimular a la madre para que abandone el hábito.

### **1.5. Marihuana**

En Uruguay, el 9,13 % de las embarazadas usuarias del Hospital Pereira Rossell declararon consumo de esta droga previo al embarazo y un 1,7 % continuaron el consumo durante el mismo en el año 2011 (Moraes, Ghione y otros, 2013). La marihuana proviene de la planta *Cannabis sativa* y suele fumarse en cigarrillos o pipa. Es altamente soluble en lípidos y puede consumirse en forma oral. Su agente psicoactivo principal es el delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). Este se une a los receptores de cannabinoides, los cuales se encuentran en altas concentraciones en el hipocampo, la corteza cerebral, el cerebelo y los ganglios basales, modificando la liberación de varios neurotransmisores.

El efecto es de euforia y relajación. Otros efectos son: aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de la presión arterial, vértigos, disminución de la salivación, retraso en las respuestas y en la coordinación, alteración de la percepción del tiempo. Su uso crónico en adultos se ha asociado con problemas respiratorios, aumento del riesgo de neoplasias de pulmón, cerebro y cuello.

El THC atraviesa fácilmente la placenta y se concentra en el líquido amniótico. Dada su alta solubilidad en lípidos y su baja velocidad de eliminación, una sola dosis puede permanecer en el organismo materno por semanas, con el consecuente aumento del riesgo de exposición del recién nacido.

Los receptores de cannabinoides están presentes desde etapas tempranas de la gestación, lo cual sugiere un importante papel en el desarrollo del sistema nervioso central. La exposición prenatal a THC produciría, de acuerdo a modelos animales, cambios en varios sistemas de neurotransmisores,

determinando alteraciones en el crecimiento, diferenciación y migración neuronal. Esto podría causar alteraciones estructurales o funcionales en el cerebro en desarrollo, dependiendo de la dosis y del momento de la exposición.

El consumo regular de marihuana durante el embarazo reduce la disponibilidad de oxígeno hacia el feto, como consecuencia de los altos niveles de monóxido de carbono y del compromiso de la función respiratoria de la madre. Se sabe poco acerca de los efectos a corto y largo plazo que el consumo de marihuana puede determinar en el recién nacido en comparación con otras drogas. No se han reportado complicaciones significativas del embarazo y del parto asociadas al consumo de marihuana. El impacto del consumo de marihuana en el crecimiento del recién nacido y su asociación con malformaciones y mortalidad no ha sido bien documentado aún. Los peores resultados se han visto en los casos de consumo «pesado». Existen estudios de seguimiento a largo plazo de niños expuestos, que han reportado déficits en funciones ejecutivas, dificultades en atención y control de impulsos, trastornos de conducta e hiperactividad.

Existen graves incidencias en la salud de la madre y del feto por fumar marihuana, que son semejantes a las del cigarrillo por los productos que se generan durante la combustión incompleta y generan nitrosoaminas, hidrocarburos policíclicos aromáticos (PHA), aldehídos, pirazinas, etc., muchos de los cuales son cancerígenos.

Los metabolitos de marihuana pueden detectarse en orina por más de siete días luego del último consumo. La marihuana se excreta por la leche materna y alcanza niveles significativos en el recién nacido. Si se demuestra la abstinencia del consumo, no habría contraindicaciones para la lactancia.

## **1.6. Cocaína y pasta de cocaína**

El alcaloide *cocaína* (benzoilmetilecgonina) proviene de las hojas de arbustos de la familia *Erythroxylaceae*. A partir de estas surgen los distintos derivados de la cocaína: pasta base de cocaína, pasta lavada, clorhidrato de cocaína, crack y free base. La pasta base de cocaína (PBC) es un producto intermediario en la elaboración del clorhidrato de cocaína. Se trata de un polvo blanco a amarillento, de consistencia pastosa o no y olor penetrante, que contiene un porcentaje variable de cocaína: si bien los reportes internacionales refieren un 40 a 85 % del alcaloide, en Uruguay un estudio reveló la presencia de hasta 70 % de cocaína (López-Hilla y otros, 2011). A su vez, otros estudios han descrito la presencia de otros alcaloides contaminantes en las muestras de PBC (Junta Nacional de Drogas, 2006; TNI Briefing Series, 2006). Su punto

de volatilización bajo comparado con el clorhidrato le confiere la posibilidad de ser fumada.

La pasta base suele estar, en mayor o menor grado, adulterada en su composición. Existen dos tipos de «cortes» para las distintas formas de cocaína: los cortes inactivos diluyentes y los adulterantes activos. Los diluyentes sirven para aumentar el volumen: lactosa, talco, manitol, maltosa, glucosa, etc. Para compensar la potencia perdida por los diluyentes, se le añaden cortes activos, que pueden ser: estimulantes (efedrina, cafeína u otros agentes simpaticomiméticos), congelantes (lidocaína, procaína y benzocaína), con el fin de imitar el efecto anestésico local de la cocaína u otras sustancias (levamisol, fenacetina, etc.).

La toxicidad de la pasta base se debe a: el alcaloide cocaína, la presencia de otros alcaloides, contaminantes, adulterantes, así como a la injuria térmica y a los productos de la combustión que se generan, dado que se trata de una cocaína fumable. La PBC se fuma en diversos dispositivos, como pipas plásticas o metálicas, inhaladores con tapita de refresco, antenas de autos, lamparillas, entre otros; en ocasiones se fuma mezclada con marihuana («basoco») o con tabaco («tabasoco») en cigarrillo.

La dosis, denominada «chasqui», «lágrima» o «medio» oscila entre 0,1 a 0,2 g. La cocaína base fumada, al ser inhalada pasa inmediatamente a la sangre a través de los pulmones, atraviesa la barrera hematoencefálica y alcanza su sitio de acción a nivel del sistema nervioso central, y así tarda pocos segundos en producir el efecto euforizante. La duración de este es muy corta: luego de un flash intenso y fugaz, el efecto desaparece rápidamente, ocasionando una profunda angustia en el consumidor («bajón»). Esto explica el deseo compulsivo por seguir consumiendo y el gran poder adictivo de las cocaínas fumables.

En el Hospital Pereira Rossell, durante el año 2011, por medio de un estudio de metabolitos de cocaína y cocaína en meconio por ELISA, se identificó una incidencia del 9,5 % de consumo en el embarazo (Moraes, González y otros, 2011b). Esto permitió identificar el consumo de sustancias en la segunda mitad del embarazo. Solo el 1,3 % de las embarazadas declararon el consumo.

El consumo de cocaína en el embarazo se asocia a mayor incidencia de infecciones maternas bacterianas, infecciones de transmisión sexual, entre ellas sífilis, HIV, hepatitis B y C. Puede producir parto prematuro, desprendimiento de placenta normoinserta, abortos y óbito (Chasin, 2011). Los recién nacidos tienen menor peso, talla y circunferencia craneal. Los efectos de la exposición a estas drogas son difíciles de identificar debido a la suma de

otros factores asociados relacionados con diversos factores de riesgo sociales, psicosociales, comportamentales y biológicos, que incluyen pobreza, estrés, depresión, carencia de sostén social, abuso físico, infecciones de transmisión sexual y malnutrición.

Hace algunos años se creía que el consumo de esta droga durante el embarazo se asociaba a múltiples malformaciones congénitas. Sin embargo, estudios recientes con grupos control y seguimiento prolongado no han demostrado que dicho consumo cause mayor incidencia de malformaciones congénitas que en la población general (Moraes, Scorza y otros, 2010). Por esta razón, los estudios ecográficos posnatales y de valoración anatómica general o del sistema nervioso central no están justificados como *screening*. Estos se realizarán solamente si existe sospecha clínica de alguna alteración. En el recién nacido puede aparecer síndrome de abstinencia, cuyas manifestaciones más frecuentes son las alteraciones del reflejo de succión, problemas de alimentación, irritabilidad, trastornos vasomotores e hipertensión.

Las convulsiones son raras. Estos síntomas suelen aparecer 2 a 3 días luego del parto y desaparecen en los primeros meses de vida. Suele ser leve y excepcionalmente requiere tratamiento farmacológico. En cuanto a las repercusiones en el neurodesarrollo a largo plazo, no existiría repercusión intelectual pero sí conductual, afectando las funciones ejecutivas (trastornos de atención, hiperactividad, control de impulsos), lo que determinaría dificultades de aprendizaje y repercusiones en las relaciones sociales e interpersonales.

Mediante técnicas de inmunoensayo es posible detectar la excreción urinaria de benzoilecgonina. Este metabolito tiene una elevada sensibilidad para detectar el consumo de clorhidrato de cocaína entre las 48 y 72 horas posconsumo. Se debe tener en cuenta que la mayoría de los métodos inmunológicos por inmunocromatografía son muy poco sensibles para la detección de pasta base y la ingesta conjunta de clorhidrato de cocaína con alcohol, por lo cual dan falsos negativos. La cocaína y sus metabolitos se excretan por la leche materna. Estos metabolitos pueden detectarse en las primeras 48-72 horas por inmunocromatografía, pero dependiendo de la tecnología utilizada se puede llegar hasta diez días luego del último consumo.

De acuerdo *Consenso para la atención integral de recién nacidos expuestos a sustancias psicoactivas durante la gestación* del año 2010, las usuarias que se encuentren en un período de abstinencia igual o mayor a una semana, podrán amamantar a sus hijos (Moraes, Boccarato y otros, 2010).

## 1.7. Prevención y medidas a tomar al alta

La abstinencia total del consumo de drogas durante el embarazo es la medida de prevención más importante para evitar sus repercusiones y efectos en el feto y en el recién nacido. En sala de partos, si es el primer contacto con la embarazada, se fomentará el contacto temprano del recién nacido con su madre cuando las condiciones de salud lo permitan. El abordaje de esta problemática en alojamiento madre-hijo debe focalizarse en la atención del binomio por un equipo en el que deben trabajar en conjunto el médico, la enfermera, profesionales de salud mental y servicio social.

El embarazo y el puerperio constituyen un período fértil para el inicio de tratamientos en relación al abandono de la adicción. Se debe ofrecer a la madre la posibilidad de concurrir al grupo de género del Portal Amarillo antes del alta, como medida inicial en el largo camino del cese del consumo. El recién nacido expuesto a sustancias psicoactivas al alta debe ser derivado al Programa Serenar para control evolutivo de su neurodesarrollo. El recién nacido expuesto a sustancias psicoactivas debe considerarse un niño de riesgo, por lo que se lo debe clasificar como riesgo «1» para Plan Aduana (esto implica que el niño debe ser evaluado por un efector de salud en las primeras 48-72 horas luego del alta hospitalaria) y, si es de Montevideo, debe ser derivado, además, al programa de seguimiento de niños de riesgo al alta hospitalaria de la red de asistencia periférica.

## Referencias bibliográficas

BECH, B. H.; OBEL, C.; HENRIKSEN, T. B.; OLSEN, J. (2007): *Effect of reducing caffeine intake on birth weight and length of gestation: randomised controlled trial*. BMJ 2007, 334: 409.

BERNHARD, D. (2011): *Cigarette smoke Toxicity: linking Individual Chemicals to Human Diseases*, Ed. Wiley-VCH Verlag GmbH, ISBN: 978-3-527-32681-5.

CARE STUDY GROUP (2008): Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of fetal growth restriction: a large prospective observational study. BMJ 2008; 337-342.

CHASIN A. (2011): Toxicología Social: Crack, flagelo disseminado, Toxicología em Manchete 22/09/11.

CONSEJO NACIONAL PARA EL CONTROL DE ESTUPEFACIENTES (2006): Proyecto de tratamiento y rehabilitación con perspectiva de género para mujeres adultas con consumo problemático de drogas. Ministerio del Interior, Gobierno de Chile. ISBN 956-7808-57.

EVRRARD, S. G. (2010): «Criterios diagnósticos del síndrome alcohólico fetal y los trastornos del espectro del alcoholismo fetal», *Arch. Argent. Pediatr.*; 108(1): 61-67.

JUNTA NACIONAL DE DROGAS (2006): *Pasta base de cocaína. Prácticas y gestión de riesgos en adolescentes uruguayos*, 5-6.

LÓPEZ-HILLA, X.; PRIETO, J. P.; MEIKLE, M. N.; URBANAVICIUS, J.; ABIN-CARRIQUIRY, J. A.; PRUNELL, G.; UMPIÉRREZ, E.; SCORZA, M. C. (2011): «Coca-paste seized samples characterization: Chemical analysis, stimulating effect in rats and relevance of caffeine as a major adulterant», *Behavioural Brain Research* 221, 134-141.

MORAES, M.; AMERIO, P.; VALIERO, R.; SOSA, C. (2010): «El consumo de alcohol disminuye el tiempo de lactancia exclusiva», *Arch. Pediatr. Urug.*, 81(1): 16-22.

MORAES, M.; BOCCARATO, A.; BAZAN, G.; GRUNBAUM, G.; CANAVESSI, M.; HOPPE, A. et ál. (2010): «Consenso para la atención integral de recién nacidos expuestos a sustancias psicoactivas durante la gestación», *Arch. Pediatr. Urug.*, 81(4): 16-22.

MORAES, M.; GHIONE, A.; GONZÁLEZ, G.; SOSA, C.; UMPIÉRREZ, E.; IZUIBEJERES, C. (2013): «Evolución del consumo de marihuana, cocaína y pasta base de cocaína en mujeres que tienen su parto en el CHPR», Congreso Uruguayo de Pediatría, Montevideo.

MORAES, M.; GONZÁLEZ, G.; GHIONE, A.; SOSA, C.; UMPIÉRREZ, E.; ALCANTARA et ál. (2011a): «¿Aumentó el consumo de drogas durante el embarazo en la década en Uruguay?», Congreso Uruguayo de Pediatría, Montevideo, Uruguay.

MORAES, M.; GONZALEZ, G.; UMPIÉRREZ, E.; GHIONE, A.; SOSA, S.; MOREIRA, M. V. et ál. (2011b): «Determinación de la incidencia del consumo de cocaína en el embarazo por análisis de meconio: relación con la autodeclaración y resultados neonatales», Congreso Uruguayo de Pediatría.

MORAES, M.; GONZÁLEZ, G.; MEDICI, C.; GHIONE, A.; SOSA, C.; UMPIÉRREZ, E. et ál. (2011c): «Repercusión del consumo de mate y café en el embarazo sobrepeso, talla y circunferencia craneana al nacer», Congreso Uruguayo de Pediatría, Montevideo, Uruguay.

MORAES, M.; SCORZA, C.; ABIN-CARRIQUIRY, J. A.; PASCALE, A.; GONZÁLEZ, G.; UMPIÉRREZ, E. (2010): «Consumo de pasta base de cocaína en Uruguay en el embarazo, su incidencia, características y repercusiones», *Arch. Pediatr. Urug.*, 81(2): 100-104.

TODOROW, M.; MOORE, T. E.; KOREN, G. (2010): «Investigating the effects of low to moderate levels of prenatal alcohol exposure on children behaviour: a critical review», *J. Popul. Ther Clin. Pharmacol.*, 17 (2): e323-e330.

TNI BRIEFING SERIES (2006): «El paco bajo la lupa, El mercado de la pasta base de cocaína en el Cono Sur. Documentos de debate», *TNI Briefing Series*; 4: 6.

## Capítulo 2. Generalidades de la metodología de la investigación

En toda investigación epidemiológica que se planifica, la pregunta clínica a la cual se pretende dar respuesta lleva directamente al tipo de diseño metodológico que mejor pueda responderla. Cuando el objetivo principal y los objetivos secundarios del estudio planificado se proponen determinar la incidencia de consumos con efectos negativos conocidos sobre el embarazo y el feto, con una repercusión con claro vínculo en la afectación del desarrollo del niño, quedan definidas las limitaciones en las posibilidades del diseño. Considerando la interrogante clínica y los efectos del consumo, no es posible para el equipo de investigación utilizar los diseños que permitan determinar no solo asociación sino también causalidad, debido a que son estudios de carácter experimental y desde el punto de vista ético no pueden ser realizados, por el carácter deletéreo de las sustancias que se desean evaluar.

Por esas razones, el estudio a realizar será epidemiológico, del tipo observacional y, de estos, los considerados analíticos, porque permiten evaluar asociación entre la exposición y los resultados. Los estudios que tienen un diseño observacional analítico, a diferencia de los que son solamente descriptivos, permiten identificar a los grupos que están expuestos y no expuestos a las diferentes noxas y observar la asociación con los resultados deseados. Por lo tanto, estos diseños requieren, además, de un grupo expuesto a los factores de riesgo de interés, como son el alcohol, la cocaína, la pasta base de cocaína y el tabaco; un grupo en el cual el factor de riesgo no esté presente, para así poder evaluar la asociación (Grimes, Schulz, 2002a).

Como son estudios que se proponen observar el comportamiento de la población y la exposición de esta a uno o varios factores de riesgo o bien a un número de factores protectores para los diferentes resultados, la interrelación entre las diferentes exposiciones permite observar la asociación, pero en

muchas ocasiones se desconoce la relación que existe entre los potenciales factores de riesgo. Todo esto determina que la causalidad en estos estudios no pueda evaluarse en forma directa. El modelo conceptual que se presenta posteriormente ilustra parte de la gran variedad de interrelaciones que existen entre un determinado factor de riesgo y el resultado que se pretende medir (Earp, Ennett, 1991; Victora y otros, 1997).

Al investigar la presencia de determinados consumos en el embarazo y sus efectos sobre el desarrollo infantil puede optarse por dos diseños posibles de estudio: estudio caso-control y estudio de cohorte.

Los *estudios caso-control* son utilizados cuando el resultado de interés es muy poco frecuente o su expresión puede llevar mucho tiempo en desarrollarse. Cuando se planifica este tipo de diseño, el equipo de investigación selecciona los casos, que son los pacientes que presentan en ese momento el resultado adverso, y con posterioridad el selecciona los controles, individuos que no presentan el resultado que es de interés. Los controles deben ser similares a los casos en relación a algunas determinantes (Epidemiol. Rev., 1994). A esta población de estudio que se seleccionó se le aplica un cuestionario que se elabora para tal fin o bien se recupera la información de los registros médicos del paciente, con respecto a exposiciones que ocurrieron en el pasado.

El diseño caso-control es un estudio epidemiológico en el cual se selecciona los individuos con enfermedad (casos) e individuos sanos (controles) y se evalúa la exposición de interés que indefectiblemente ocurrió en el pasado. Si bien los casos y controles (resultados) son reclutados en el presente (y, de ser posible, en forma prospectiva), la exposición requiere ser evaluada en el pasado de todos los individuos reclutados y, por tanto, es un diseño retrospectivo. Este diseño permite evaluar asociaciones en situaciones donde los casos son de escasa frecuencia (difícil de evaluar en estudios prospectivos de cohorte) o bien en situaciones donde el período de latencia entre la exposición y el resultado es muy extenso, lo cual requeriría estudios de cohortes de varios años, para que se desarrolle la historia natural de la enfermedad. El estudio caso-control pretende analizar la asociación entre la exposición y los resultados mediante un diseño retrospectivo, pero la inferencia en cuanto a las conclusiones se aplica en forma prospectiva, dado que la exposición debe haber precedido a los resultados.

Una de las grandes ventajas de los estudios caso-control es que una sola porción de los sujetos (algunos casos y controles) son seleccionados. Esto determina que sea necesario estudiar un número limitado de individuos y disminuye sustancialmente los costos necesarios para llevar a cabo el estudio, además de permitir la evaluación de los resultados en un breve período de



tiempo, tan pronto como sea posible tener los formularios completos. El diseño del estudio caso-control tiene limitaciones y sesgos inherentes al diseño en sí mismo, lo que lleva al hallazgo de asociaciones espurias o que son irrelevantes (Austin y otros, 1994). Por ejemplo, al evaluar el consumo de pasta base de cocaína, el hecho de que una madre tenga un hijo con un importante compromiso neurológico (casos) puede llevar a sobrestimar exposiciones ocurridas durante la gestación, que no son de igual consideración por parte de las madres que tienen hijos sin compromiso neurológico (controles). Este sesgo, que es denominado *sesgo de recuerdo*, puede ser difícil de manejar en forma adecuada y, en la mayoría de los estudios con este diseño, van a estar presentes.

En el caso que se opte por el diseño de *estudios de cohorte*, el equipo de investigación identifica los grupos de individuos que están expuestos y no expuestos al factor de riesgo y establece el seguimiento a través del tiempo, tratando de monitorizar la ocurrencia del evento que es de su interés. Cuando se opta por un estudio de cohorte se requiere que la selección de la población de estudio en su totalidad deba incluirse y las exposiciones son registradas al ingreso del estudio, antes de que ocurra el evento que se pretende medir (Grimes y Schulz, 2002b). Este tipo de diseño evita la posibilidad de que se presente cualquier sesgo de recuerdo.

Para poder realizar un estudio de cohorte se requiere de un mayor tiempo de seguimiento y poder localizar a los individuos de la población de estudio para evaluar el resultado que se pretende, como puede ser la valoración del desarrollo neurológico de un hijo (Grimes y Schulz, 2002b). La ubicación de la paciente y su familia en poblaciones que tienen un bajo nivel socioeconómico puede presentar gran dificultad y convertirse en una limitante o una debilidad importante en estos estudios.

Los estudios de cohorte requieren por parte del equipo de investigación un gran esfuerzo y conllevan un costo elevado, porque el seguimiento de la población de estudio o al menos de una fracción importante es fundamental para poder realizar los análisis correspondientes. Otro elemento a considerar es que los individuos incluidos en un estudio de cohorte se «seleccionan» ellos mismos para la exposición al supuesto factor de riesgo, por lo que no hay una razón en particular para que estos individuos tengan que ser similares a los individuos no expuestos a otras determinantes importantes para el mismo resultado. Esto determina que sea fundamental para los investigadores documentar todas las características de los sujetos que tienen el factor de riesgo y los que no lo tienen, para demostrar que son comparables o aplicar,

como otra opción, la utilización de técnicas estadísticas para ajustar las diferencias que se presenten.

Con base en todas estas consideraciones, en el caso de la planificación de una investigación que pretenda contestar las interrogantes en relación a la incidencia de consumo de sustancias de abuso con uso recreativo, como el alcohol o la pasta base de cocaína, entre otras determinantes, y a posibilidad de que estén asociadas con el desarrollo infantil, el mejor diseño que puede desarrollarse es un estudio de cohorte, que permitirá evaluar a las mujeres embarazadas y los consumos perinatales, y realizar con posterioridad al nacimiento el seguimiento, hasta el momento que se haya fijado la evaluación del desarrollo neurológico de su hijo. Cuando se planifica un estudio de cohorte, también es posible, luego de identificar la población incluida y obtener los recursos necesarios para llevarla a cabo, evaluar los mismos resultados u otros que se consideren en un plazo más prolongado. Una limitante que es importante considerar, cuando lo que se pretende es evaluar las exposiciones a sustancias de abuso cuyos daños en las embarazadas y en la gestación son conocidos, es la veracidad de las respuestas a las interrogantes de la encuesta.

En general, cuando se considera conocer el consumo de sustancias de abuso en el embarazo, específicamente alcohol y pasta base de cocaína, las respuestas de la población incluida es muy poco confiable, con un elevado porcentaje de negación del consumo (McKay, 1999). En la investigación de estos fenómenos, para evaluar en forma más objetiva el consumo y evitar la elevada negación registrada en la autodeclaración, es necesario utilizar la toma de muestras biológicas para disminuir el error.

Es importante considerar la oportunidad de la toma de muestra y cuál será la muestra biológica utilizada. Para el estudio de consumo de sustancias de abuso en el embarazo y con el fin de evitar cualquier daño al paciente, la muestra debe representar el consumo que se realizó en forma prolongada en el tiempo y que permita asegurar la exposición del individuo (feto/neonato), en el cual posteriormente se evaluará el compromiso neurológico (es decir, en el niño). Con estos objetivos es posible utilizar la primera deposición del niño (meconio) que es de fácil acceso, no requiere ningún tipo de intervención invasiva en la mujer o su hijo y es un patrón más objetivo del consumo de alcohol y drogas que la obtenida en la entrevista.

Teniendo en cuenta las consideraciones enumeradas previamente, se optó por un estudio de cohorte prospectiva y retrospectiva (ambivalente). El punto de partida fue durante el puerperio precoz de la madre en los dos días posteriores al parto, momento en el cual se realizó la toma de material biológico (meconio) del recién nacido para la evaluación de las exposiciones

durante la segunda mitad del embarazo y se aplicó la encuesta que realizaba la evaluación en forma retrospectiva de los consumos de sustancias de uso recreativo y los hábitos más importantes anteriores al embarazo y durante todo el período de gestación.

Posteriormente, en forma prospectiva se siguió a la población incluida hasta el momento de evaluar el resultado de interés, que como primer objetivo se planteó valorar el desarrollo neurológico a los 18 meses de vida, de la cohorte constituida por los hijos de las mujeres que se incluyeron. El reclutamiento de los individuos que constituyeron las muestras fue realizado en el Centro Hospitalario Pereira Rossell, Hospital de la Mujer, en el período comprendido entre diciembre de 2010 y marzo de 2011. El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República y fue refrendado por el Consejo de la Facultad de Medicina con fecha 17/11/2010 (Exp. 071140-001796-09).

## **2.1. Criterios de inclusión**

El objetivo del estudio fue evaluar los efectos del consumo de alcohol en el embarazo y otros factores de riesgo sobre el desarrollo a los 18 meses. Con este fin se trató de homogeneizar la muestra, para lo cual se identificaron a las madres que habían tenido recién nacidos de más de 34 semanas de edad gestacional. Con este criterio se evitó incorporar al estudio a recién nacidos prematuros menores de dicha edad gestacional, porque se asocian con mayor frecuencia con alteraciones del desarrollo neurológico. Los criterios de exclusión considerados fueron la presencia de: mortinatos, nacimientos múltiples, asfixia severa, portadores de malformaciones mayores, sepsis neonatal, meningitis, enfermedades genéticas, metabólicas u otras enfermedades con clara vinculación con alteración del neurodesarrollo.

## **2.2. Tamaño muestral**

Uno de los elementos importantes a considerar en el diseño de un trabajo de investigación es calcular el tamaño de la muestra que se va a estudiar, debido a que debe asegurarse la potencia estadística de los resultados. El tamaño muestral (Schlesselman, 1974) es el número de individuos de la población de estudio que es necesario incluir para poder contestar la hipótesis de estudio.

En el caso del consumo de alcohol y los efectos sobre el desarrollo a los 18 meses de vida, se basó en las siguientes presunciones:

- 1) Con respecto a la exposición y teniendo en cuenta los diferentes escenarios, su cálculo debe basarse en resultados de estudios previos desarrollados preferentemente en el mismo medio donde se realizará la investigación. Para este caso particular se estimó como conservador que un 30 % de los recién nacidos iban a estar expuestos al alcohol durante el embarazo (Fowler, 2002).
- 2) La evaluación del desarrollo infantil, cuya herramienta de medida utilizada sería el Score de Brunet-Lezine, podría tener una diferencia de 10 puntos entre los grupos expuestos y no expuestos a la ingesta de alcohol durante la gestación, asumiendo un desvío estándar de 15 puntos (Berbel y otros, 2009).
- 3) Un error alfa del 5 %.
- 4) Un error beta del 10 %.

Teniendo en consideración estos parámetros, el tamaño de la muestra que se calculó fue de 133 recién nacidos que deberían ser evaluados con respecto a su desarrollo a los 18 meses de vida. Como en todo estudio de cohorte y según la experiencia del grupo de investigación, puede existir la posibilidad de un porcentaje de pérdida de la población al momento del seguimiento. En este caso, se consideró la posibilidad de que hubiera una pérdida de pacientes para el seguimiento, por las características propias de la población. Esto llevó a elevar el reclutamiento a 240 binomios madre-hijo.

La población final que se reclutó fue de 240 madres a las cuales se les realizó la encuesta inicial. Pudo obtenerse la muestra de meconio que fue válida para su estudio en 227 recién nacidos y pudo lograrse el seguimiento a los 18 meses de 130 madres y sus hijos.

### **2.3. Recolección de datos**

Otro punto determinante del éxito de un proyecto de investigación es quiénes van a ser las personas encargadas de recoger los datos. Luego de determinada la identidad de esas personas, es función del coordinador del estudio o quien se designe para dicha función brindar un tiempo de entrenamiento, antes de que se ponga en marcha la recolección de muestras, para poder estandarizar los procedimientos. Los datos pueden obtenerse por medio de la entrevista a los participantes o mediante el análisis de documentos en los que se incluyen esos datos previamente determinados.

Luego de realizar el cuestionario a las participantes del estudio puede ser adecuado examinar otras fuentes de información. En el caso del sistema

de salud, puede examinarse la historia clínica de la mujer, a fin de verificar la información relatada por ella y poder obtener otros datos adicionales. También puede examinarse la historia clínica del recién nacido, para poder completar los datos que se incluyen en la sección del cuestionario generado que corresponde al recién nacido y, en ese momento, decidir la inclusión del individuo en el estudio, al confirmar que toda la información coincide con los criterios de inclusión de la muestra.

## **2.4. Procedimiento a realizar**

Para los diferentes estudios realizados por el equipo de investigación se optó por llevar a cabo un relevamiento de todos los recién nacidos de los partos asistidos en la maternidad por parte de un coordinador hospitalario, en forma diaria, durante el período de reclutamiento.

Cuando se identificaba un participante potencial, se solicitaba el consentimiento informado a la madre del recién nacido a ser incluido. El coordinador hospitalario tenía la función de realizar una adecuada comunicación y coordinación de todos los pasos de la investigación, minimizando la posibilidad de errores o sesgos, por lo cual se comunicaba posteriormente con los recolectores de datos para que procedieran al llenado del formulario mediante la encuesta y relevamiento de la historia clínica obstétrica y neonatal.

Una cuestión importante en la planificación de la investigación es, en base a los objetivos o hipótesis planteadas en el estudio, definir los instrumentos más adecuados a ser utilizados para evaluar las diferentes exposiciones, el seguimiento y los resultados.

En este caso, estos instrumentos fueron: en el inicio del estudio la encuesta materna, que incluía un formulario para datos de la historia clínica materna y neonatal, y la toma de muestra biológica (meconio) y en el seguimiento se realizó nuevamente una encuesta materna y examen físico del niño. Las variables más importantes fueron consideradas por el equipo de investigación en base al modelo conceptual que se planteó en la discusión del marco teórico. El modelo conceptual permite ilustrar en forma gráfica las potenciales interrelaciones existentes entre las diferentes covariables a considerar. En el modelo conceptual se consideran la mayoría de variables que fueron medidas durante la recolección de datos.

## 2.5. Formularios

Los formularios se construyeron con anterioridad al inicio del estudio y luego de definir los objetivos y la metodología. El instrumento inicial para la recolección de los datos por intermedio de la encuesta y la historia clínica incluía los datos demográficos, las medidas antropométricas como peso y talla, los hábitos de la población en cuanto al consumo de las sustancias de interés (alcohol, tabaco, bebidas con cafeína, cocaína, pasta base de cocaína, marihuana, pegamentos, heroína, éxtasis, benzodiazepinas), la historia personal médica y de embarazos anteriores y el actual, las características del parto y la condición del recién nacido.

El instrumento con el cual se realizó el seguimiento y se midió los resultados estaba conformado por la actualización de datos maternos y familiares, y por el examen físico del hijo con un exhaustivo estudio neurológico.

Los formularios fueron concebidos según los principios del buen diseño metodológico:

- 1) La claridad del diseño. El formulario debe ser fácil de leer, así como debe ser práctico el ingreso de los datos; el tamaño de la letra debe ser adecuado para facilitar la lectura; los campos de las respuestas deben estar alineados; las preguntas deben ser numeradas para obtener una fácil referencia; la secuencia debe ser lógica y las preguntas tienen que estar agrupadas por los diferentes temas a ser abordados.
- 2) No deben ser ambiguas. Las instrucciones tienen que ser claras y concisas para que los entrevistadores las entiendan, tanto en los formularios como en el manual de operaciones. Se requiere una respuesta para cada uno de los ítems, excepto cuando la opción permita más de una respuesta. Las respuestas deben ser mutuamente excluyentes y exhaustivas.
- 3) Identificable. Debe tenerse un código del proyecto, preferiblemente que no identifique a la persona incluida para cada uno de los participantes en los formularios, para vincular con los datos del seguimiento.
- 4) Consistencia. Los formatos deben ser similares en el mismo formulario y también con los otros formularios complementarios que se utilizarán.

Las pruebas de campo antes de su utilización son fundamentales. Una vez finalizada la primera versión es recomendable que un panel de expertos revise y critique el instrumento diseñado para obtener una última versión, como se realizó en la investigación con neonatólogos, obstetras, médicos y químicos.

## Referencias bibliográficas

AUSTIN, H.; HILL, H. A.; FLANDERS, W. D.; GREENBERG, R. S. (1994): «Limitations in the application of case-control methodology», *Epidemiol. Rev.*, (1): 65-76.

BERBEL, P.; MESTRE, J. L.; SANTAMARÍA, A.; PALAZON, I.; FRANCO, A.; GRAELLS, M. et ál. (2009): «Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation», *Thyroid*.

EARP, J. A.; ENNETT, S. T. (1991): «Conceptual models for health education research and practice», *Health Educ. Res.*, 6(2): 163-71.

EPIDEMIOLOG. REV. (1994): «Applications of the case-control method», 16(1):1-164.

FOWLER, F. J. (2002): *Survey Research Methods*, Third ed. Sage Publications.

GRIMES, D. A.; SCHULZ, K. F. (2002a): *Bias and causal associations in observational research*, *Lancet*, 359 (9302): 248-52.

GRIMES, D. A.; SCHULZ, K. F. (2002b): *Cohort studies: marching towards outcomes*, *Lancet*, 359 (9303): 341-5.

MCKAY, J. R. (1999): «Studies of factors in relapse to alcohol, drug and nicotine use: a critical review of methodologies and findings», *J. Stud. Alcohol*, 60 (4): 566-76.

SCHLESSELMAN, J. J. (1974): «Sample size requirements in cohort and case-control studies of disease», *Am. J. Epidemiol.*, 99(6): 381-4.

VICTORA, C. G.; HUTTLY, S. R.; FUCHS, S. C.; OLINTO, M. T. (1997): «The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach», *Int. J. Epidemiol.*, 26(1): 224-7.





## Capítulo 3. Determinación de alcohol por la técnica de determinación de ésteres etílicos de ácidos grasos en meconio

La determinación de ésteres etílicos de ácidos grasos como indicadores de consumo de alcohol comenzó a desarrollarse en la década de 1990 (Hutson y otros, 2011; Zelner, Hutson y otros, 2012). En meconio del recién nacido se aplicó este método y fueron publicados a principio del 2000. Desde esa fecha hasta la actualidad han surgido distintas metodologías analíticas para buscar FAEE en meconio. Al principio eran simples (por ejemplo, extracción directa) y cromatografía de gases con detector de llama FID y después cada vez fueron más sofisticadas (vapores de cabeza-*head space*, microextracción en fase sólida-SPME) y actualmente se está volviendo a métodos más simples pero más específicos, como son la extracción directa o el vapor de cabeza pero utilizando un cromatógrafo de gases acoplado a un espectrómetro de masas.

Al utilizar un espectrómetro de masas acoplado se logra tener más certeza en la identificación de los FAEE y, de esa manera, se evita la confusión con ácidos grasos libres como ocurría con los detectores FID, porque ambas moléculas salen en el examen a tiempos de retención del cromatógrafo próximos y, si no se cuenta con un detector específico, no es posible diferenciarlas.

Un hecho importante en el desarrollo de metodologías analíticas es analizar las muestras en fase extractiva o en fase vapor. Cuando se realiza extracción de FAEE en el meconio del recién nacido se extraen todas las moléculas apolares, entre ellas los ácidos grasos libres, lo que determina que si no se cuenta con un detector selectivo, pueden existir errores en los análisis.

Actualmente algunos autores proponen realizar la determinación en cabeza de vapor o *head space*. Bajo estas circunstancias de análisis el contenido de FAEE que pasan a fase vapor en determinadas condiciones puede generar errores, porque los ácidos grasos pequeños y los ácidos grasos insaturados poseen menor punto de ebullición, mientras que esto no ocurre con los ácidos grasos saturados ni con los de alto peso molecular. Esta metodología supone, por lo tanto, una disgregación de FAEE que no son considerados para la estimación de ingesta de alcohol (Peterson y otros, 2008; Moore y Lewis, 2001).

### **3.1. Manejo de muestras biológicas**

Las muestra que debe ser recogida es la primera deposición del recién nacido (meconio). Las muestras deben obtenerse inmediatamente al constatar la deposición. El meconio se recoge directamente del pañal con bajalengua estéril a frascos plásticos estériles. Inmediatamente deben protegerse de la luz y colocarse rápidamente a una temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$ , aunque puede mantenerse en refrigerador por pocas horas.

A  $-20^{\circ}\text{C}$ , según la bibliografía consultada, el meconio puede mantenerse de 3 a 6 meses, pero se recomienda, siempre que se mantengan las muestras por tiempo prolongado, hacerlo a  $-80^{\circ}\text{C}$ , respetando rigurosamente la cadena de frío. Estos cuidados son importantes debido a que por el calor y el efecto de la luz la concentración de FAEE se ve alterada.

La identificación de la muestra no debe permitir ubicar la identidad de la persona, excepto para un investigador que correlaciona los datos con los resultados en el análisis estadístico. Cuando el objetivo de la investigación es correlacionar resultados en muestras biológicas con futuros resultados como el desarrollo del niño, es importante que los resultados sean ciegos para el personal que realiza el seguimiento posterior y la evaluación del desarrollo. De esta manera se asegura que el equipo que analiza la muestra no conozca la identidad de la paciente y que el equipo que evalúa el desarrollo del niño no conozca el resultado del análisis.

### **3.2. Extracciones para FAEE**

El análisis de FAEE comienza pesando entre 0.15 y 0.25 gramos de meconio del recién nacido, al cual se le agrega 1 ml de agua destilada y 1 ml de metilterbutil éter. Posteriormente, se procede a agitarla por 30 minutos a 350 rpm, luego se centrifuga por más 20 minutos a 3000 rpm. El sobrenadante se pasa a un tubo y se congela a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta el análisis.

### 3.2.1. Condiciones cromatográficas

En el caso de las investigaciones desarrolladas por el equipo, las muestras se analizan en un cromatógrafo de gases acoplado a un espectrómetro de masas utilizando un instrumento ThermoFocus-DSQ II con una columna HP5-MS de 30 m por 0.25 mm x 0.25 micras, con un flujo de helio de 1ml/min., la temperatura de inyección fue de 230°C y la temperatura del horno arranco en 90°C por 2 min., aumentando 10°C/min. hasta 300°C/5 min. La línea de transferencia se utilizó a 280°C. Las condiciones de adquisición del espectrómetro de masas fue: 80 a 400 UMA.

Los ésteres etílicos que se analizan son los ácidos pares de C10 a C24 y los ésteres etílicos de los ácidos insaturados C16:1, C18:1, C18:2, C18:3 y C20:4.

En el caso de consumo de alcohol para las investigaciones del grupo de trabajo se utilizó y fue validado un método de extracción con metilterbutil éter y su posterior análisis por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas.

Al desarrollar un método de análisis es importante la confección de las curvas de calibración, las cuales se diseñaron tomando tres puntos por triplicado y fueron graficadas en función de la concentración vs. la relación de áreas entre el FAEE y el FAEE del estándar interno (17: 0).

	<b>Pendiente</b>	<b>Ordenada en el origen</b>	<b>R</b>	<b>LOD</b>	<b>LOQ</b>
C10	2368	87,351	0,9967	0,08	0,17
C12	3725	74,662	0,9975	0,08	0,17
C14	4357	71,983	0,9968	0,09	0,18
C1	4942	66,441	0,9953	0,1	0,19
C18	5177	73,327	0,9994	0,1	0,19
C2	5675	-43,526	0,9978	0,01	0,2
C22	5848	-16,017	0,9997	0,06	0,13
C24	6360	-41,35	0,998	0,06	0,15
C16:1	52347	43,218	0,9999	0,1	0,21
C18:1	76594	37,816	0,9987	0,1	0,23
C18:2	43718	20,247	0,9997	0,1	0,23
C18:3	70239	56,576	0,9975	0,1	0,23
C20:4	57633	21,254	0,9957	0,2	0,45

**Tabla 1.** Datos de mérito de las curvas y de los límites de detección (LOD) para cada FAEE, así como de sus respectivos límites de cuantificación (LOQ).

En forma resumida el R2 promedio fue de 0.9979 y el LOD promedio en nmol/g fue de 0.09 y el límite promedio de cuantificación fue de 0.2 nmol/g. Para la cuantificación por espectrometría de masas se usó como ión específico

el peso molecular de cada FAEE, para ésteres saturados se usó el ión 101 y para ésteres insaturados se utilizó su peso molecular. Esta última decisión hizo que se perdiera sensibilidad, pero se logró especificidad que usando iones de bajas masas no permitían identificar inequívocamente el éster a cuantificar.

Esta visión global de los FAEE por espectrometría de masas permitió ver las interferencias que se pueden generar por la presencia de ácidos grasos libres y la presencia de ácidos grasos ramificados por ingesta de líquido amniótico.

A modo de ejemplo se presenta este macro que muestra, para este caso particular, cómo en la ventana del FAEE C14:0 aparecen dos señales una a cada lado del tiempo de retención esperado (centrado en la ventana), donde la que está antes (a la izquierda) corresponde al éster del ácido C14:0 ramificado. Esto se puede afirmar dado que se hizo por espectrometría de masas en modo *scan* que permite tener el espectro de masas completo y posee el mismo peso molecular del éster lineal, pero la fragmentación de un alifático ramificado. El pico que parece a tiempo mayor de retención (a la derecha) del FAEE C14:0 corresponde al ácido libre C14:0 sin esterificar.

El uso de espectrometría de masas en la determinación de FAEE ha creado un quiebre en la determinación de FAEE en distintas matrices, cuestionando los resultados obtenidos anteriormente y arrojando toda una nueva serie de resultados más actualizados y más específicos.

Algunos ejemplos de las curvas obtenidas son:

Obteniéndose siempre coeficientes de correlación mejores de 0.995.

Este mismo efecto se observa en otros participantes para los ácidos C16:0 y C18:0.

Por ejemplo, en esta participante se observa los ácidos libres C14:0, C24:0 y los ramificados C16:0 y C18:0.

Del estudio de todas las muestras se puede observar que la distribución de la incidencia simultánea de los distintos FAEE fue:

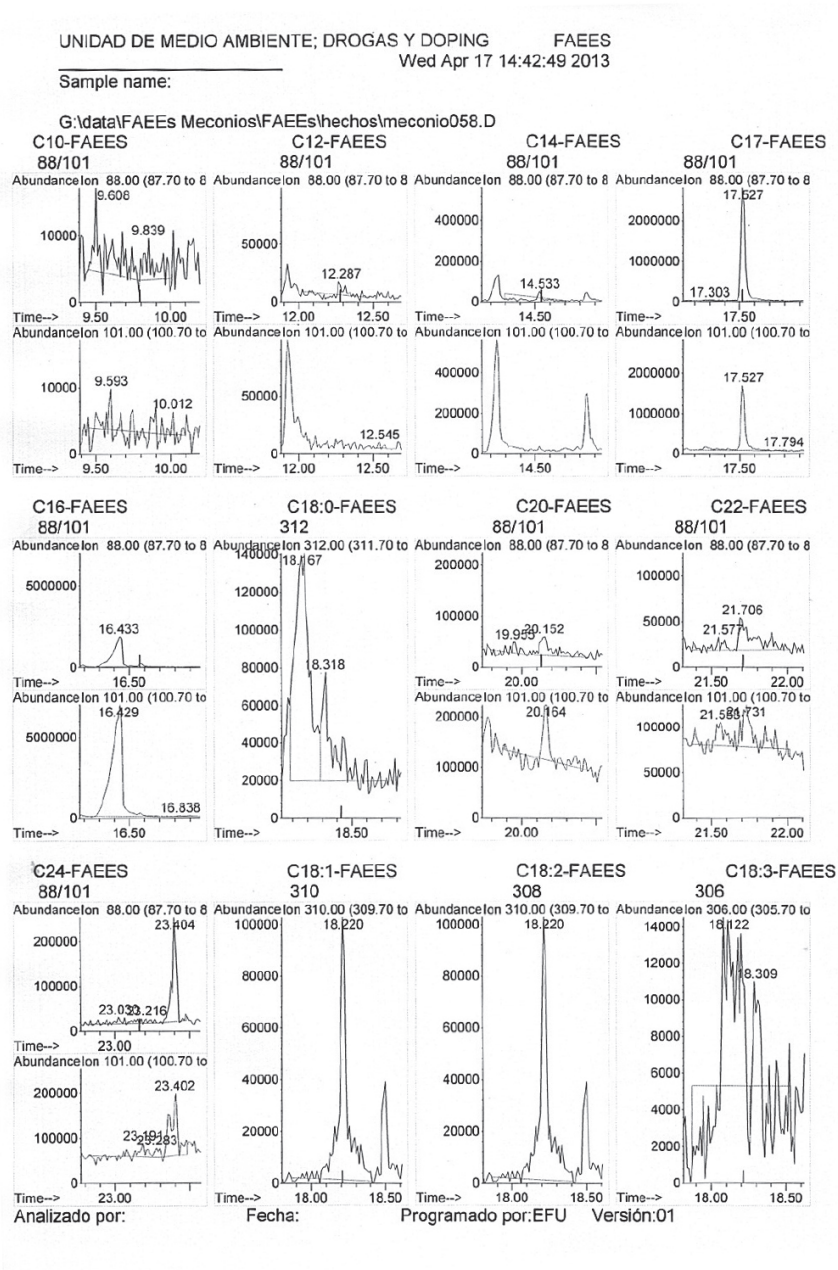
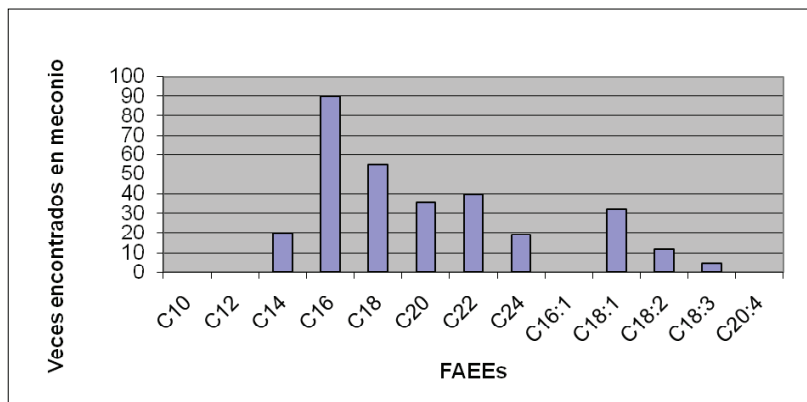


Figura 1. Espectrometría de masas en meconio.

Donde, por ejemplo, hubo 103 muestras sin la presencia de ningún FAEE y 48 muestras que solo presentaron un FAEE. En el otro extremo dos muestras presentaron ocho FAEE.

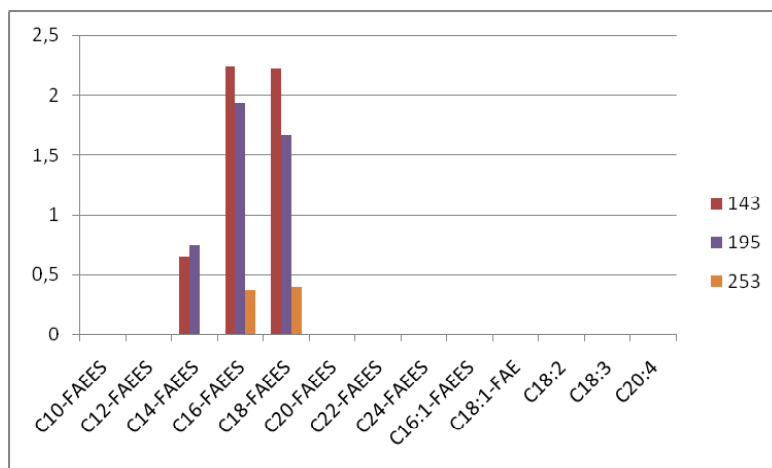
Otra visión de la distribución de FAEE en toda la población fue la siguiente gráfica donde se indica cuál fue la frecuencia en que se encontraron los distintos FAEE en las muestras:



**Figura 2.** Incidencia de FAEE en meconio.

Esta distribución permitió ver que hay distintos perfiles de presencia de FAEE en distintas madres que se pudieron indicar:

- 1) Bajo peso molecular: como por ejemplo las pacientes n.º 143, 195 y 253, en las que predominan los ácidos C14:0 a C18:0.



**Figura 3.** Incidencia de FAEE en meconio. FAEE con mayor peso molecular.

2) Las pacientes con FAEE de mayor peso molecular 291, 273, 252, que implican la ingesta de comidas mas grasas saturadas, en las que predominan los ácidos C20:0 a C24:0

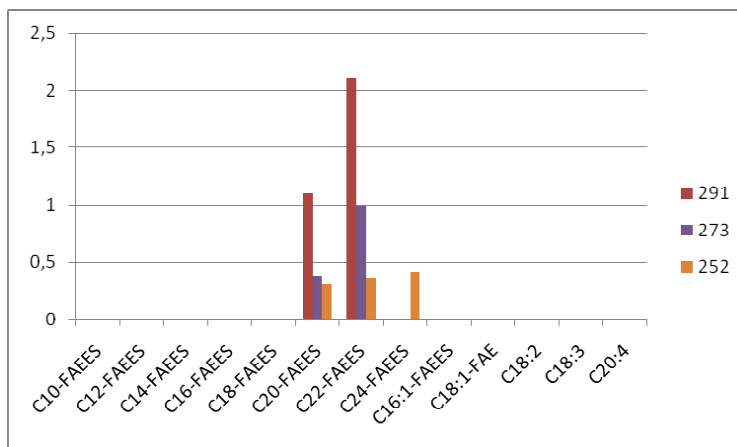


Figura 4. Incidencia de FAEE en meconio.

3) Y pacientes que tienen una mayor distribución de FAEE, como las pacientes 263, 264 y 270 que presentan cinco o más FAEE distintos.

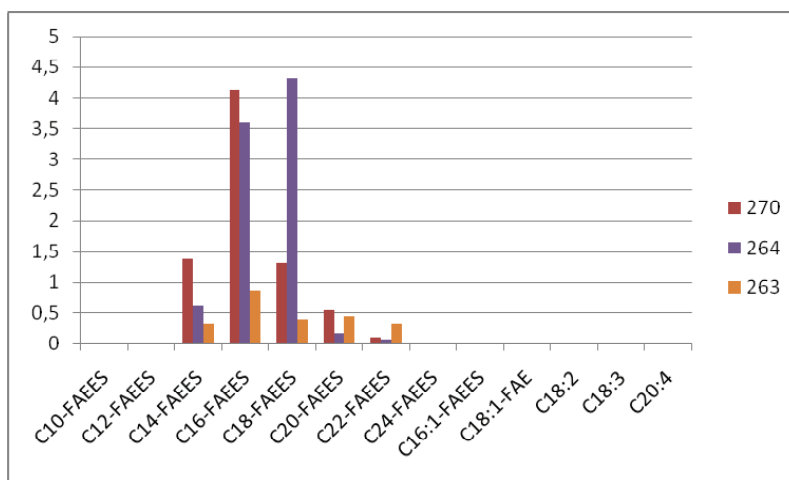


Figura 5. Incidencia de FAEE en meconio.

Con el trabajo realizado se puede demostrar analíticamente que aunque hay cierto consenso a nivel internacional sobre usar un límite de

corte de 2nmol/g de FAEE, muchos autores proponen este valor como limite al sumar 1, 4, 6, 7 y hasta más FAEE (Chan y otros, 2004; Hastedt, Krumbiegel y otros, 2012). Ahora si una persona suma solo los FAEE que busca, puede estar subestimando la suma por no incluir otros FAEE presentes. Y, por ende, subestima la incidencia de consumo.

## Referencias bibliográficas

CHAN, D.; BAR-OZ, B.; PELLERIN, B.; PACIOREK, C.; KLEIN, J.; KAPUR, B. et ál. (2003): «Population baseline of meconium fatty acid ethyl esters among infant of nondrinking women in Jerusalem and Toronto», *Therapeutic Drug Monitoring*, 25: 271-278.

CHAN, D.; KLEIN, J.; KOREN, G. (2004): «Validation of meconium fatty acid ethyl esters as biomarkers of prenatal alcohol exposure», *J. Paediatr.*, 692.

GARCIA-ALGAR, O.; KULAGA, V.; GARERI, J.; KOREN, G.; VALL, O.; ZUCCARO, P.; PACIFICI, R.; PICHINI, S. (2008): «Alarming prevalence of fetal alcohol exposure in a Mediterranean city», *Therapeutic drug monitoring*, 30(2): 249-254.

GOH, Y. I.; CHUDLEY, A. E.; CLARREN, S. K.; KOREN, G.; ORRBINE, E.; ROSALES, T. et ál. (2008): *Rates of fetal alcohol exposure among newborn in a hig-risk obstetric unit. Alcohol*, 44: 629-634.

HASTEDT, M.; KRUMBIEGEL, F.; GAPERT, R.; TSOKOS, M.; HARTWIG, S. (2012): «Fatty acid ethyl esters (FAEE) as markers for alcohol in meconium: method validation and implementation of a screening program for prenatal drug exposure», *Forensic Sci. Med. Pathol.*

HUTSON, J. R.; ALEKSA, K.; PRAGST, F.; KOREN, G. (2009): «Detection and quantification of fatty acid ethyl esters in meconium by headspace-solidphase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry», *J. Chromatogr. B Analyt Technol. Biomed. Life Sci.*, 877(1-2): 8-12.

HUTSON, JR, RAO, C, FULGA, N, ALEKSA, K, KOREN, G. (2011): *An improved method for rapidly quantifying fatty acid ethyl esters in meconium suitable for prenatal alcohol screening. Alcohol*, 45(2): 193-9.

JOYA, X.; FRIGULS, B.; ORTIGOSA, S.; PAPASEIT, E.; MARTINEZ, S. E.; MANICH, A. et ál. (2012): «Determination of maternal-fetal biomarkers of prenatal exposure to ethanol: a review», *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 69: 209-22.

KWAK, H. S.; KANG, Y. S.; HAN, K. O.; MOON, J. T.; CHUNG, Y. C.; CHOI, J. S. et ál. (2010): «Quantitation of fatty acid ethyl esters in human meconium by an improved liquid chromatography/tandem mass spectrometry», *J. Chromatogr. B Analyt Technol. Biomed. Life Sci.*, 878(21): 1871-4.



MOORE, C. M.; LEWIS, D. (2001): «Fatty acid ethyl esters in meconium: biomarkers for the detection of alcohol exposure in neonates», *Clin. Chim. Acta*, 312(1-2): 235-7.

PETERSON, J.; KIRCHNER, H. L.; XUE, W.; MINNES, S.; SINGER, L. T.; BEARER, C. F. (2008): «Fatty acid ethyl esters in meconium are associated with poorer neurodevelopmental outcomes to two years of age», *J. Pediatr.*, 152(6): 788-92.

PICHINI, S.; GARCIA-ALGAR, O.; KLEIN, J.; KOREN, G. (2009): «FAEEs in meconium as biomarkers of maternal drinking habit during pregnancy», *Birth Defects Res A Clin. Mol. Teratol.*, 85(3): 230-2.

PICHINI, S.; MARCHEI, E.; VAGNARELLI, F.; TARANI, L.; RAIMONDI, F.; MAFFUCCI, R. et ál. (2012): «Assessment of Prenatal Exposure to Ethanol by Meconium Analysis: Results of an Italian Multicenter Study», *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 36(3): 417-424.

ZELNER, I.; HUTSON, J. R.; KAPUR, B. M.; FEIG, D. S.; KOREN, G. (2012): «False-positive meconium test results for fatty acid ethyl esters secondary to delayed sample collection», *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 36(9): 1497-506.

ZELNER, I.; SHOR, S.; LYNN, H.; ROUKEMA, H.; LUM, L.; EISINGA, K. et ál. (2012): «Clinical use of meconium fatty acid ethyl esters for identifying children at risk for alcohol-related disabilities: the first reported case», *J. Popul. Ther Clin. Pharmacol.*, 19(1): e26-e31.



## Capítulo 4. Consumo de alcohol en el embarazo y su relación con el desarrollo infantil

La ingesta de alcohol durante la gestación es un gran problema de salud pública por los efectos que tiene sobre la salud de la mujer y de su hijo. El alcohol en el embarazo es la primera causa de retardo mental no genético y de defectos congénitos no heredables.

En 1967, Paul Lemoine, un pediatra francés, fue quien por primera vez publicó en una revista científica una serie de 127 casos de niños que estuvieron expuestos al alcohol durante la gestación y describió los efectos que producían a largo plazo. Jones y Smith, en 1973, publicaron un patrón característico de alteraciones en los niños al cual denominaron *síndrome de alcohol fetal*, reconocido por la sigla FAS en inglés (Jones, Smith, 1973).

En 1996, el Instituto de Medicina (IOM) definió los criterios diagnósticos para identificar a los portadores de síndrome de alcohol fetal. Presentan tres alteraciones faciales: hendiduras palpebrales cortas, *iltrum plano* y alargado, con labio superior fino. A estas características se debe asociar: alteración del crecimiento fetal con peso al nacer inferior al percentil 10 (pequeño para la edad gestacional = PEG) y microcefalia, definida como circunferencia del cráneo menor al percentil 3, con posterior alteración del crecimiento posnatal. A estos elementos se asocian alteraciones neurocognitivas y una historia de consumo de alcohol durante el embarazo (Mukherjee y otros, 2012).

Las dismorfias faciales y los problemas de desarrollo del sistema nervioso central no son en todos los casos evidentes en el momento del nacimiento. Por ello, la capacidad de sospechar el diagnóstico es un elemento muy importante para poder realizar un adecuado seguimiento de estos niños y planificar actividades de intervención temprana. Se considera que la incidencia de síndrome de alcohol fetal es de 1 a 2 cada 1000 recién nacidos vivos (MMWR, 2012).

Recién desde la década del noventa comienza a reconocerse que los efectos del alcohol pueden no ser tan profundos y no se producen en un patrón de todo o nada, sino que pueden observarse una serie de alteraciones relacionadas con la ingesta del tóxico durante el embarazo (Calhoun, Warren, 2007). En ese momento del desarrollo del conocimiento sobre el tema se proponen los términos de *espectro de alcohol fetal* (FAE) o *espectro de alteraciones de alcohol fetal* (FASD), que describen los efectos sobre la conducta social y las alteraciones del desarrollo neurológico en aquellos niños en los cuales no se observan las alteraciones morfológicas características. En la mayoría de las publicaciones científicas sobre el tema se estima que las alteraciones del desarrollo y la conducta que se producen por exposición prenatal a alcohol son 10 veces superiores al síndrome de alcohol fetal, aproximadamente el 1 % de los nacidos vivos.

Conocer si la mujer consumió alcohol durante el embarazo, su frecuencia y la cantidad presenta dificultades.

Para la determinación del consumo de alcohol en el embarazo pueden utilizarse diferentes estrategias. La más utilizada es la autodeclaración materna mediante la realización de encuesta. Esta metodología tiene limitaciones, debido a que existe subdeclaración por el estigma social que determina el consumo en el embarazo. En la mayoría de los estudios se realiza en forma retrospectiva y los datos relacionados con la cantidad de la ingesta pueden no ser confiables, porque la madre no recuerda o minimiza la cantidad y la frecuencia del consumo.

El consumo de alcohol en Uruguay es elevado. En la V Encuesta Nacional sobre Consumo de Drogas en Estudiantes de Enseñanza Media, que realizó en 2011 el Observatorio Uruguayo de Drogas, el alcohol fue la sustancia psicoactiva que más frecuentemente consumieron los adolescentes. Cuando se les preguntó sobre el consumo en el último año, el 62 % de los entrevistados refirieron ingerir alcohol en ese lapso. La frecuencia con la que refirieron tomar era, en promedio, de 4,12 días al mes en las mujeres (Observatorio Nacional de Drogas, 2011).

En Uruguay, la incidencia de consumo en el embarazo por autodeclaración en 2005 en el Hospital Pereira Rossell fue de 37 % (Magri y otros, 2007).

Otra opción para detectar el consumo de alcohol es la utilización de material biológico (Bearer y otros, 2005). Se acepta a nivel internacional que la cuantificación de ésteres etílicos de ácidos grasos (FAEE) en el meconio del recién nacido mayor a 2 nmol/g indica consumo elevado de alcohol, pero existe

discusión sobre cuál es el límite en relación al consumo leve o su relación con el desarrollo infantil.

Cuando se utiliza el meconio del recién nacido para identificar la exposición fetal al alcohol no se puede conocer lo que ocurrió en el primer trimestre del embarazo. Por ser esta etapa muy importante en el desarrollo neurológico fetal, este hecho puede considerarse una limitación del instrumento utilizado. La mujer puede no reconocer el embarazo en esta etapa y, por lo tanto, mantener sus hábitos previos, con las consecuencias que determina sobre el feto. A nivel nacional, en 2005, en recién nacidos del Centro Hospitalario Pereira Rossell se determinó la incidencia del consumo de alcohol por determinación de FAEE y se reportó una incidencia de 39,9%. (6) Cuando se realizó dicho estudio no se contaba con la técnica de determinación de FAEE en el Uruguay. El traslado de la muestra a Canadá puede haber ocasionado diferencias en los resultados del estudio, debido al transporte o a la pérdida de la cadena de frío. El primer objetivo que se trazó el grupo de estudio fue desarrollar la técnica en el país. Para lograrlo se implementó una importante sinergia básico-clínica entre los servicios participantes y se realizó el procesado de las muestras en el Polo Tecnológico de Pando (Chan y otros, 2004).

En Uruguay, la ingesta de alcohol durante la gestación en 2011 fue informada por las participantes del estudio en un 33,75% de la muestra. La población de estudio informó ingesta muy esporádica en el 23,33% de los casos, en ocasiones de eventos sociales o festivos y una cantidad escasa. El consumo frecuente y más abundante fue informado en un 10,42% de la población de estudio. Existe bastante coincidencia en diferentes investigaciones respecto a que el consumo de alcohol en el embarazo es generalmente esporádico y que disminuye al avanzar el embarazo.

En el presente estudio refirieron consumo frecuente de alcohol durante todo el embarazo el 6,25% de las embarazadas y solamente en la primera mitad del embarazo el 4,17%. Solo una participante refirió consumir alcohol exclusivamente en la segunda mitad del embarazo. En este caso, la metodología de adquisición de datos también coincide con el patrón general de los estudios desarrollados. La adquisición de los datos se realizó interrogando a la mujer en las primeras 48 horas, luego del nacimiento de su hijo, por lo tanto, en forma retrospectiva. A las participantes del estudio les es difícil precisar con certeza en qué momento del embarazo fue la ingesta del tóxico y también precisar con exactitud la cantidad que tomaron en cada ocasión (Russell y otros, 1996).

La bebida consumida más frecuentemente es la cerveza.

Cuando se les preguntó a las participantes en qué momento del embarazo habían tomado bebidas alcohólicas, un 6,25 % refirió haberlo hecho durante la totalidad del tiempo que duró, un 4,17 % lo hizo solo en la primera mitad y una única entrevistada inició el consumo en la segunda mitad. Es habitual que las embarazadas refieran a que abandonan o disminuyen el consumo de alcohol a medida que avanza la gestación y es muy poco frecuente el inicio en el primer trimestre de embarazo.

	Número	Porcentaje
No	159	66,25
Todo el embarazo	15	6,25
Solo la primera mitad	10	4,17
Solo la segunda mitad	1	0,42
Sí, no especifica el tiempo de embarazo	55	22,91

**Tabla 2.** Consumo de alcohol por autodeclaración según tiempo de embarazo, N=240

Este hecho es importante. En las mujeres en las cuales se puede confirmar el consumo al final del embarazo es altamente probable que consumieran alcohol antes de estar embarazadas y en los primeros meses. Existe un conocimiento popular respecto a que la ingesta de alcohol puede producir efectos sobre el niño, a pesar de que pueda existir una idea de que las bajas dosis no producen efectos negativos. Debido a ello ocurre frecuentemente, cuando se utilizan las encuestas para valorar la prevalencia de consumo, la negación de la ingesta o la referencia a una menor cantidad y frecuencia.

Si se toma como punto de referencia la determinación de FAEE en el meconio para determinar si se consumió alcohol durante el embarazo, la sensibilidad es muy baja, tanto si se toma un valor de FAEE de 0.1 nmol/g de 7,08 % o de 2 nmol/g de 17 %. La especificidad es elevada: del 94 %. Estos hechos se deben a que las personas que toman alcohol durante el embarazo sienten que pueden ser estigmatizadas en su entorno social, por el equipo de salud que la está atendiendo o dentro de su propio núcleo familiar. Estos hechos también fueron reportados en estudios que se realizaron en España, donde se demostró que el 16,2 % de una muestra de embarazadas con elevado consumo de alcohol, al ser interrogadas sobre sus hábitos, negaron la ingesta.

Si solo se utiliza el interrogatorio en el contexto de la práctica clínica, pueden detectarse 1 de cada 3 a 1 de cada 6 mujeres que tomaron alcohol durante la gestación al comparar con los estudios de meconio o de pelo (Manich y otros, 2012). En Uruguay, los estudios que se publicaron previamente y que utilizaron la declaración de los participantes obtuvieron resultados no

coincidentes. En 2005, por ejemplo, en una investigación en población de embarazadas la incidencia fue de 37 % de consumo de alcohol, muy similar al valor hallado en este estudio, de 33,75 % (Magri y otros, 2007). Otros estudios de Uruguay en poblaciones similares recientes encontraron una prevalencia de 52,5 al 63,1 % (Miguez y otros, 2009; Moraes y otros, 2010). En Brasil, en una población de embarazadas adolescentes, en 2013, se informó una prevalencia de 32,4 % (Veloso, Monteiro, 2013).

Como se ha mencionado anteriormente, otra forma de poder determinar objetivamente si se tomó alcohol en el embarazo es la utilización de material biológico. Puede usarse el pelo de la mujer o el meconio del recién nacido. El más utilizado para la identificación de consumo en el segundo y tercer trimestre es el meconio, para determinar FAEE (Koren y otros, 2008).

En el caso de nuestro grupo de estudio, en la población de recién nacidos del Centro Hospitalario Pereira Rossell, en 2011, se realizó la búsqueda de 13 FAEE. La sumatoria de los resultados con una concentración igual o mayor a 0,1 nmol/g fue la que se utilizó como positiva para identificar si se tomó alcohol, con el fin de poder identificar a la mayor cantidad posible de fetos que estuvieron expuestos al alcohol. Con estas premisas, se detectó que un 49,78 % de la muestra tomó alcohol en la segunda mitad de la gestación.

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Total %</b>
FAEE < 0,1 nmol/g	114	50,22	50,22
FAEE 0,1 a 2 nmol/g	84	37,00	87,22
FAEE = > 2 nmol/g	29	12,78	100
Total	227	100	100

**Tabla 3.** Prevalencia de consumo de alcohol en el embarazo identificada por determinación de FAEE en el meconio del recién nacido

No se determinó, hasta el momento en que fueron realizados estos estudios, un consenso claro entre los diferentes grupos de investigación que utilizan el meconio como marcador de consumo de alcohol en el embarazo sobre cuál es el valor límite que debe utilizarse para considerar consumo ni tampoco cuántos son los FAEE que se deben identificar (Bearer y otros, 2003).

Para identificar consumo en el embarazo hay grupos de investigación que sugieren un valor mayor o igual a 2 nmol/g en la suma de FAEE (Chan y otros, 2003). Tampoco existe un criterio único sobre el número de FAEE que deben identificarse. Hay equipos que utilizaron 4 FAEE, mientras en otras investigaciones se identificaron 6 o 7 FAEE (Hutson y otros, 2011; Pichini y otros, 2012).

Para realizar la identificación del consumo elevado y muy frecuente de alcohol en el embarazo existe un consenso de las diferentes publicaciones para utilizar como límite un corte igual o mayor a 2 nmol/g. Utilizando este valor como límite, en el caso de la presente investigación, los resultados positivos en meconio fueron de 12,78 % de las muestras. En un estudio multicéntrico del cual participaron 7 hospitales públicos ubicados en Italia, los resultados fueron 7,9 % de meconios que tuvieron valores mayores a 2 nmol/g, identificando 7 FAEE para realizar la suma de sus valores (Pichini y otros, 2012). Este hallazgo es similar al reportado por otros autores (Manich y otros, 2012; Derauf y otros, 2003).

Los estudios animales permiten llegar a conclusiones manipulando la ingesta de alcohol, lo cual no se puede realizar en los estudios humanos, por limitaciones éticas. En el caso que se utilizó meconio de fetos de ovejas a las cuales se sometió a la administración intravenosa de alcohol, en el tercer trimestre de la gestación, en forma diaria, se determinó un límite de corte de 0.0285 nmol/g para una sensibilidad y especificidad del 93,5 % (Zelner y otros, 2013).

En 2005, en una investigación en el Uruguay con muestras de meconio que se obtuvieron de recién nacidos del Hospital Pereira Rossell y del Hospital de Clínicas y que luego fueron enviadas a Canadá para su estudio, los valores mayores a 2 nmol/g reportados fueron 44 % (Hutson y otros, 2010). En ese caso, el perfil de excreción de los diferentes FAEE y los valores que reportaron los autores fueron diferentes del estudio actual. En este se considera que una diferencia tan importante puede deberse a la técnica que se utilizó para llevar a cabo el análisis de las muestras, el tiempo que transcurrió hasta que se realizó el análisis de la muestra o la pérdida de la cadena de frío en el envío del material a Canadá (Zelner y otros, 2012).

Nosotros consideramos que puede existir una sobrestimación en los resultados de dicho estudio. No nos parece plausible la hipótesis de que la diferencia se deba a una disminución de la ingesta de alcohol en los últimos años. Si consideramos los datos reportados por la Junta Nacional de Drogas en 2011 en estudiantes de enseñanza media, se observa un aumento de la ingesta en la población juvenil (Observatorio Nacional de Drogas, 2011).

Los datos que obtenidos en el presente estudio tienen una relación más uniforme con los resultados de otros grupos de investigación que utilizaron meconio para determinar la incidencia de la exposición del feto al alcohol durante el embarazo, en los países de la región, en Europa y Norteamérica.

Es muy importante determinar los fetos que pudieron estar expuestos al alcohol durante el embarazo. La finalidad que se persigue con esta estrategia



es poder realizar posteriormente un seguimiento cercano del desarrollo de los niños, planificar políticas de salud que estén dirigidas en el futuro a la prevención de la exposición al alcohol durante el embarazo. Con una intervención precoz y oportuna se podrá mejorar el pronóstico neurológico y el desarrollo de estos niños. Si se cuenta solamente con la autodeclaración materna del consumo durante la gestación, podrán ser identificados un número escaso de fetos con exposición prenatal, debido a la baja sensibilidad que tiene el método para identificar la exposición fetal. Cuando se utilizan métodos de encuestas de autorreporte, se logra identificar a un pequeño grupo de fetos expuestos a las bebidas alcohólicas durante la gestación y lo informan al equipo de salud. El problema es que no se puede identificar a la mayoría de los niños en riesgo de alteración del desarrollo a lo largo de su vida. Como reportaron las madres y en coincidencia con otros estudios, es muy poco frecuente el consumo de alcohol en forma exclusiva en la segunda mitad del embarazo o que el consumo comience en esa etapa del embarazo.

En Uruguay existe un alto número de niños expuestos a alcohol durante el embarazo. La prevalencia de los trastornos del desarrollo que están relacionados con el alcohol fetal se reporta en diferentes estudios entre el 1 al 2% hasta 4-8% en las poblaciones que tienen un elevado consumo y, por lo tanto, alto riesgo de efectos deletéreos. En estos datos se basa la propuesta de diferentes investigadores para sugerir la detección de FAEE en meconio como prueba de tamizaje (Zelner y otros, 2012a; Paintner y otros, 2012a). Con esta estrategia se puede identificar a los fetos expuestos al alcohol y planificar el seguimiento adecuado de estos niños, para poder realizar planes de estimulación enfocados en su desarrollo.

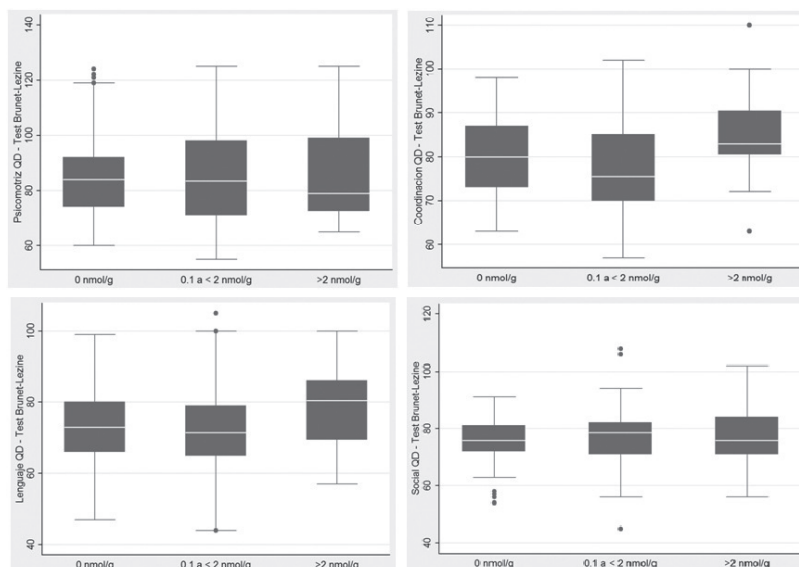
Cuando se constata consumo elevado de alcohol en el embarazo, los efectos sobre el desarrollo infantil están claramente demostrados. Existe discusión con respecto a los efectos sobre el desarrollo infantil del consumo leve a moderado de alcohol, porque los resultados de los estudios son contradictorios (Kelly y otros, 2012; Henderson y otros, 2007). Los resultados contradictorios en este campo de investigación se explican por la limitación que implica identificar a los niños expuestos por el autorreporte, donde se constata el elevado porcentaje de negación o de subdeclaración de consumo. Otra limitante para obtener resultados homogéneos es el tiempo en el cual se prolonga el seguimiento del niño con respecto a su neurodesarrollo y a la consideración de otros factores ambientales de confusión que están asociados con los resultados finales.

Estas diferencias observadas en los resultados publicados pueden atribuirse a las limitaciones metodológicas que pueden existir en el diseño

de los estudios. Se han implicado factores genéticos que dependen de la expresión individual de las enzimas que influyen en la metabolización del alcohol. Estas variaciones determinan que a igual dosis de exposición en las mujeres embarazadas el nivel plasmático de etanol varía y, con ello, la dosis a las que son expuestos los fetos. Las variaciones en la susceptibilidad de cada individuo se explica porque existen polimorfismos en la expresión de la enzima alcohol deshidrogenasa, que es la responsable de la conversión de etanol en acetaldehído y conduce a diferentes niveles plasmáticos, independientemente de la dosis (Birley y otros, 2009). El nivel plasmático depende de la frecuencia en que se produce el consumo: en los jóvenes un consumo en varias oportunidades seguidas del fin de semana determina que la dosis y el tiempo de exposición sean mayores que si el consumo es más espaciado.

La exposición al etanol es necesaria, pero no debe ser considerada suficiente para determinar daño neurológico en el niño. Existen otros factores que se identificaron con la capacidad de potenciar los efectos perjudiciales del etanol, como el tabaquismo, una nutrición inadecuada en la mujer y la falta de control del embarazo. Se demostró claramente que el daño aumenta con cada nuevo embarazo, por lo que existe mayor efecto negativo en los siguientes hijos, y con una mayor edad materna. Se calcula que del 10 al 15 % de los niños que estuvieron expuestos al etanol presentarán efectos negativos en el desarrollo a largo plazo, lo que ilustra con claridad la importancia del seguimiento centrado en el desarrollo (Paintner y otros, 2012b).

No se puede, al momento actual, afirmar que la exposición a dosis leves produce daño según los presentes resultados, pero las diferencias genéticas e individuales de la metabolización del alcohol deben mantener la política de tolerancia cero o la recomendación de no ingerir nada de alcohol desde el primer día al último día del embarazo.



**Figura 6.** Relación de coeficiente de desarrollo global en áreas psicomotriz, coordinación, lenguaje y social a los 18 meses con presencia de FAEE en meconio de 0, de 0,1-1,99 nmol/g y mayor o igual a 2 nmol/g. N=125

En un estudio el seguimiento de los hijos de madres que declaraban un nivel de consumo de alcohol menor a 1 bebida a la semana durante el primer trimestre pretendió contestar esta interrogante. Se demostró que el consumo de dosis muy bajas de etanol produce resultados adversos en el desarrollo a los 4 años (Sayal y otros, 2007). Los resultados obtenidos deben ser confirmados con futuras investigaciones. La falta de una relación entre la dosis y la respuesta confirmada, los efectos relacionados con el sexo y la expresión enzimática individual en cada individuo son elementos de gran importancia para mantener la recomendación de que las mujeres embarazadas consumir alcohol del primer al último día de gestación ya que un nivel de exposición fetal muy bajo al etanol en las etapas tempranas de la gestación puede tener un efecto negativo y persistente durante toda la vida.

Esta recomendación tiene su sustento además en la evidencia científica contundente que se obtiene en estudios de experimentación con animales, a la incapacidad que tenemos actualmente de identificar una dosis segura de etanol en la gestación y a los factores asociados que potencian el daño cuando al alcohol prenatal se suman a otras variables ambientales o factores sociales.

Los efectos del etanol en el embarazo puede potenciar y agravar los efectos producidos por los otros factores ambientales o sobre el desarrollo futuro de los niños expuestos. Estos factores pueden ser infecciones,

prematuridad, la falta de una alimentación materna adecuada y el consumo concomitante de otras sustancias psicoactivas, que la madre tenga un nivel educativo bajo y la presencia de depresión. Todos estos factores de riesgo pueden conducir a una discapacidad intelectual que limita la inclusión social y predispone a la perpetuación de la pobreza. Las alteraciones descritas que conducen directamente a déficit intelectual por mecanismos socioculturales puede r erradicarse o disminuirse con una planificación de políticas sanitarias adecuadas. En los países nórdicos estos hechos se demostraron porque en ellos estos factores fueron tenidos en cuenta especialmente y la prevalencia del retardo mental se encuentra actualmente es esos países en 0,4 %; mientras que llega a alcanzar un 8 % en países subdesarrollados (Hagberg y otros, 1981).

En nuestra investigación identificamos otras variables que asociadas a la ingesta leve a moderada de alcohol aumentan el daño sobre el desarrollo infantil: Pasta Base de Cocaína, cocaína y depresión materna moderada a severa persistente.

El alto consumo de alcohol se asocia a mayor psicopatología materna como la presencia de otras adicciones, pero al igual en otras investigaciones no pudimos demostrar una frecuencia aumentada de depresión en las madres con consumo de alcohol durante el embarazo. El estudio prospectivo longitudinal Avon realizado en el Reino Unido que indicamos con anterioridad sobre 12.824 mujeres embarazadas tampoco encontró una mayor incidencia de depresión en los casos de ingesta lave de alcohol la gestación (Leis y otros, 2012).

Nuestra investigación evidenció que existe una asociación negativa o un efecto modificador al asociar el consumo leve a moderado de alcohol en el embarazo y depresión materna, determinando que el riesgo de presentar repercusión sobre el neurodesarrollo utilizando como instrumento de medida la escala de Brunet-Lezine a los 18 meses fue significativo, con un OR de 5,48. (IC 95 % 1,13-26,48). Los resultados que encontramos están en sintonía con los publicados por otros investigadores que constataron una brecha negativa en el desarrollo entre niños expuestos y no expuestos al alcohol fetal, cuando se asociaba la presencia de depresión materna moderada a severa y persistente en el tiempo (Davies y otros, 2011).

	Odds ratio coeficiente global de desarrollo	Desvío estándar	IC: 95 %	P
FAEE > 0.1 nmol/g	0.99	0.00	0.99-100	0.50
Depresión	2.90	1.43	1.07-7.85	0.03
FAEE > 0.1 nmol/g + depresión	5.48	4.40	1.13-26.48	0.03

**Tabla 4.** Interacción entre FAEE igual o mayor a 0,1 nmol/g en meconio y los síntomas de depresión post parto medido a los 6 meses sobre el desarrollo a los 18 meses

	Odds ratio coeficiente global de desarrollo	Desvío estándar	IC: 95 %	P
FAEE > 0.1 nmol/g	0.99	0.00	0.99-100	0.50
Cocaína + en meconio	0.31	0.23	0.07-1.32	0.11
FAEE > 0.1 nmol/g + cocaína	1.46	2.26	0.07-30.16	0.25

**Tabla 5.** Interacción entre FAEE igual o mayor a 0,1 nmol/g y de cocaína/PBC medidos en meconio de recién nacidos sobre el desarrollo a los 18 meses

Cuando se produce el consumo concomitante de alcohol y cocaína, se forma el metabolito coca etileno, que tiene un efecto deletéreo sobre el desarrollo infantil aumentando el daño posterior (Fries y otros, 1993; Mena y otros, 2000).

En el estudio llevado a cabo por este grupo de investigación se encontró mayor asociación con el consumo de alcohol y pasta base de cocaína y cocaína en embarazadas, al igual que otros reportes (Shor y otros, 2010).

En esta población se observó una mayor repercusión en el cociente de desarrollo de la asociación del consumo de alcohol durante la gestación y el consumo de pasta base de cocaína, con un OR de 1.46 (IC: 95 % de 0.07-30.16).

La asociación del consumo leve a moderado de alcohol durante el embarazo con los otros factores de riesgo estudiados por este grupo de trabajo, como fueron la depresión posparto moderada a severa persistente y el consumo de pasta base de cocaína, repercute sobre el desarrollo infantil en forma negativa. Se debe mantener la recomendación a todas las mujeres embarazadas de no ingerir alcohol ni sustancias psicoactivas desde el primer día de gestación hasta el último día del embarazo.

## Referencias bibliográficas

ALATI, R.; MACLEOD, J.; HICKMAN, M.; SAYAL, K.; MAY, M.; SMITH, G. D. et ál. (2008): «Intrauterine exposure to alcohol and tobacco use and childhood IQ: findings from a parent-offspring comparison within the Avon Longitudinal Study of Parents and Children», *Pediatr. Res.*, 64 (6): 659-66.

BEARER, C. F.; JACOBSON, J. L.; JACOBSON, S. W.; BARR, D.; CROXFORD, J.; MOLTENO, C. D. et ál. (2003): «Validation of a new biomarker of fetal exposure to alcohol», *Journal of Pediatrics*, 143: 463-469

BEARER, C.; SANTIAGO, L. M.; O'RIORDAN, M. A.; BUCK, K.; LEE, S. C.; SINGER, L. T. (2005): «Fatty Acid Ethyl Esters: Quantitative Biomarkers for Maternal Alcohol Consumption», *J. Pediatr.*, 146: 824-30.

BIRLEY, A. J.; JAMES, M. R.; DICKSON, P. A.; MONTGOMERY, G. W.; HEATH, A. C. et ál. (2009): «ADH single nucleotide polymorphism associations with alcohol metabolism in vivo», *Hum. Mol. Genet.*, (18): 1533-42.

CALHOUN, F.; WARREN, K. R. (2007): «Fetal Alcohol Syndrome: historical perspectives», *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 31: 168-71.

CHAN, D.; BAR-OZ, B.; PELLERIN, B.; PACIOREK, C.; KLEIN, J.; KAPUR, B. et ál. (2003): «Population baseline of meconium fatty acid ethyl esters among infant of nondrinking women in Jerusalem and Toronto», *Therapeutic Drug Monitoring*, 25: 271-278.

CHAN, D.; KLEIN, J.; KOREN, G. (2004): «Validation of meconium fatty acid ethyl esters as biomarkers of prenatal alcohol exposure», *J. Pediatr.*, 692.

DAVIES, L.; DUNN, M.; CHERSICH, M.; URBAN, M.; CHETTY, C.; OLIVIER, L. et ál. (2011): *Developmental delay of infants and young children with and without fetal alcohol spectrum disorder in the Northern Cape Province, South Africa*, *Afr J Psychiatry (Johannesbg)*, 14 (4): 298-305.

DERAUF, C.; KATZ, A.; EASA, D. (2003): «Agreement between Maternal Self-reported Ethanol Intake and Tobacco Use During Pregnancy and Meconium Assays for Fatty Acid Ethyl Esters and Cotinine», *Am J. Epidemiol.*, 158: 705-709.

FALGREEN ERIKSEN, H. L.; MORTENSEN, E. L.; KILBURN, T.; UNDERBJERG, M.; BERTRAND, J.; STØVRING, H. et ál. (2012): *The effects of low to moderate prenatal alcohol exposure in early pregnancy on IQ in 5-year-old children*, *BJOG*, 119 (10): 1191-200.

FRIES, M. H.; KULLER, J. A.; NORTON, M. E.; YANKOWITZ, J.; KABARI, Y.; GOOD, W. V.; FERREIRO, D. (1993): «Facial features of infants exposed prenatally to cocaine», *Teratology*, 48: 413-20.

HAGBERG, B.; HAGBERG, H.; LEWERTH, A.; LINDBERG, U. (1981): «Mild mental retardation in Swedish school children I-Prevalence», *Acta Paediatr. Scand*, 70 (4): 441-44.

HENDERSON, J.; GRAY, R.; BROCKLEHURST, P. (2007): *Systematic review of effects of low-moderate prenatal alcohol exposure on pregnancy outcome*, *BJOG*, 114: 243-252.

HUTSON, J. R.; MAGRI, R.; GARERI, J. N.; KOREN, G. (2010): *The incidence of prenatal alcohol exposure in Montevideo Uruguay as determined by meconium analysis* *The Drug Monits*, 32 (3): 311-317.

HUTSON, J. R.; RAO, C.; FULGA, N.; ALESKA, K.; KOREN, G. (2011): «Un método mejorado para cuantificar rápidamente los ésteres etílicos de ácidos grasos en el meconio adecuado para el cribado prenatal de alcohol», *Alcohol*, 45 (2): 193-9.

JONES, K. L.; SMITH, D. W. (1973): «Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy», *Lancet*, (2): 999-1001.

KELLY, Y. J.; SACKER, A.; GRAY, R.; KELLY, J.; WOLKE, D.; HEAD, J. et ál. (2012): «Light drinking during pregnancy: still no increased risk for socioemotional difficulties or cognitive deficits at 5 years of age?», *J. Epidemiol. Community Health*, 66 (1): 41-8.

KOREN, G.; HUTSON, J.; GARERI, J. (2008): «Novel methods for the detection of drug and alcohol exposure during pregnancy: implications for maternal and child health», *Clin Pharmacol Ther*, (83): 631-634.

LANDGREN, M.; SVENSSON, L.; STRÖMLAND, K.; ANDERSSON GRÖNLUND, M. (2010): «Prenatal Alcohol Exposure and Neurodevelopmental Disorders in Children Adopted From Eastern Europe», *Pediatrics.*, 125: e1178-e1185.

LEIS, J.; HERON, J.; STUART, E.; MENDELSON, T. (2012): «Associations between depressive and anxious symptoms and prenatal alcohol use», *Matern Child Health J.*, 16 (6): 1304-11.

MAGRI, R.; MÍGUEZ, H.; PARODI, V.; HUTSOS, J.; SUÁREZ, H.; MENÉNDEZ, A. et ál. (2007): «Consumo de alcohol y otras drogas en embarazadas», *Archiv. Pediatr. Urug.*, 78 (2): 122-132.

MANICH, A.; VELASCO, M.; JOYA, X.; GARCÍA-LARA, N. R.; PICHINI, S.; VALL, O. et ál. (2012): «Validez del cuestionario de consumo materno de alcohol para detectar la exposición prenatal», *An. Pediatr. (Barc.)*, 76 (6):324-328.

MENA, M.; NAVARRETE, P.; CORVALÁN, S.; BEDREGAL, P. (2000): «Drogadicción embriofetal por abuso de pasta base de cocaína durante el embarazo», *Rev. Med. Chile*; 128: 1093-1100).

MIGUEZ, H.; MAGRI, R.; SUAREZ, M. (2009): «Consumo de tabaco y bebidas alcohólicas durante el embarazo», *Acta Psiquiat. Psicol. Am. Lat.*, 55 (2): 76-83.

MMWR (2012): *Reporte de los Centros de Enfermedades de Estados Unidos (CDC)*, 6 (28): 533-540.

MORAES, M.; AMERIO, P.; VALIERO, R.; SOSA C. (2010): «El consumo de alcohol disminuye el tiempo de lactancia exclusiva», *Arch. Pediatr. Urug.*, 81(1): 16-22.

MUKHERJEE, R. A.; HOLLINS, S.; CURFS, L. (2012): Fetal alcohol spectrum disorders: is it something we should be more aware of?, *J R Coll Physicians Edinb.*, 42:143-50.

NATEKAR, A.; MOTOK, I.; WALASEK, P.; RAO, C.; CLARE-FASULLO, G.; KOREN, G. (2012): «Cocaethylene as a biomarker to predict heavy alcohol exposure among cocaine users», *J. Popul. Ther Clin Pharmacol.*, 19 (3): 466-72.

OBSERVATORIO NACIONAL DE DROGAS (2011): V Encuesta Nacional sobre Consumo de Drogas en Estudiantes de Enseñanza Media [en línea], Junta Nacional de Drogas, Montevideo. Disponible en: <<http://www.infodrogas.gub.uy>> [consulta: 22 jun. 2012].

O'LEARY, C. M.; BOWER, C. (2009): «Measurement and classification of prenatal alcohol exposure and child outcomes: time for improvement», *Addiction*, 104, 1274-1280.

PAINTNER, A.; WILLIAMS, A.; BURD, L. (2012a): «Fetal alcohol spectrum disorders. Implications for Child Neurology, Part 1: Prenatal exposure and Dosimetry», *Journal of Child Neurology*, 27 (2): 258-263.

PAINTNER, A.; WILLIAMS, A.; BURD, L. (2012b): «Fetal alcohol spectrum disorders. Implications for Child Neurology, Part 2: Diagnostic and management», *Journal of Child Neurology*, 27 (3): 355-362.

PETERSON, J.; KIRCHNER, L.; XUE, W.; MINNES, S.; SINGER, L.; BERARER, C. (2008): «Fatty Acid Ethyl Esters in Meconium are Associated with Poorer Neurodevelopmental Outcomes to Two Years of Age», *J. Pediatr.*, 152: 788-9.

PICHINI, S.; MARCHEI, E.; VAGNARELLI, F.; TARANI, L.; RAIMONDI, F.; MAFFUCCI, R. et ál. (2012): *Assessment of Prenatal Exposure to Ethanol by Meconium Analysis: Results of an Italian Multicenter Study*, *Alcohol Clin Exp Res.*, 36 (3): 417-424.

ROBINSON, M.; ODDY, W.; MCLEAN, N.; JACOBY, P.; PENNELL, C.; de KLERK, N. et ál. (2010): *Low-moderate prenatal alcohol exposure and risk to child behavioural development: a prospective cohort study*, *BJOG*, 117:1139-1152.



RUSSELL, M.; MARTIER, S. S.; SOKOL, R. J.; MUDAR, P.; JACOBSON, S.; JACOBSON, J. et ál. (1996): *Detecting risk drinking during pregnancy: a comparison of four screening questionnaires*, *Am. J. Public Health*, 86 (10): 1435-1439.

SAYAL, K.; HERON, J.; GOLDING, J.; EMOND, A. (2007): «Prenatal alcohol exposure and gender differences in childhood mental health problems: a longitudinal population-based study», *Pediatrics*, 119 (2): 426-34.

SHOR, S.; NULMAN, I.; KULAGA, V.; KOREN, G. (2010): *Heavy in utero ethanol exposure is associated with the use of other drugs of abuse in a high-risk population* *Alcohol*, 44 (7-8): 623-7.

VELOSO LUP, Monteiro CFS (2013): «Prevalência e fatores associados ao uso de álcool em adolescentes grávidas», *Rev. Latino-Am. Enfermagem*, 21(1): 433-441.

ZELNER, I.; HUTSON, J.; KAPUR, B.; FEIG, D.; KOREN, G. (2012): *False-Positive Meconium Test Results for Fatty Acid Ethyl Esters Secondary to Delayed Sample Collection*, *Alcohol Clin. Exp Res.*, 36 (9): 1497-1506.

ZELNER, I.; SHOR, S.; LYNN, H.; ROUKEMA, H.; LUM, L.; EISINGA, K. et ál. (2012a): «Clinical use of meconium Fatty Acid Ethyl Esters for identifying children at risk for alcohol-related disabilities: the first reported case», *J. Popul. Ther Clin. Pharmacol.*, 19 (1): e26-e31.

ZELNER, I.; SHOR, S.; LYNN, H.; ROUKEMA, H.; LUM, L.; EISINGA K. et ál. (2012b): «Neonatal screening for prenatal alcohol exposure: Assessment of voluntary maternal participation in an open meconium screening program», *Alcohol*, 46: 269-276.

ZELNER, I.; KENNA, K.; BRIEN, J. F.; BOCKING, A.; HARDING, R.; WALKER, D. et ál. (2013): *Meconium Fatty Acid Ethyl Esters as Biomarkers of Late Gestational Ethanol Exposure and Indicator of Ethanol-Induced Multi-Organ Injury in Fetal Sheep*, *PLoS ONE*, 8 (3) e59168: 1-10.



## Capítulo 5. Consumo de pasta base de cocaína en el embarazo y su relación con el desarrollo infantil

El consumo de pasta base de cocaína en Uruguay se instaló como un problema de salud pública desde el año 2002.

La cocaína (benzoilmetilecgonina) es un alcaloide que se obtiene al procesar las hojas de un arbusto que es miembro de la familia *Erythroxylaceae*. De sus hojas se obtienen sus derivados: Pasta base de cocaína, clorhidrato de cocaína, crack y free base. La pasta base de cocaína contiene, según estudios nacionales, hasta 70 % de cocaína (Moraes y otros, 2010; Umpiérrez y otros, 2010).

Suele estar en diferentes grados adulterada en su composición por «cortes» o adulterantes activos o inactivos. Los adulterantes activos que se utilizan para aumentar el volumen pueden ser talco, lactosa, manitol o polvo de ladrillo. Como de esta forma se pierde la potencia de la sustancia, se utilizan cortes activos como cafeína y lidocaína. Los estudios pioneros realizados en Uruguay sobre la composición química de la pasta base de cocaína, utilizando muestras incautadas en el país, demostraron la presencia de cocaína, benzoilecgonina, ecgonina, norcocaína, cis-cinnamoylcocaína, trans-cinnamoylcocaína, benzoato de metilo truxillinas y tropacocaína (Umpiérrez, 2006).

La toxicidad de la pasta base de cocaína se debe al alcaloide cocaína, a los contaminantes o los adulterantes que se agregaron, así como al calor y los alcaloides que se forman al ser fumada.

Como su punto de volatilización es bajo, puede ser fumada utilizando inhaladores con tapas de refrescos, antenas de autos o lamparillas.

Cuando se fuma con marihuana se denomina *basoco* y si es con tabaco, *tabasoco*. Las dosis denominadas *lágrimas* o *chasquis* pesan entre 0,1 y 0,5 g. Al ser fumada produce, rápidamente, un pico euforizante y desaparece pronto

y produce una profunda angustia en el consumidor, determinando un deseo compulsivo de consumir, lo que se asocia a su gran poder adictivo.

El consumo es mucho más frecuente en el hombre que en la mujer. A nivel popular existe un estereotipo del consumidor de pasta base de cocaína, que se caracteriza por ser joven y estar asociado a conductas delictivas.

Para identificar el consumo, en el caso de la mujer embarazada, se utiliza el autorreporte materno, que tiene elevado porcentaje de negación, o el estudio de material biológico. La cocaína, como droga ilícita, determina consecuencias sobre la mujer y muchas veces la intervención judicial sobre la tenencia de su hijo, lo que explica la negativa a declarar el consumo.

La orina de la madre o el recién nacido por intermedio de técnicas de inmunocromatografía detectan benzoilecgonina con una elevada sensibilidad para el consumo de clorhidrato de cocaína. Son positivas hasta las 72 horas posteriores al consumo, pero presentan algunas dificultades al ser utilizadas para pasta base de cocaína. La biodisponibilidad de las cocaínas fumadas es de un 10-20 %, al compararla con otras vías de consumo. Como alcanzan una concentración en plasma menor, la metabolización es más baja y la cantidad excretada es pequeña; esto hace que los ensayos inmunocromatográficos no sean confiables para cocaínas fumables (Moreira y otros, 2009).

El metabolismo de la sustancia también se podría modificar con el embarazo.

El meconio del recién nacido, como en el caso de alcohol, identifica el consumo de cocaína en la segunda mitad del embarazo. No identifica consumo en el primer trimestre ni puede catalogar el tipo de consumo. Un test de meconio positivo informa que hubo consumo en la segunda mitad del embarazo, pero no determina los hábitos de consumo, específicamente: cantidad, frecuencia y tipo de sustancia consumida.

En un trabajo realizado en 2005 en el Centro Hospitalario Pereira Rossell se constató un autorreporte de cocaína y pasta base de cocaína del 0,4 %, con una detección en meconio de 2,5 %. Esta baja sensibilidad de la autodeclaración en el embarazo determina que solo los estudios en material biológico podrán determinar la real prevalencia y si existe un incremento del consumo en la gestación (Magri y otros, 2007).

Las diferentes composiciones de la pasta base de cocaína consumida y la escasez de trabajos de seguimiento neuropsicológico infantil a largo plazo, con metodología adecuada, determinan que exista un vacío de conocimiento y que las comparaciones deban ser realizadas con los trabajos diseñados con clorhidrato de cocaína en países desarrollados.

La mayor incidencia de complicaciones obstétricas, neonatales y sobre el desarrollo infantil reportadas en los trabajos regionales iniciales, previos a la década de los años noventa, no fueron corroboradas en investigaciones mejor diseñadas, por lo que se sospecha que muchas de esas complicaciones estaban vinculadas a factores asociados.

De las 240 gestantes que participaron del estudio, 1,3% declaró haber consumido cocaína/pasta base de cocaína en el embarazo. De las 240 participantes se obtuvieron 227 muestras de meconio para su análisis (94,58%). Fueron positivos para el consumo de clorhidrato de cocaína (cocaína) y pasta base de cocaína, con un corte de 5 ng/g, el 9,25%.

<b>Variable</b>	<b>Cocaína + en meconio N (%)</b>	<b>Cocaína - en meconio</b>	<b>Total</b>
Edad materna	Menor 19 años	0 (0)	25 (100)
	19-34 años	17 (9,39)	164 (90,61)
	Mayor 35 años	4 (19,05)	17 (80,95)
	Total	21 (9,25)	206 (90,75)
Raza	Blanca	13 (8,39)	142 (91,61)
	Mestiza	7 (12,73)	48 (87,27)
	Negra	1 (5,88)	16 (94,12)
Estado civil	Casada	2 (9,52)	19 (90,48)
	Concubina	11 (8,40)	120 (91,60)
	Divorciada	0 (0)	1 (100)
	Soltera	8 (10,96)	65 (89,04)
	Viuda	0 (0)	1 (100)
Convive con su pareja	No	8 (14,55)	47 (85,45)
	Sí	13 (7,56)	159 (92,44)
Educación	<= 6 años	8 (10)	72 (90)
	7-12 años	12 (8,75)	125 (91,24)
	> 12 años	1 (10)	9 (90)
	Total	21 (9,25)	206 (91,75)
Ingreso familiar	No contesta	1 (0,44)	1 (0,44)
	Debajo línea pobreza	192 (90,57)	20 (9,43)
	Encima línea pobreza	13 (100)	0 (0)
	Total	206 (90,74)	21 (9,25)
Planificación del embarazo	Planificado	10 (10,87)	82 (89,13)
	No planificado, aceptado	2 (3,70)	52 (96,30)
	No aceptado	9 (11,11)	71 (88,89)
Controles del embarazo	0 control	0 (0)	4 (100)
	1-4 controles	5 (13,16)	33 (86,84)
	5 o más controles	16 (8,65)	169 (91,35)
Hábito de fumar en el embarazo	Fuma	15 (11,90)	111 (88,10)
	No fuma	6 (5,94)	95 (94,06)
Consumo de marihuana	Sí	4 (18,18)	18 (81,22)
	No	17 (8,29)	188 (91,71)

Variable	Cocaína + en meconio N (%)	Cocaína - en meconio	Total
FAEE mayor o igual a 0.1 nmol/g	Sí	12 (10,62)	101 (89,38)
	No	9 (7,89)	105 (92,11)
Disfunción familiar	Moderada-severa	3 (13,04)	20 (86,96)
	Buena función	17 (8,37)	206 (91,15)
Peso al nacer en gramos	Media (DE)	3426 (512)	3267 (443)
Circunferencia craneana en cm	Media (DE)	34,30 (2,00)	33,58 (2,76)
Examen físico al nacer	Normal	21	200
	Patológico	0	6
Presencia de síntomas al nacer	No	16	156

**Tabla 6.** Características de la población con identificación de cocaína/ pasta base de cocaína en el meconio del recién nacido

De los resultados se destaca que en las consumidoras de cocaína/pasta base de cocaína se observa una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.006$ ) en la edad con una media de 28.04 años ( $DE = 5.99$ ), con respecto a la ausencia de consumo con una media de 24.66 ( $DE = 5.42$ ). Las consumidoras de cocaína/pasta base de cocaína durante el embarazo se concentran en las mayores de 19 años. No existen diferencias al considerar el estado civil, pero el doble de las consumidoras no está conviviendo con el padre de sus hijos (7,56 %), en relación con aquellas que conviven con su pareja (14,55 %).

Valorada la función familiar por el test de Apgar Familiar, existe mayor número de consumidoras con disfunción severa (15 %), con respecto a disfunción leve a moderada (8,37 %). Los marcadores que se expresan alterados con mayor frecuencia son los relacionados con comunicación intrafamiliar (15,55 vs. 7,77 %).

No se observó diferencia con respecto a los años de estudio en esta muestra (media 8,71 años vs. 8,16 años).

Se observó una diferencia significativa en la población de consumidoras con respecto a cuadros infecciosos (vulvovaginitis/sífilis)  $p = 0,001$ . Un criterio de exclusión fue ser HIV positiva, por lo cual no se encuentran representadas en la muestra.

Todas las consumidoras de pasta base de cocaína estuvieron por debajo de la línea de pobreza, definida por ingresos en relación al número de integrantes del núcleo familiar, actualizada a la fecha de inclusión al estudio según las definiciones periódicas del Instituto Nacional de Estadística de Uruguay.

El doble de las que consumieron cocaína/pasta base de cocaína, identificadas en meconio del recién nacido, fumaban o consumían marihuana. No se observó diferencias en el consumo de alcohol en el embarazo, medido por FAEE en meconio mayor de 0,1 nmol/g en las dos poblaciones. Con respecto a los recién nacidos, no se observaron diferencias en peso y circunferencia craneana al nacer. No existen diferencias en la presencia de síntomas neurológicos o signos sugerentes de abstinencia neonatal.

Se alimentaron a pecho materno más de 6 meses 8 niños (72,72 %).

Se observaron alteraciones del sueño en 4 niños (36,36 %).

Cinco niños eran usuarios del sistema mutual (45,45 %).

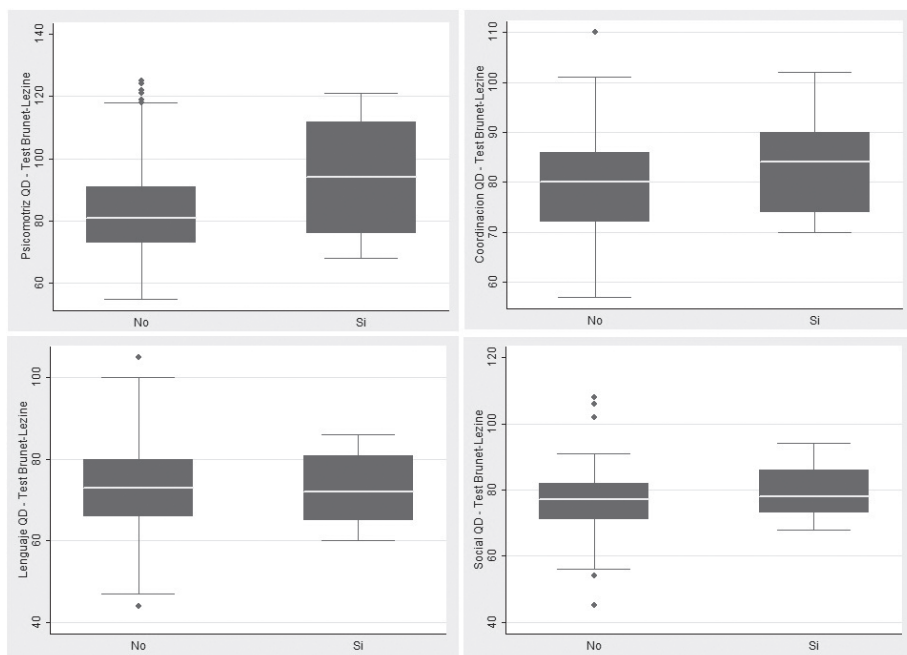
<b>Meconio</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>	<b>Total</b>
Cocaína + en meconio	3	18	21
Cocaína - en meconio	5	201	206
Total	8	219	227
<b>Sensibilidad</b>	<b>14,30 %</b>	<b>IC95 %: (3,05-36,3)</b>	
Especificidad	97,60 %	IC95 %: (94,4-99,2)	
Valor predictivo +	37,50 %	IC95 %: (8,52-75,5)	
Valor predictivo -	91,80 %	IC95 %: (87,3-95,1)	

**Tabla 7.** Sensibilidad de autodeclaración de consumo de cocaína en el embarazo, en relación al estudio de meconio. N=227

Al considerar los resultados de desarrollo a los 18 meses, en comparación con la presencia de cocaína/pasta base de cocaína en meconio del total de 240 madres e hijos que se incluyeron en el estudio, se siguió una cohorte de 130, de las cuales 11 tenían cocaína/pasta base de cocaína positivos (8,46 %).

<b>Área analizada</b>	<b>Población total N=130 Media (DE)</b>	<b>Cocaína + en meconio N=11</b>	<b>Cocaína - en meconio N=119</b>	<b>P</b>
Coficiente global	76,58 (8,32)	79,81 (5,43)	76,28 (8,50)	NS
Coficiente psicomotriz	85,06 (16,47)	93,81 (18,28)	84,26 (16,13)	NS
Coficiente coordinación	79,95 (9,79)	83,90 (9,36)	79,58 (9,78)	NS
Coficiente lenguaje	73,58 (10,92)	72,54 (9,49)	73,68 (11,07)	NS
Coficiente social	75,93 (9,60)	79,09 (8,05)	75,63 (9,71)	NS

**Tabla 8.** Relación entre el coeficiente de desarrollo a los 18 meses medido por test de Brunet-Lezine y cocaína positiva en meconio. N=130



**Figura 7.** Relación entre el coeficiente de desarrollo en área psicomotriz, coordinación, lenguaje y social a los 18 meses y el consumo de cocaína/pasta base de cocaína medido en meconio. N=130

A partir de 2002, el consumo cada vez más frecuente de «nueva» sustancia que se instaló en las poblaciones de bajos recursos, llevó a que los profesionales que atienden a mujeres embarazadas en el sector público y sus hijos se enfrentaran a muchas dudas e interrogantes y asumieran algunas conductas y preconceptos derivados del consumo de pasta base de cocaína como una sustancia emergente en la sociedad.

Hasta ese momento las publicaciones científicas se referían al consumo de clorhidrato de cocaína, ¿pero existía diferencia entre los efectos de pasta base de cocaína y las publicaciones que analizaban exclusivamente el consumo de cocaína?

En esos momentos se identificó a la población con consumo elevado y que asociaba múltiples factores de riesgo, como un bajo nivel socioeducativo, problemas nutricionales, consumo asociado de otras sustancias, enfermedades de transmisión sexual, patología psiquiátrica en la mujer, embarazos que no eran planificados y que no contaban con control obstétrico.

Las publicaciones de grupos de investigación regionales describían a esta población de alto riesgo con importantes alteraciones de conducta y



de funcionamiento cognitivo, que no solo eran explicadas por la utilización de una sustancia, sino que dependían del contexto desfavorable en el cual estaban insertadas las personas. La interrogante que algunos profesionales se formulaban era si existía un grupo de usuarios del sistema de salud que no estaba siendo identificado por el sistema sanitario y que podría tener menos factores de riesgo, lo que determinaba una evolución más favorable. La atención de los niños por el Programa Serenar del Ministerio de Salud Pública, de seguimiento de recién nacidos de riesgo psiconeurosensorial, permitió observar la evolución del desarrollo de niños que no podían ser cuidados por su familia de origen y eran adoptados luego de estar expuestos en el embarazo a pasta base de cocaína, con una franca mejoría de su desarrollo al modificar los factores ambientales desfavorables.

Estos elementos fueron el preámbulo que llevó a este grupo de investigación a diseñar un proyecto con una metodología adecuada para comprender, interpretar y responder a la nueva realidad que interpelaba al profesional de salud en su práctica diaria.

La identificación de las mujeres que consumen pasta base de cocaína en el embarazo puede realizarse a través del autorreporte materno o utilizando material biológico. La cocaína es una droga ilícita y su consumo determina consecuencias sobre la mujer y, en ocasiones, la intervención de la justicia para decidir sobre la tenencia de su hijo, lo que explica que exista un elevado porcentaje de mujeres que nieguen el consumo.

Para evitar este problema pueden utilizarse materiales biológicos. En la orina de la madre se utilizan técnicas de inmunocromatografía que detectan benzoilecgonina con una elevada sensibilidad para el consumo de clorhidrato de cocaína. Son positivas hasta transcurridas 72 horas del consumo, pero presentan algunas dificultades al ser utilizadas para pasta base de cocaína. La biodisponibilidad de las cocaínas fumadas es de un 10-20% al ser comparada con otras vías de consumo. Alcanzan una concentración menor a nivel plasmático, con una metabolización posterior más baja y un descenso de la cantidad que es excretada en la orina; por esta causa los ensayos inmunocromatográficos son menos confiables para las cocaínas fumables (Moreira y otros, 2009).

El metabolismo de la sustancia puede ser modificado durante el embarazo debido a los importantes cambios fisiológicos que se observan en esta etapa. No se conoce cabalmente el metabolismo fetal de la pasta base de cocaína, el porcentaje de droga con pasaje transplacentario, ni cómo influye el bajo flujo plasmático en los primeros días de vida postnatal, por lo cual es discutible la fiabilidad al utilizar la orina fetal como marcador de consumo

materno. Como en el caso de orina materna, solo identifica el consumo elevado y reciente. La ventaja de la orina fetal es la confiabilidad del origen de la muestra, que en el caso de la madre puede cambiar la muestra y alterar el resultado.

Otro marcador biológico que puede utilizarse es el meconio del recién nacido, para identificar el consumo de cocaína en la segunda mitad del embarazo. El meconio es una sustancia de color verde negruzca, espesa, pegajosa, constituida por secreciones intestinales, bilirrubina, células epiteliales y pelo del feto. Comienza a acumularse desde las 16 a 18 semanas de gestación. Es el resultado de las primeras deposiciones del recién nacido. No puede identificar el consumo durante el primer trimestre ni catalogar el tipo de consumo. Cuando el resultado del estudio del meconio es positivo, informa que hubo consumo en la segunda mitad del embarazo, pero no puede determinar los hábitos de consumo, específicamente: la cantidad, la frecuencia y el tipo de sustancia que se consume. No puede diferenciar si es clorhidrato de cocaína, pasta base de cocaína u otras formas de presentación del alcaloide cocaína.

Al analizar las 227 muestras de meconio de niños atendidos en la maternidad del Hospital de la Mujer del Centro Hospitalario Pereira Rossell, la prevalencia de consumo de pasta base de cocaína y cocaína fue de 9,25 % para un límite de corte de 5 ng/g de meconio, lo que corrobora que existió un incremento del consumo de dichas sustancias en los últimos cinco años, en comparación con los resultados reportados en la misma población el año 2005, que informaron un 2,5 % de muestras positivas (Umpiérrez y otros, 2010). Estos resultados son coincidentes con los reportados por la Junta Nacional de Drogas en la población de menor nivel socioeconómico de Montevideo y área metropolitana (Junta Nacional de Drogas, 2006).

Investigaciones internacionales informan, al estudiar muestras de meconio en España, una prevalencia de 5,60 % utilizando un límite de corte de 4 ng/g. En Estados Unidos, la prevalencia en 4 centros urbanos varió entre el 5 y el 10 % (García-Serra y otros, 2012; Lester y otros, 2001).

Al grupo de investigación le interesaba conocer la confiabilidad de la autodeclaración materna. La autodeclaración, cuando se comparó con los resultados de las muestras de meconio, fue de 14,3 %. La autodeclaración tiene una elevada especificidad, pero su baja sensibilidad de tan solo el 14,3 % no permite identificar en forma oportuna a una población con alto riesgo e intervenir para prevenir futuras complicaciones.

Estos resultados son similares a los encontrados en otras investigaciones que informan un alto porcentaje de negación durante el embarazo por las

consecuencias negativas que puede determinar la actitud del equipo de salud en relación a esta conducta (Eyler y otros, 2005; Bessa y otros, 2010).

El autorreporte materno podría identificar a 1 de cada 4 a 6 fetos expuestos en nuestra población. En estudios realizados en España se encontró que el 1,9 % de las embarazadas declaró que consumió cocaína durante la gestación, pero cuando se analizó el meconio se determinó una prevalencia de 5,60 %. Si se hubiera utilizado únicamente autodeclaración en esa población solo 1 de cada 3 fetos expuestos a la sustancia serían identificados (García-Serra y otros, 2012).

Habitualmente, en la población y en la prensa las personas que consumen pasta base de cocaína son identificadas como jóvenes de sexo masculino, que viven en la vía pública, asociados a actividades delictivas, con ruptura de sus vínculos familiares.

En referencia al consumo de pasta base cocaína y, más específicamente, de embarazadas un importante porcentaje de la población no se corresponde con los hallazgos del grupo de investigación.

No existieron diferencias estadísticamente significativas en la población de mujeres consumidoras de pasta base en relación al nivel educativo, al estado civil, el número de controles obstétricos durante el embarazo, ni en la asociación con el consumo de alcohol. Es importante destacar que la población asistida por el sistema público de salud tiene las características de: ser pobres, con bajos recursos, con educación primaria o menos de 9 años de estudio y solteras. Las conductas adictivas frecuentemente se relacionan con la presencia de disfunción familiar o dificultades en la comunicación intrafamiliar. En el estudio se utilizó el test de Apgar Familiar como una forma de evaluar el desempeño de las relaciones familiares.

Valorada la función familiar se detectó que el doble de consumidoras presenta disfunción familiar severa (15 %) con respecto a disfunción leve a moderada (8,37 %). Los marcadores que se expresan alterados con mayor frecuencia son los relacionados con comunicación intrafamiliar (15,55 vs. 7,77 %).

Estos hallazgos coinciden con los que reportan otros investigadores que describieron que el consumo de drogas no se asocia con características sociodemográficas particulares y no se correlaciona con los estereotipos descriptos. En el caso de España, por ejemplo, reportan que ni la raza ni la clase social se relacionó con el consumo y la tendencia fue a mayor consumo de sustancias de uso abusivo en mujeres de mayor edad, profesionales o con mayor nivel educativo y mayor número de embarazos (Friguls y otros, 2012).

Se debe ser cauto con estos hallazgos, pero se puede afirmar que existe al menos otro perfil de embarazadas con exposición a pasta base de cocaína que no es el identificado por la población ni los medios de comunicación y que presenta algunos factores de protección asociados. Habitualmente, se refiere al policonsumo de sustancias en la población. En este estudio se identificó mayor porcentaje de mujeres con consumo de tabaco y marihuana. Cuando los estudios solo se basan en la declaración de la usuaria, una gran variedad refiere a la existencia de policonsumo, pero cuando los estudios utilizan el meconio para identificar a la población consumidora no se demuestra que exista policonsumo si nos referimos al consumo concomitante de 2 o más sustancias, con menos del 2 % de las mujeres son esa característica (García-Algar y otros, 2009).

Esto demuestra que los resultados que se realizaron con anterioridad en Uruguay por autodeclaración que asociaban un 98 % de policonsumo no reflejan la realidad de todo el grupo de embarazadas con exposición a cocaína y pasta base de cocaína (Boidi y otros, 2007).

Las mujeres que consumen pasta base de cocaína están expuestas habitualmente a conductas sexuales de riesgo. En la población que se estudió en esta investigación las infecciones vaginales y la sífilis fueron mucho más frecuentes. La mayor prevalencia de infecciones de transmisión sexual en las usuarias de sustancias psicoactivas se reporta en forma consistente en varios estudios (Cain y otros, 2013).

Siempre se asocia el consumo de pasta base de cocaína a las embarazadas del subsector público de salud. A los 18 meses de edad de los niños la mitad estaban atendidos en el sector privado de asistencia médica. Estos son parte de los cambios determinados por el Fondo Nacional de Salud, que implican un trasiego de niños que nacen en un hospital público, pero luego se hacen usuarios del sector privado y, como se observó en este estudio, los problemas de salud identificados exclusivamente con la población hospitalaria actualmente ocurren en otros subsectores del sistema de salud, en los cuales deben generarse estrategias de abordaje adecuadas.

En los casos en que se identifica que se consumen derivados de cocaína debe suspenderse la lactancia, por los riesgos de pasaje de la sustancia por la leche materna. La mayoría de las consumidoras no fueron identificadas, según quedó demostrado, por lo cual 3 de cada 4 madres seguían amamantando a sus hijos a los 6 meses de edad a pesar de la advertencia respecto a que podrían existir efectos negativos por el pasaje de la sustancia por la leche. Otros autores reportaron que las consumidoras de cocaína siguen

amamantando en un elevado porcentaje y que no es detectado el consumo por el equipo de salud (Cressman y otros, 2012).

En el caso de exposición a sustancias psicoactivas durante la gestación son frecuentes las alteraciones del sueño en los niños. En el estudio, 1 de cada 3 niños presentó alteraciones del sueño según lo que informaron las madres.

No se encontraron diferencias significativas en la evaluación del desarrollo a los 18 meses, entre niños expuestos y no expuestos. Sobre este punto, si bien los trabajos iniciales realizados en países desarrollados, con exposición a cocaína prenatal, evidenciaron diferencias en el desarrollo neuropsicológico, los últimos resultados corrigiendo las variables de confusión ambientales que asocian estos niños, no evidencian diferencias importantes en el desarrollo cognitivo, siendo las diferencias más sutiles y relacionadas con la regulación de la atención, alerta y reactividad a condiciones estresantes (Moraes y otros, 2010; Singer y otros, 2004; Behnke, Smith, 2013).

Estas alteraciones están vinculadas al entorno donde crecen estos niños y al efecto directo de la sustancia en la etapa fetal. Los mecanismos compensatorios pueden mejorar los efectos negativos, en tanto que el entorno puede exacerbar o minimizar las secuelas de las agresiones cerebrales tempranas.

De todas formas, debe destacarse la importancia de la detección y del seguimiento longitudinal a largo plazo, dado que se trata de una población de alto riesgo, en la cual las alteraciones neurocomportamentales y su repercusión socioacadémica puede expresarse en las etapas escolar y adolescente.

La investigación no evidenció asociación entre consumo de pasta base de cocaína o cocaína y depresión materna (Salisbury y otros, 2007).

En un trabajo reciente de seguimiento longitudinal de fetos expuestos a cocaína considerando otros factores asociados de riesgo (policonsumo, psicopatología materna, bajo nivel socioeconómico y falta de apoyo social) así como de protección, Badda y sus colaboradores encuentran que los resultados van a depender de la interacción del contexto ambiental de esta población y de la exposición a la sustancia en la etapa fetal (Badda y otros, 2012).

En suma, la evidencia actual reafirma que las variables ambientales son claves en la expresión o atenuación de los efectos prenatales de cocaína, existiendo deficiencias en aspectos atencionales y comportamentales.

El consumo asociado de alcohol y pasta base de cocaína aumenta el riesgo de alteración del desarrollo a los 18 meses, con una diferencia en la puntuación del test de Brunet-Lezine con un OR de 1.46 (IC95 %: 0.07-30.16), lo cual ha sido reportado por los efectos derivados del metabolito cocaetileno.

Este hecho expresa cómo la sumatoria de factores ambientales puede afectar el potencial desarrollo cognitivo.

Las investigaciones internacionales se realizaron en expuestos a cocaína y no se puede establecer claramente si existen diferencias en los resultados con el grupo expuesto a pasta base de cocaína. Los trabajos descriptivos nacionales y de la región, si bien mostraron mayores alteraciones en el desarrollo temprano, se componían de una población que asociaba múltiples factores de riesgo y describía un grupo de pacientes «iceberg», más identificada por el equipo de salud, asociada con el policonsumo, la psicopatología materna y la exclusión social (Boidi y otros, 2007; Mena y otros, 2000).

Es importante destacar que no se observaron diferencias en el grupo de neonatos expuestos a pasta base de cocaína con relación a alteraciones en el examen neurológico y síndromes de abstinencia. Reportes nacionales en poblaciones expuestas a múltiples sustancias identificaron alteraciones neonatales, probablemente debidas al efecto de otras sustancias no identificadas o a características del cuidador del recién nacido (Boidi y otros, 2007). Será de enorme valor el seguimiento neuropsicológico a largo plazo de la cohorte, para identificar alteraciones no evidentes en la primera infancia, especialmente en una población compuesta por un grupo de madres sin el estigma social de los primeros reportes y que presentan los múltiples factores de protección ya mencionados.

## Referencias bibliográficas

BADDA, H.; BANN, C.; WHITAKER, T.; BAUER, Ch.; SHANKARAN, S.; LAGASSE, L.; LESTER, B.; HAMMOND, J.; HIGGINS, R. (2012): «Protective Factors Can Mitigate Behavior Problems After Prenatal Cocaine and Other Drug Exposures», *Pediatrics*, 130 (6): 1479-1488.

BEHNKE, M.; SMITH, V. (2013): «Prenatal substance Abuse: Short and Long Term Effects on the Exposed Fetus», *Pediatrics*, 13 (3): 1009-1024.

BESSA, M. A.; MITSUHIRO, S. S.; CHALEM, E.; BARROS, M. M.; GUINSBURG, R.; LARANJEIRA, R. (2010): «Underreporting of use of cocaine and marijuana during the third trimester of gestation among pregnant adolescents», *Addict Behav.*, 35: 266-9.

BOIDI, M; NÚÑEZ, A; GONZÁLEZ, G; SCAVONE, C. (2007): «Comportamiento neurológico en neonatos hijos de madres adictas a pasta base y otras drogas», *Congreso Uruguayo de Neurología*, Montevideo.

CAIN, M. A.; BORNICK, P.; WHITEMAN, V. (2013): *The Maternal, Fetal, and Neonatal Effects of Cocaine Exposure in Pregnancy*, *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 56 (1): 124-132.

CRESSMAN, A.; KOREN, G.; PUPCO, A.; KIM, E.; ITO, S.; BOZZO, P. (2012): *Maternal cocaine use during breastfeeding*, *Canadian Family Physician*, 58: 1218-1219.

EYLER, F. D.; BEHNKE, M.; WOBIE, K.; GARVAN, C. W.; TEBBETT, I. (2005): «Relative ability of biologic specimens and interviews to detect prenatal cocaine use», *Neurotoxicol Teratol*, 27: 677-87.

FRIGULS, B.; JOYA, X.; GARCÍA, J.; GÓMEZ-CULEBRAS, M.; PICHINI, S.; MARTÍNEZ, S. et ál. (2012): «Assessment of exposure to drugs of abuse during pregnancy by hair analysis in a mediterranean island», *Addiction*, 107 (8): 1471-1479.

GARCÍA-ALGAR, O.; VALL COMBELLES, O.; PUIG SOLA, C.; MUR SIERRA, A.; SCARAVELLI, G.; PACIFICI, R.; et ál. (2009): «Exposición prenatal a drogas de abuso utilizando el análisis del meconio en una población de bajo nivel socioeconómico en Barcelona», *An. Pediatr. (Barc)*, 70: 151-158.

GARCÍA-SERRA, J.; RAMIS, J.; SIMÓ, S.; JOYA, X.; PICHINI, S.; VALL, O. et ál. (2012): «Matrices biológicas alternativas para detectar la exposición prenatal a drogas de abuso en el tercer trimestre de la gestación», *An. Pediatr. (Barc)*, 77 (5): 323-328.

JUNTA NACIONAL DE DROGAS (2006): «Información cualitativa», *Pasta base de cocaína. Prácticas y gestión de riesgos en adolescentes uruguayos* [en línea], Montevideo, 38-83. Disponible en: <<http://www.infodrogas.gub.uy>> (consulta: 22 enero. 2012).

LESTER, B. M.; ELSOHLY, M.; WRIGHT, L. L.; SMERIGLIO, V. L.; VERTER, J.; BAUER, C. R. et ál. (2001): «The Maternal Lifestyle Study: drug use by meconium toxicology and maternal self-report», *Pediatrics*, 107: 309-17.

MAGRI, R.; MÍGUEZ, H.; PARODI, V. et ál. (2007): «Consumo de alcohol y otras drogas en embarazadas», *Arch. Pediatr. Urug.*, 78(2): 122-132

MENA, M.; NAVARRETE, P.; CORVALÁN, S.; BEDREGAL, P. (2000): «Drogadicción embriofetal por abuso de pasta base de cocaína durante el embarazo», *Rev. Méd. Chile*, 128 (10).

MORAES, M.; SCORZA, C.; ABIN, J.; PASCALE, A.; GONZÁLEZ, G.; UMPIÉRREZ, E. (2010): «Consumo de pasta base de cocaína en Uruguay en el embarazo, su incidencia, características y repercusiones», *Arch. Pediatr. Urug.*, 81(2): 100-104.

MOREIRA, V.; BELLOCQ, B.; VEGA DE DEL CAMPO, M.; UMPIÉRREZ, E. (2009): «Falsos negativos de cocaína por inmunocromatografía lateral detectados por GC/MS», *VI Congreso Uruguayo de Toxicología Clínica*, Montevideo.

SALISBURY, A.; LESTER, B.; SEIFER, R.; LAGASSE, L.; BAUER, C.; SHANKARAN, S.; BADA, H.; WRIGHT, L.; LIU, J.; POOLE, K. (2007): *Prenatal cocaine use and maternal depression: effects on infant neurobehavior*, *Bro Neurotoxicol Teratol*, 29 (3): 331-340.

SINGER, L. T.; MINNES, S.; SHORT, E. y colab. (2004): *Cognitive outcomes of preschool children with prenatal cocaine exposure* *JAMA*, 291 (20): 2448-2456.

UMPIÉRREZ, E. (2006): *Pasta base de cocaína. Componentes básicos presentes en la pasta base de cocaína que se incauta en Uruguay*, Junta Nacional de Drogas, Montevideo, 5-6.

UMPIÉRREZ, E.; BOINBASSER, L.; MOREIRA, V. (2010): «Composición cualitativa de sustancias presentes en fase de vapor después de fumar pasta base», *Acta Toxicol. Argent.*, (18) supl.: 30-31.



## Capítulo 6. La depresión posparto persistente afecta el desarrollo del lenguaje y de las competencias sociales del niño

La depresión en las mujeres puede presentarse en diferentes momentos: durante el embarazo, por primera vez luego del nacimiento de su hijo o ser portadoras de depresión crónica mantenida antes, durante y posteriormente a la gestación.

Cuando los síntomas se observan luego del parto, pueden distinguirse tres formas de presentación de alteraciones del humor denominadas como posparto blue, depresión post parto y psicosis puerperal. El posparto blue comienza en las horas siguientes al nacimiento hasta los 10 días de vida de su hijo. Sus elementos característicos son labilidad emocional, llanto, ansiedad, inquietud, confusión y presencia de otros síntomas depresivos. Está presente en el 20 al 80 % de las púerperas. En un 20 % de los casos los síntomas depresivos persisten después de las 4 semanas del parto desarrollando depresión post parto. La depresión post parto es un episodio depresivo no psicótico que se presenta luego del parto y se caracteriza por pérdida de interés por las actividades habituales, alteración del apetito, cambios en las características del sueño, pérdida de energía, falta de concentración, disminución de peso, agitación, ansiedad e ideas suicidas. Estas mujeres a diferencia del post parto blue presentan un elevado riesgo de presentar síndromes depresivos a lo largo de su vida (Tronick, Reck, 2009).

La depresión posparto es la alteración del humor más frecuente en la mujer. Uno de los problemas es que generalmente no es reconocido por quien lo padece ni por el equipo de salud que le trata por lo cual es común que no reciba tratamiento con la repercusión negativa sobre el vínculo de la madre

con su hijo y el posterior desarrollo del niño (Parsons y otros, 2012; Patel y otros, 2012).

La prevalencia que se identificó es de 15 a 20 % según la mayoría de los estudios, existiendo una disminución paulatina luego del sexto mes del nacimiento del niño (Gavin y otros, 2005; Wisner y otros, 2006).

Los estudios que realizan seguimiento longitudinal no muestran uniformidad en los resultados pero la mayoría de los estudios sugieren un impacto negativo sobre el desarrollo infantil, con relación a la severidad de la enfermedad, el tiempo de evolución que presenta y la ausencia de tratamiento realizado. Los efectos sobre el desarrollo son más consistentes en los estudios que incluyen poblaciones con bajo nivel socioeconómico y cultural (McLearn y otros, 2006; Murray y otros, 2009).

Los efectos de la depresión post parto sobre el desarrollo infantil se observan con mayor intensidad en las áreas sociales y del lenguaje (Keim y otros, 2011; Hay y otros, 2001).

Algunas publicaciones sugieren que existe una eventual reversibilidad de los efectos sobre el desarrollo si se logra corregir los factores ambientales que actúan negativamente pero este hecho debe ser aclarado realizando futuros estudios con un adecuado diseño y que tengan un seguimiento a largo plazo (Parsons y otros, 2012; Stein y otros, 2008; Piteo y otros, 2012).

El desarrollo infantil está influenciado por múltiples y complejas variables que explican las controversias que existen en este tema. La mayoría de las investigaciones realizadas coinciden que la depresión postnatal mantenida luego de los 6 meses en poblaciones que se encuentran en contextos socioeconómicos desfavorables contribuyen a las dificultades cognitivas y emocionales del niño (Kingston y otros, 2012).

<b>Nivel de depresión según escala de Beck</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Total %</b>
Normal (0-13 puntos)	74	57,81	57,81
Leve (14-19 puntos)	27	21,09	78,91
Moderado (20-28 puntos)	24	18,75	97,66
Severo (29-63 puntos)	3	2,34	100
Total	128	100	100

**Tabla 9.** Distribución del nivel de depresión de la población

Nivel de depresión según escala de Beck	Frecuencia	Porcentaje	Total %
Normal (0-13 puntos)	85	66,41	66,41
Leve (14-19 puntos)	23	17,97	84,38
Moderado (20-28 puntos)	19	14,84	99,22
Severo (29-63 puntos)	1	0,78	100
Total	128	100	100

**Tabla 10.** Distribución del nivel de ansiedad de la población según Escala de Beck-II (Beck, Weissman, Lester y Trexler, 1974)

Área analizada	Población total N=128 Media (DE)	Beck igual o mayor de 20 puntos N=27 Media (DE)	Beck menor de 20 puntos N=101 Media (DE)	P
Coficiente global	76.53 (8.37)	73.55 (7.82)	77.33 (8.37)	0.01
Coficiente psicomotriz	85.24 (16.53)	84.33 (15.75)	85.48 (16.80)	NS
Coficiente coordinación	79.89 (9.84)	78.59 (10.58)	80.24 (9.66)	NS
Coficiente lenguaje	73.45 (10.95)	68.66 (10.26)	74.73 (10.82)	0.005
Coficiente social	75.89 (9.64)	72.81 (10.52)	76.71 (9.28)	0.03

**Tabla 11.** Relación entre depresión moderada-severa con desarrollo a los 18 meses

Área analizada	Población total N=128 Media (DE)	Beck igual o mayor de 20 puntos N=20 Media (DE)	Beck menor de 20 puntos N=108 Media (DE)	P
Coficiente global	76.53 (8.37)	74.60 (7.29)	76.89 (8.54)	NS
Coficiente psicomotriz	85.24 (16.53)	84.33 (15.75)	85.48 (16.80)	NS
Coficiente coordinación	79.89 (9.84)	77.85 (10.00)	80.27 (9.81)	NS
Coficiente lenguaje	73.45 (10.95)	71.60 (7.52)	73.79 (11.47)	NS
Coficiente social	75.89 (9.64)	76.85 (6.24)	75.71 (10.16)	NS

**Tabla 12.** Relación entre síntomas de ansiedad a los 6 meses del parto con desarrollo de los niños a los 18 meses

	<b>Odds Ratio Coeficiente global de desarrollo</b>	<b>Desvío Estándar</b>	<b>IC:95 %</b>	<b>P</b>
FAEE > 0.1 nmol/g	0.99	0.00	0.99-100	0.50
Depresión	2.90	1.43	1.07-7.85	0.03
Cocaína + en meconio	-0.31	0.24	0.07-1.41	0.13
Tabaco en embarazo	1.27	0.51	0.57-2.82	0.55
Cafeína >300 mg/día	1.16	0.46	0.53-2.54	0.38
Disfunción familiar	0.62	0.42	0.16-2.35	0.48
Nivel educativo madres	1.00	0.34	0.94-1.07	0.84
Ingreso familiar	0.90	0.63	0.22-3.56	0.88

**Tabla 13.** Análisis bivariado de los factores asociados con desarrollo a los 18 meses. Autor, año

En las investigaciones realizadas en el Centro Hospitalario Pereira Rossell de la ciudad de Montevideo-Uruguay, la incidencia de depresión posparto fue de 21,09%. Al analizar la intensidad de los síntomas, se encontró que la severidad fue moderada en 18,75% y severa en 2,34%. Otros grupos de investigación reportaron resultados similares, en especial si se considera que la medición se realizó a los 6 meses posteriores al parto, momento en el cual el porcentaje de madres con síntomas depresivos desciende significativamente. Al comparar los efectos de la depresión posparto entre el sexo masculino y el sexo femenino, son más significativos en el sexo masculino; múltiples investigaciones reportan mayor vulnerabilidad en varones (Tronick y Reck, 2009; Hay y otros, 2001; Murray y otros, 2010).

Como existen diferencias en los estudios sobre los efectos de la depresión posparto sobre el desarrollo infantil, el equipo de investigación se propuso mitigar los sesgos que se refieren a los diferentes factores de riesgo y protectores. El estudio se propuso investigar los efectos sobre la población más vulnerable estudiando una población uniforme con bajos recursos económicos y educativos. Mitigados estos sesgos, los resultados mostraron una asociación estadísticamente significativa entre depresión posparto a los 6 meses y menores coeficientes de desarrollo en áreas sociales y del lenguaje a los 18 meses de vida de los niños, sin comprometer áreas motoras y de coordinación.

Los resultados obtenidos coinciden con los de otros estudios en poblaciones con características similares y confirman que la depresión posparto que persiste después de los 6 meses en una población que tiene un bajo nivel socioeconómico y cultural es un importante factor de riesgo, que afecta de forma negativa el desarrollo infantil, particularmente en las áreas sociales y en el lenguaje (Parsons y otros, 2012; Murray y otros, 2009; Kingston y otros, 2012; Patel y otros, 2003; Hadley y otros, 2008).

Estos resultados exigen una planificación adecuada en el área de atención primaria de la salud, para poder atenuar el daño sobre el desarrollo infantil, en especial en los casos de hogares que son monoparentales, donde el efecto nocivo no puede ser compensado por otros factores protectores. En esta investigación no se reconocieron los síntomas depresivos durante los controles obstétricos, los controles del niño o cuando las pacientes consultaron con médicos de familia. Debido a esta realidad, surge la necesidad de implementar una herramienta de fácil utilización, como la escala de Beck o la escala de Edimburgo, que puede ser realizada en pocos minutos y permite identificar a esta población de riesgo. Con la planificación de estas acciones se logrará diagnosticar y tratar la depresión posparto y evitar las repercusiones negativas en la madre que lo padece y en el futuro desarrollo del niño (Stowe y otros, 2005; Mc Donald y otros, 2012).

En este estudio se midieron los síntomas de depresión a los 6 meses, pero cuando son medidos antes de los 6 meses los resultados no son significativos (Piteo y otros, 2012; Conroy y otros, 2012).

No está totalmente aclarado si existe un compromiso sobre el desarrollo que se mantenga a largo plazo, ni si es posible lograr su reversibilidad completa. Las diferentes investigaciones realizadas sugieren que los factores socioeconómicos actúan atenuando o profundizando las alteraciones en el desarrollo del lenguaje y en las competencias sociales del niño (Stein y otros, 2008).

Los resultados obtenidos por este grupo de investigación demostraron que cuando se asocia el consumo de bebidas alcohólicas con la depresión posparto, aumentan los efectos negativos en el desarrollo del lenguaje y en las habilidades sociales. Estos hallazgos son coincidentes con los obtenidos por la mayoría de los investigadores (Leis y otros, 2012; Davies y otros, 2011).

El gran problema sanitario identificado como un importante factor de riesgo que afecta a los niños que nacen en los hogares más desfavorecidos comprometiendo su aprendizaje y su inclusión social, obliga al diseño de políticas de salud que logren prevenir esos efectos negativos que repercuten en el desarrollo infantil.

## Referencias bibliográficas

CONROY, S.; PARIANTE, C.; DAVIES, H.; FARRELLY, S.; SCHACHT, R.; MORAN, P. (2012): «Maternal Psychopathology and Infant Development at 18 Months: The Impact of Maternal Personality Disorder and Depression», *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 51 (1): 51-61.

DAVIES, L.; DUNN, M.; CHERSICH, M.; URBAN, M.; CHETTY, C.; OLIVIER, L.; VILJOEN, D. (2011): «Developmental delay of infants and young children with and without fetal alcohol spectrum disorder in the Northern Cape Province, South Africa», *Afr. J. Psychiatry*, 14 (4): 298-305.

GALLER, J. R.; HARRISON, R. H.; RAMSEY, F. et ál. (2000): «Maternal depressive symptoms affect infant cognitive development in Barbados», *J. Child. Psychol. Psychiatry*, 41: 747-57.

GAVIN, N.I.; GAYNES, B. N.; LOHR, K. N.; MELTZER-BRODY, S.; GARTLEHNER, G.; SWINSON, T. (2005): «Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence», *Obstetrics and Gynecology*, 106 (5):1071-83.

HADLEY, C.; TEGEGN, A.; TESSEMA, F. et ál. (2008): «Parental symptoms of common mental disorders and children's social, motor, and language development in sub-Saharan Africa», *Ann. Hum. Biol.*, 35: 259-75.

HAY, D. F.; PAWLBY, S.; SHARP, D.; ASTEN, P.; MILLS, A.; KUMAR, R. (2001): «Intellectual problems shown by 11-year-old children whose mothers had postnatal depression», *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 42: 871-889.

KEIM, S.; DANIELS, J.; DOLE, N.; HERRING, A.; SIEGA-RIZ, A.; SCHEIDT, P. A. (2011): «Prospective study of maternal anxiety, perceived stress, and depressive symptoms in relation to infant cognitive development», *Early Hum. Dev.*, 87 (5): 373-380.

KINGSTON, D.; TOUGH, S.; WHITFIELD, H. (2012): «Prenatal and Postpartum Maternal Psychological Distress and Infant Development: A Systematic Review», *Child Psychiatry Hum. Dev.*, 43 (5): 683-714.

LEIS, J.; HERON, J.; STUART, E.; MENDELSON, T. (2012): «Associations between depressive and anxious symptoms and prenatal alcohol use», *Matern Child Health J.*, 16 (6): 1304-11.

MC DONALD, S.; MURO, J.; FORBES, K.; KINGSTON, D.; DEHLER, H.; VEKVED, M.; TOUGH, S. (2012): «Development of a prenatal psychosocial screening tool for postpartum depression and anxiety», *Perinat. Epidemiol. Paediatr.*, 26 (4): 316-27.

MCLEARN, K. T.; MINKOVITZ, C. S.; STROBINO, D. M. et ál. (2006): «The timing of maternal depressive symptoms and mothers' parenting practices with young children: implications for pediatric practice», *Pediatrics*, 118:e174-e182.

MURRAY, L.; HALLIGAN, S. L.; COOPER, P. J. (2009): «Effects of postnatal depression on mother-infant interactions, and child development». In WACHS, T.; BREMNER, G. (eds): *Handbook of Infant Development*, Wiley-Blackwell, Oxford, UK.

MURRAY, L.; ARTECHE, A.; FEARON, P.; HALLIGAN, S.; CROUDACE, T.; COOPER, P. (2010): «The effects of maternal postnatal depression and child sex on academic performance at age 16 years: a developmental approach», *J. Child Psychol. Psychiatry*, 51: 1150-1159.

PARSONS, C.; YOUNG, K.; ROCHAT, T.; KRINGELBACH, M.; STEIN, A. (2012): *Postnatal depression and its effects on child development: a review of evidence from low- and middle-income countries*, *Br Med Bull*, 101:57-79.

PATEL, V.; DESOUZA, N.; RODRÍGUEZ, M. (2003): *Postnatal depression and infant growth and development in low income countries: a cohort study from Goa, India*, *Arch. Dis. Child*, 88:34-7.

PATEL, M.; BAILEY, R.; JABEEN, S.; ALI, S.; BARKER, N.; OSIEZAGHA, K. (2012): *Postpartum Depression: A Review*. *Journal of Health Care for the Poor and Underserved*, 23: 534-542.

PITEO, A.; YELLAND, L.; MAKRIDES, M. (2012): «Does maternal depression predict developmental outcome in 18month old infants?», *Early Hum. Dev.*, 88 (8): 651-655.

SOHR-PRESTON, S. L., SCARAMELLA, L. V. (2006): «Implications of Timing of Maternal Depressive Symptoms for Early Cognitive and Language Development», *Clinical Child and Family Psychology Review*, 9 (1): 65-83.

STEIN, L.; MALMBERG, K.; SYLVA, J.; BARNES, P.; Leach, S.; FCCC team (2008): «The influence of maternal depression, caregiving, and socioeconomic status in the post-natal year on children's language development», *Child: care, health and development*, 34 (5): 603-612.

STOWE, Z. N.; HOSTETTER, A. L.; NEWPORT, D. J. (2005): «The onset of postpartum depression: implications for clinical screening in obstetrical and primary care», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 192 (2): 522-6.

TRONICK, E.; RECK, C. (2009): «Infants of Depressed Mothers», *Harv Rev. Psychiatry*, 7:147-156.

VEGSA-LOPEZ, O.; BLANCO, C.; KEYES, K. et ál. (2008): *Psychiatric disorders in pregnant and postpartum women in the United States*, *Arch. Gen. Psychiatry*, 65:805-15.

WISNER, K. L.; CHAMBERS, C.; SIT, Y. (2006): *Postpartum depression: a major public health problem*, *JAMA* 2006; 296:2616-8.





## Capítulo 7. Neurobiología de la acción de drogas psicoestimulantes

**Cecilia Scorza, Juan Andrés Abin Carriquiry,  
José Pedro Prieto, Martín Galvalisi**

La dependencia o adicción a drogas de abuso es una enfermedad del sistema nervioso central caracterizada por el consumo crónico y la búsqueda compulsiva de la droga, la pérdida del autocontrol y la aparición de un estado emocional negativo (disforia, ansiedad, irritabilidad), cuando es impedido el acceso a la droga (DSM-IV, 1994; Koob, Volkow, 2010). La vulnerabilidad a la recaída puede persistir durante años de abstinencia, lo que implica que, a largo plazo, la adicción cause cambios perdurables en la función cerebral, como resultado del consumo crónico de la droga.

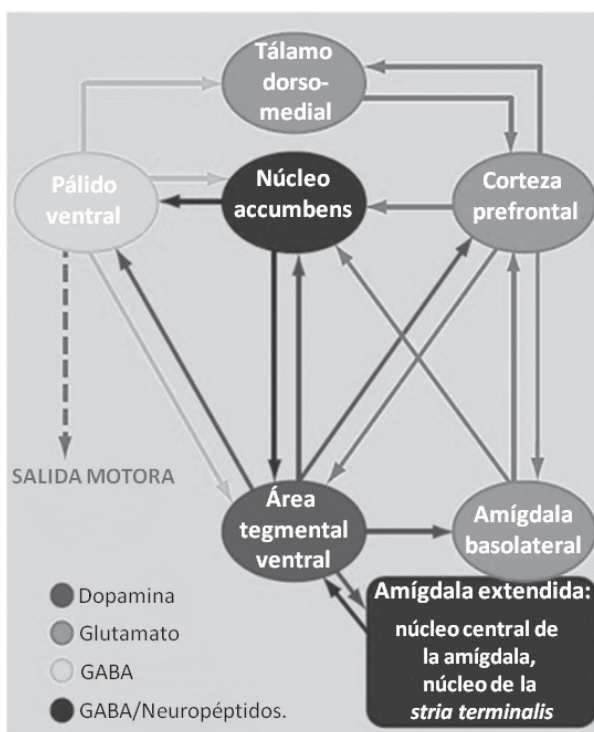
Es importante mencionar que no todos los individuos que se exponen al consumo de drogas de abuso desarrollan dependencia a la sustancia. Por lo tanto, la exposición a las drogas es una condición necesaria, pero no suficiente para desarrollar dependencia. Contribuyen al desarrollo de dependencia a la sustancia factores genéticos, ambientales y alteraciones en el sistema nervioso central durante el desarrollo juegan un rol fundamental en la vulnerabilidad a la adicción (Volkow y otros, 2011).

Entre las drogas psicoestimulantes, la cocaína es una de las sustancias de abuso ilegales más ampliamente consumidas. Su uso más extendido es en su forma de clorhidrato. Sin embargo, en las últimas décadas, en los países de Latinoamérica aparece una nueva forma de cocaína de bajo costo denominada *pasta base de cocaína*, clasificada como una cocaína fumable.

En Uruguay, el consumo de pasta base de cocaína se vio rápidamente extendido a principios del siglo, asociado a la crisis económica del año 2002, y desde entonces constituye un serio problema social.

### 7.1. Bases neuroquímicas y neuroanatómicas de la dependencia a drogas de abuso: circuito motivacional o de recompensa

El sistema de motivación o recompensa del sistema nervioso central es un blanco crucial de los efectos reforzadores de las drogas de abuso (Kalivas, Volkow, 2005). En condiciones fisiológicas, este sistema es un mecanismo de control que determina tanto el umbral como la intensidad de la respuesta conductual frente a un estímulo determinado (Pierce, Kalivas, 1997). Es así que numerosas evidencias vinculan este circuito con el inicio y el mantenimiento de respuestas conductuales vinculadas con los reforzadores naturales (por ejemplo, comida, sexo), así como también a los efectos psicoactivos de drogas de abuso (Koob, Bloom, 1988; Hooks, Kalivas, 1995).



**Figura 8.** Circuito motivacional o de recompensa

*Nota: En el esquema se muestra la relación funcional entre las regiones que conforman el llamado circuito motivacional o de recompensa. En rojo se muestran las proyecciones glutamatérgicas, en verde las vías dopaminérgicas, en marrón la vía GABAérgica exclusivamente, en azul las proyecciones GABA y neuropeptídicas entre las distintas regiones. Modificado de Kalivas y Volkow, 2005.*

Este circuito incluye una red de regiones interconectadas a través de sus proyecciones, diseñada para optimizar la respuesta conductual frente a la recompensa y a asociaciones aprendidas. Una de las principales regiones involucrada en la propiedad reforzadora de drogas de abuso es el *área tegmental ventral*, definida como núcleo A10 por Dahlström y Fuxe (Dahlström y Fuxe, 1964), área que contiene entre un 60 y 65 % de neuronas dopaminérgicas, es decir, que sintetizan dopamina como neurotransmisor. Los cuerpos de las neuronas dopaminérgicas, que se originan en el área tegmental ventral, proyectan hacia el núcleo *Accumbens* y conforman el sistema dopaminérgico mesolímbico. A su vez, se han descrito también proyecciones dopaminérgicas a la corteza prefrontal describiendo el circuito mesocortico-límbico involucrado en el control de la emoción y el comportamiento, en la recompensa y la cognición. Estudios clínicos y preclínicos establecen que la dopamina es un neurotransmisor clave en mediar los efectos de las propiedades reforzadoras de diferentes drogas de abuso, entre las que se encuentra la cocaína como droga prototípica (Carr, Sesack, 2000; Broderick y otros, 2004).

Sin embargo, no solo la dopamina participa como neurotransmisor principal en la neurobiología de la adicción a drogas de abuso. El núcleo *Accumbens* recibe información excitatoria, a través del neurotransmisor glutamato, que proviene de la corteza prefrontal lateral y medial y de regiones pertenecientes al sistema límbico, tales como la corteza entorrinal y el subículo ventral del hipocampo y amígdala basolateral. Las neuronas corticales promueven conductas con un fin dirigido, mientras que el subículo ventral del hipocampo provee información espacial y contextual. Asimismo, la amígdala basolateral envía información sobre asociaciones condicionadas e información afectiva. Por otra parte, el núcleo *Accumbens* proyecta —mediante el GABA (ácido- $\gamma$ -aminobutírico) como principal neurotransmisor— hacia el pálido ventral, región que se interconecta con divisiones del tálamo, constituyendo la salida motora de este circuito.

Por lo tanto, el núcleo *Accumbens* es una región donde se integran las motivaciones que derivan de regiones límbicas con el circuito de control motor, para regular las conductas dirigidas hacia una salida motivacional (Koob, Volkow, 2010; Volkow y otros, 2011; Sesack, Grace, 2010). Por otra parte, la amígdala extendida (sistema que integra a su vez varios núcleos) es una región que aporta información sobre factores de estrés, ambientales e interoceptivos y que proyecta, a través del GABA, hacia el área tegmental ventral.

A su vez, no se puede dejar de mencionar que en el sistema nervioso central, además del área tegmental ventral existe otro grupo neuronal dopaminérgico asociado a la neurobiología de la adicción: la *sustancia nigra compacta*, definida como grupo A9 por Dahlström y Fuxe (Pierce, 2005; Kalivas, 1997). Dichas neuronas proyectan principalmente al cuerpo estriado dorsal y describen el sistema dopaminérgico meso o nigroestriatal. Si bien a este sistema se lo vincula estrechamente con el control del movimiento y las patologías asociadas (por ejemplo, la enfermedad de Parkinson), varias evidencias muestran que dicho circuito también participa en la acción estimulante y en los comportamientos estereotipados inducidos por drogas psicoestimulantes. De hecho, la contribución del sistema dopaminérgico en el núcleo *Accumbens* y en el cuerpo estriado dorsal ha sido estudiada ampliamente, en particular en la acción de drogas como la cocaína. La administración sistémica de cocaína aumenta la liberación de dopamina en ambas regiones y refleja la activación del sistema dopaminérgico mesolímbico y mesoestriatal, acción que se ha correlacionado con el efecto estimulante y reforzador de esta droga (Creese, Iversen, 1974; Antoniou y otros, 1998).

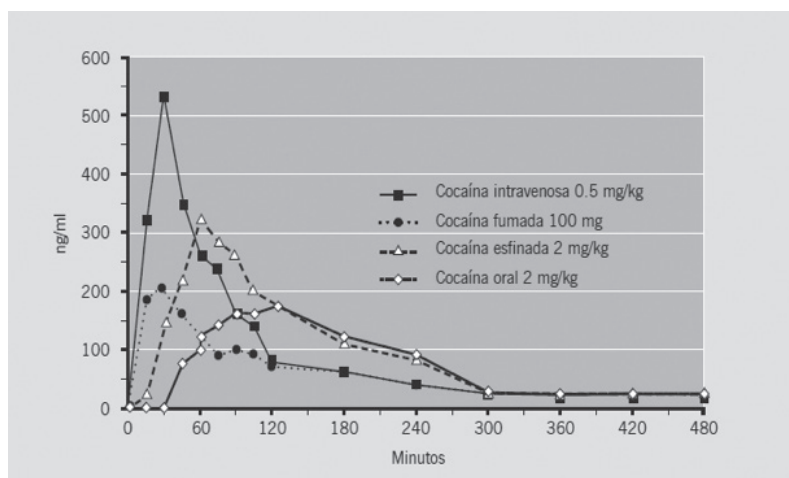
## **7.2. Importancia de la vía de administración y la composición en el poder adictivo de la cocaína y sus derivados**

El consumo de drogas psicoactivas a través de su inhalación o fumado se ha vuelto cada vez más popular entre los consumidores de drogas recreativas. La inhalación de sustancias en su forma gaseosa es una vía de administración extremadamente potente, que se caracteriza por la absorción rápida y efectiva de la droga desde la mucosa nasal y los extensos capilares alveolares pulmonares, al flujo sanguíneo. La inhalación resulta en un inmediato aumento de los niveles de droga en sangre arterial, accediendo directamente al cerebro, al tiempo que se evita el primer pasaje hepático y la consecuente metabolización de la droga.

Evidencias clínicas y preclínicas sugieren que cuanto mayor es la velocidad con la cual una droga accede al sistema nervioso central, mayor es el riesgo de abuso de dicha sustancia y su poder adictivo; sin embargo, no están del todo claras las razones de este fenómeno (Volkow y otros, 2011; Samaha, Robinson, 2005). De hecho, es posible que otras drogas psicoestimulantes consumidas por vía oral (por ejemplo, cafeína), que no son consideradas de abuso, debido a las características de la vía inhalatoria, podrían resultar altamente adictivas.

Es importante mencionar que no todas las drogas pueden ser eficientemente volatilizadas y, por lo tanto, consumidas por vía inhalatoria. Ello depende de múltiples factores físicos y químicos, tales como su estabilidad a altas temperaturas, su presión de vapor, el tamaño de partícula, la presencia de adulterantes o contaminantes, entre otros. De hecho, una misma sustancia puede resultar volátil o no, según se encuentre como sal (clorhidrato o sulfato) o base libre. Sin embargo, existe una gran variedad de drogas cuyo consumo por vía inhalatoria ha sido descrito: nicotina, cocaína, heroína, metanfetamina, marihuana, *Salvia divinourm*, dimetiltriptamina y fenciclidina, entre otras.

En particular, la cocaína presenta patrones farmacocinéticos diferentes según la vía de administración utilizada (oral, esnifada, fumada o intravenosa), lo que repercute de manera notable en los efectos conductuales que produce.



**Figura 9.** Farmacocinética de la cocaína según las diferentes vías de administración

*Nota: El gráfico representa las variaciones temporales en los niveles plasmáticos de cocaína en humanos, administrada a dosis equimolares y a través de diferentes vías. Modificado de Jones 1997).*

La administración de cocaína fumada o inyectada por vía intravenosa produce un rápido aumento de los niveles plasmáticos, llegando a un máximo en el entorno de los 30 minutos, en tanto que a través de las vías de administración nasal u oral, el máximo se alcanza recién a los 60 y 120 minutos, respectivamente (Jones, 1997; Lizasoain y otros, 2002).

Estudios recientes han demostrado que las distintas vías administración de cocaína producen un efecto reforzador subjetivo diferente, medido en niveles equivalentes del bloqueo del transportador de dopamina. En estos

estudios, Volkow y colaboradores han demostrado que cuando la cocaína entra al sistema de forma rápida, fumada o intravenosa, produce efectos subjetivos más fuertes (conocidos como *high*), respecto a cuando entra al sistema en forma más lenta (esnifada) (Volkow y otros, 2000). Estas evidencias sugieren que la velocidad con que la droga accede al cerebro es un factor muy importante para generar sus efectos reforzadores (Volkow y otros, 2011; Volkow y otros, 2000).

### **7.3. Importancia de los adulterantes: acciones aditivas o sinérgicas entre estimulantes**

Existen varias evidencias forenses que muestran que la mayoría de las drogas ilícitas se venden en forma adulterada (Gostic y otros, 2009; Cole y otros, 2011). Los adulterantes son sustancias agregadas con el fin de aumentar el volumen de la droga, imitar o potenciar su acción. Existen adulterantes inactivos y activos.

Los *adulterantes inactivos* son utilizados con el fin de aumentar el volumen de la droga. En general no poseen un gran impacto sobre la salud del consumidor, siempre que estén agregados en bajas proporciones. Los más utilizados son: lactosa, manitol, talco y polvo de ladrillo. Estas sustancias son baratas, fácilmente accesibles y generalmente legales.

Los *adulterantes activos* pueden aumentar o imitar la acción del ingrediente principal de la droga. Ejemplos de adulterantes activos más comunes son: cafeína, que tiene propiedades estimulantes similares aunque menos potentes que la cocaína y anfetamina (Antoniou y otros, 1998); paracetamol, que posee propiedades analgésicas al igual que la heroína; lidocaína y anfetamina, que potencian el efecto de la cocaína (Evrard y otros, 2010; Goldstein y otros, 2009). Otros adulterantes pueden facilitar la administración de la droga, especialmente aquellos que pueden hacer que la volatilización de la droga sea más eficiente. Por ejemplo, se ha observado que tanto la cafeína como la procaína disminuyen la temperatura de volatilización de heroína, facilitando su vaporización (Huizer, 1987).

De manera interesante, en la literatura científica preclínica se conocen acciones aditivas y sinérgicas entre cocaína y cafeína. En particular, algunos estudios han reportado dicha interacción utilizando diversos modelos preclínicos conductuales. La cafeína administrada en forma aguda puede aumentar la locomoción de animales, inducida por bajas dosis repetidas de anfetamina, o potenciar las estereotipias, inducida por cocaína y anfetamina (Poleszak, Malec, 2000; Cauli, Morelli, 2005). A pesar de ser una droga con

un bajo potencial adictivo, algunos estudios han demostrado la contribución de cafeína al efecto reforzador de cocaína (Schenk y otros, 1994). La administración concomitante de dosis bajas de cocaína y cafeína indujo un efecto aditivo de sus efectos en los modelos animales (Bedingfield y otros, 1998), modelo conductual que evalúa el poder reforzador de las drogas. Estas evidencias demuestran que la presencia de cafeína potencia el efecto reforzador de la cocaína.

Resulta muy destacable el hecho de que la cafeína sea una sustancia que puede ser volatilizada (Gostic y otros, 2009; Huizer, 1987). Esta característica sugiere que en el consumo de pasta base de cocaína, la presencia de cafeína podría colaborar en la alta dependencia inducida por la droga. Sin embargo, es necesario confirmar dicha hipótesis en aquellas muestras que se encuentran adulteradas con cafeína.

#### **7.4. Aportes desde los estudios preclínicos en el efecto de la pasta base de cocaína a nivel del sistema nervioso central y los factores que inciden en el poder adictivo de la droga**

Los estudios sobre la composición química de muestras de pasta base de cocaína del Uruguay se desarrollaron en colaboración con Eleuterio Umpiérrez, del Polo Tecnológico de Pando, Facultad de Química-Universidad de la República, y permitieron la identificación y cuantificación de algunas de las sustancias presentes en una serie de muestras de pasta base de cocaína, proporcionadas por el Instituto Técnico Forense, con autorización de la Junta Nacional de Drogas y la Comisión de Lucha Contra las Toxicomanías.

El análisis químico reveló que las muestras de pasta base de cocaína poseían un contenido variable en cocaína base, que osciló entre 17 y 70 %. Además, fueron encontrados otros componentes como ecgonina, cis y trans-cinamoil cocaína (metabolitos de la cocaína), pero, a diferencia del alcaloide cocaína, estos compuestos se encontraron en un porcentaje mucho menor: entre 1-4 % (Moraes y otros, 2010). La cafeína fue identificada como el principal adulterante y apareció en la mayoría de las muestras incautadas en altos porcentajes: 14-19 %. Cabe mencionar que no es sorprendente que cafeína esté presente en las muestras de pasta base de cocaína, ya que, como se mencionó anteriormente, es uno de los adulterantes más comunes en drogas de abuso ilegales (Evrard y otros, 2010; Cole y otros, 2011). Su presencia, en detrimento de otros adulterantes activos comúnmente encontrados en muestras de cocaína (clorhidrato), tales como anfetamina, lidocaína o xilasina,

radica en que estos últimos no pueden ser volatilizados al fumar la pasta base de cocaína (Gostic y otros, 2009).

El conocimiento de la composición química de las muestras de pasta base de cocaína fue muy importante, ya que permitió realizar la caracterización farmacológica del efecto estimulante inducido por pasta base de cocaína, en comparación con el inducido por cocaína (clorhidrato). Se utilizó la misma vía de administración para la inyección de ambas drogas, con el fin de evaluar la variable «contenido químico» en el efecto comportamental de la pasta base de cocaína.

Los resultados mostraron que, a dosis equivalentes, el efecto estimulante inducido por una muestra incautada de pasta base de cocaína y cocaína fue muy similar, lo que sugiere que la cocaína presente en la muestra de pasta base de cocaína era la responsable del efecto estimulante observado, mientras que los otros componentes no participaron en el efecto. Estos datos fueron incluidos en uno de los primeros trabajos científicos publicados sobre pasta base de cocaína en el Uruguay en la *Revista de Psiquiatría del Uruguay* (Meikle y otros, 2009), constituyendo una referencia muy importante en la temática.

Posteriormente, un minucioso estudio de diferentes muestras incautadas de pasta base de cocaína, de composición variable y administradas a diferentes dosis, condujo a resultados reveladores. Se observó que algunas muestras de pasta base de cocaína, a determinadas dosis, generaban un efecto estimulante mayor al inducido por cocaína a dosis equivalentes. Este fenómeno solo se evidenció en aquellas muestras adulteradas con cafeína. Este estudio permitió demostrar que la cafeína presente en la pasta base de cocaína generaba un efecto aditivo con la cocaína, explicando la potenciación del efecto estimulante de la pasta base de cocaína. A través de este resultado fue posible demostrar la relevancia de la adulteración de la pasta base de cocaína con cafeína, concepto que fue incluido en la primera publicación internacional sobre el tema de pasta base de cocaína (López Hill y otros, 2011).

Por otro lado, se evaluó una característica clave en la adicción a drogas de abuso, que es la intensificación de la búsqueda de la droga luego de la exposición repetida a ella. Esa intensificación es duradera y persiste en el tiempo, aun luego de años de abstinencia, llevando muchas veces a una alta tasa de reincidencia. Un modelo animal, que representa o refleja lo que sucede como consecuencia de estos cambios, es el aumento a largo plazo de la actividad locomotora en respuesta a drogas de abuso luego de su exposición repetida y de un período de abstinencia. Esta potenciación se denomina *sensibilización comportamental* y se piensa que refleja los cambios



neuroadaptativos en circuitos neuronales que determinan el valor incentivo o reforzador de las drogas adictivas.

En los experimentos se observó que los animales inyectados durante cinco días con pasta base de cocaína desarrollan y expresan el fenómeno de la sensibilización comportamental, de forma similar a los animales tratados con cocaína. Sin embargo, se observó que a determinadas dosis de pasta base de cocaína, la cafeína era capaz de potenciar el efecto de cocaína y desencadenar en solo tres días la expresión de la sensibilización comportamental. Este hallazgo sugiere que la presencia de cafeína en pasta base de cocaína podría acelerar los cambios neurales (plásticos) que subyacen al fenómeno de la sensibilización comportamental y, por lo tanto, parecería estar colaborando con el poder adictivo de la pasta base de cocaína (Scorza y otros, 2012).

Con respecto a los cambios en la neuroquímica del cerebro, se pudo demostrar que la administración sistémica aguda de muestras de pasta base de cocaína a dosis equivalentes de cocaína aumenta los niveles de dopamina en el núcleo *Accumbens*. Esta alteración neuroquímica es característica de un bloqueante del transportador dopaminérgico como la cocaína.

Como conclusión final se puede decir que los efectos neurobiológicos de drogas psicoestimulantes no dependen exclusivamente del compuesto activo principal. Otros factores, como la vía de administración y las interacciones con otros componentes de la muestra, como los adulterantes, son claves para entender las consecuencias de acciones farmacológicas.

## Referencias bibliográficas

ANTONIOU, K.; KAFETZOPOULOSA, E.; PAPADOPOULOU-DAIFOTIB, Z.; HYPHANTISA, T.; MARSELOSA, M. (1998.): «D-amphetamine, cocaine and caffeine: a comparative study of acute effects on locomotor activity and behavioural patterns in rats», *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 23: 189-196.

BEDINGFIELD, J. B.; KING, D. A.; HOLLOWAY, F. A. (1998): «Cocaine and Caffeine: Conditioned Place Preference, Locomotor activity and additivity», *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 61 (3): 291-296.

BRODERICK, P.; HOPEA, O.; OKONJIA, C.; RAHNIA, D.; ZHOUA, Y. (2004): «Clozapine and cocaine effects on dopamine and serotonin release in nucleus accumbens during psychostimulant behavior and withdrawal», *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 28: 157-171.

CARR, D. B.; SESACK, S. R. (2000): «Projections from the rat prefrontal cortex to the ventral tegmental area: target specificity in the synaptic associations with mesoaccumbens and mesocortical neurons», *Journal of Neuroscience*, 20: 3864-3873.

CAULI, O.; MORELLI, M. (2005): «Caffeine and the dopaminergic system», *Behavioural Pharmacology*, 16 (2): 63-77.

COLE, S. O. (1978): «Brain mechanisms of amphetamine-induced anorexia, locomotion, and stereotypy: a review», *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 2: 89-100.

COLE, C.; JONES, L.; MCVEIGH, J.; KICMAN, A.; SYEDC, Q.; BELLISA, M. (2011): «Adulterants in illicit drugs: a review of empirical evidence», *Drug Test and Analysis*, 3: 89-96.

CREESE, I.; IVERSEN, S. D. (1974): «The role of forebrain dopamine systems in amphetamine induced stereotyped behavior in the rat», *Psychopharmacologia*, 39 (4): 345-57.

DAHLSTRÖM, A.; FUXE, K. (1964): «Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons», *Acta physiologica Scandinavica*, Supplementum, 62: 1-55.

DSM-IV (1994): «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders», *Substance-related disorders*.

DI CHIARA, G.; IMPERATO, A. (1987): «Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats (amphetamine/cocaine/ethanol/nicotine/opiates)», *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 85: 5274-8.

ELSOHLY, M.A.; BRENNEISEN, R.; JONES, A. B. (1991): «Coca Paste: Chemical Analysis and Smoking Experiments», *Journal of Forensic Sciences*, 36: 93-103.

EVRRARD, I.; LEGLEYEB, S.; CADET-TAÏROUA, A. (2010): «Composition, purity and perceived quality of street cocaine in France», *International Journal of Drug Policy*, 21: 399-406.

GOLDSTEIN, RA, DESLAURIERS, C, BURDA, A M. (2009): «Cocaine: History, Social Implications, and Toxicity-A Review», *Disease-a-month: DM*, 55: 6-38.

GOSTIC, T.; KLEMENC, S.; STEFANE, B. (2009): «A study of the thermal decomposition of adulterated cocaine samples under optimized aerobic pyrolytic conditions» *Forensic Science International*, 187: 19-28.

HUIZER, H. (1987): «Analytical studies on illicit heroin. Efficacy of volatilization during heroin smoking», *Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition*, 9: 203-211.

HOOKS, M. S.; KALIVAS, P. W. (1995): «The role of mesoaccumbens-pallidal circuitry in novelty-induced behavioral activation», *Neuroscience*, 64 (3): 587-597.

JONES, R. T. (1997): «Pharmacokinetics of cocaine: considerations when accessing cocaine use by urinalysis», *NIDA Research Monography*, 175: 221-34.

KALIVAS, P.; DUFFY, P. (1990): *Effect of Acute and Daily Cocaine Treatment on Extracellular Dopamine in the Nucleus Accumbens*, *SYNAPSE*, 5: 48-58.

KALIVAS, P. W.; VOLKOW, N. D. (2005): «The Neural Basis of Addiction: A Pathology of Motivation and Choice», *The American journal of psychiatry*, 162: 1403-1413.

KELLY, P. H.; IVERSEN, S. D. (1976): «Selective 6OHDA-induced destruction of mesolimbic dopamine neurons: abolition of psychostimulant-induced locomotor activity in rats», *European Journal of Pharmacology*, 40 (1): 45-56.

KOOB, G. F.; BLOOM, F. E. (1988): «Cellular and molecular mechanisms of drug dependence», *Science*, 242: 715-723.

KOOB, G. F.; LE MOAL, M. (1997): «Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation», *Science*, 278 (5335): 52-58.

KOOB, G. F.; VOLKOW, N. D. (2010): «Neurocircuitry of Addiction», *Neuropsychopharmacology Reviews*, 35: 217-238.

KUCZENSKI, R.; SEGAL, D. S.; AIZENSTEIN, M. L. (1991): «Amphetamine, Cocaine, and Fencamfamine: relationship between locomotor and stereotypy response profiles and caudate and accumbens dopamine dynamics», *The Journal of Neuroscience*, 11(9): 2703-2712.

LE MOAL, M.; SIMON, H. (1991): «Mesocorticolimbic dopaminergic network: functional and regulatory roles», *Physiological reviews*, 71 (1): 155-234. *Life Science*, 67 (12): 1507-15.

LIZASOAIN, I.; MORO, M. A.; LORENZO, P. (2002): «Cocaína: aspectos farmacológicos», *Adicciones*, 14 (1): 57-64.

LÓPEZ HILL, X.; PRIETO, J. P.; MEIKLE, M. N.; URBANAVICIUS, J.; UMPIÉRREZ, E.; ABIN-CARRIQUIRY, J. A.; PRUNELL, G.; SCORZA, M. C. (2011): «Coca-paste seized samples characterization: chemical analysis, stimulating effect in rats and relevance of caffeine as a major adulterant», *Behav. Brain Res.*, 221 (1): 134-41.

MEIKLE, M. N.; URBANAVICIUS, J.; PRUNELL, G.; UMPIÉRREZ, E.; ABÍN-CARRIQUIRY, A.; SCORZA, M. C. (2009): «Primer estudio pre-clínico de la acción de la pasta base de cocaína en el sistema nervioso central», *Revista de Psiquiatría del Uruguay*, 73 (1): 25-36.

MORAES, M.; SCORZA, C.; ABIN-CARRIQUIRY, J. A.; PASCALE, A.; GONZÁLEZ, G.; UMPIÉRREZ, E. (2010): «Consumo de pasta base de cocaína en Uruguay en el

embarazo, su incidencia, características y repercusiones», *Archivos de Pediatría del Uruguay*, 81 (2): 100-104.

PIERCE, R. C.; KALIVAS, P. W. (1997): «A circuitry model of the expression of behavioral sensitization to amphetamine-like psychostimulants», *Brain Research Reviews*, 25: 192-216.

POLESZAK, E.; MALEC, D. (2000): «Influence of adenosine receptor agonists and antagonists on amphetamine-induced stereotypy in rats», *Polish journal of pharmacology*, 52: 423-429.

SAMAHA, A. N.; ROBINSON, T. E. (2005): «Why does the rapid delivery of drugs to the brain promote addiction?», *Trends in Pharmacological Sciences*, 26 (2): 82-87.

SESACK, S, GRACE, A. 2010. Cortico-basal ganglia reward network: microcircuitry. *Neuropsychopharmacology reviews*, 35: 27-472010;

SCHENK, S.; VALADEZ, A.; HORGER, B. A.; SNOW, S.; WELLMAN, P. J. (1994): «Interactions between caffeine and cocaine in tests of self-administration», *Behavioural Pharmacology*, 5 (2): 153-158.

SCORZA, C.; PRIETO, J. P.; MEIKLE, M. N.; LÓPEZ-HILL, X.; GALVALISI, M.; URBANAVICIUS, J.; ABIN-CARRIQUIRY, A. (2009): *Behavioral sensitization elicited by Coca-paste, a drug widely used in Latin America, and the influence of caffeine as its main adulterant*, resumen enviado a Neuroscience Meeting of Society for Neuroscience.

SIMONSEN, K. W.; KAA, E.; NIELSEN, E.; ROLLMANN, D. (2003): *Narcotics at street level in Denmark. A prospective investigation from 1995 to 2000*, *Forensic Science International*, 131: 162-70.

VOLKOW, N. D.; WANG, G. J.; FISCHMAN, M. W.; FOLTIN, R.; FOWLER, J. S.; FRANCESCHI, D.; FRANCESCHI, M.; LOGAN, J.; GATLEY, S. J.; WONG, C.; DING, Y. S.; HITZEMANN, R.; PAPPAS, N. (2000): «Effects of route of administration on cocaine induced dopamine transporter blockade in the human brain», *Life Science*, 67 (12): 1507-15.

VOLKOW, N. D.; WANG, G. J.; FOWLER, J. S.; TOMASI, D.; TELANG, F. (2011): «Addiction: Beyond dopamine reward circuitry», *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108 (37): 15037-42.

## Índice de figuras y tablas

<b>Figura 1.</b> Espectrometría de masas en meconio. ....	45
<b>Figura 2.</b> Incidencia de FAEE en meconio.....	46
<b>Figura 3.</b> Incidencia de FAEE en meconio. FAEE con mayor peso molecular .....	46
<b>Figura 4.</b> Incidencia de FAEE en meconio.....	47
<b>Figura 5.</b> Incidencia de FAEE en meconio.....	47
<b>Figura 6.</b> Relación de coeficiente de desarrollo global en áreas psicomotriz, coordinación, lenguaje y social a los 18 meses con presencia de FAEE en meconio de 0, de 0,1-1,99 nmol/g y mayor o igual a 2 nmol/g. N=125 .....	59
<b>Figura 7.</b> Relación entre el coeficiente de desarrollo en área psicomotriz, coordinación, lenguaje y social a los 18 meses y el consumo de cocaína/pasta base de cocaína medido en meconio. N=130 .....	72
<b>Figura 8.</b> Circuito motivacional o de recompensa .....	90
<b>Figura 9.</b> Farmacocinética de la cocaína según las diferentes vías de administración .....	93
<b>Tabla 1.</b> Datos de mérito de las curvas y de los límites de detección (LOD) para cada FAEE así como de sus respectivos límites de cuantificación (LOQ).....	43
<b>Tabla 2.</b> Consumo de alcohol por autodeclaración según tiempo de embarazo, N=240.....	54
<b>Tabla 3.</b> Prevalencia de consumo de alcohol en el embarazo identificada por determinación de FAEE en el meconio del recién nacido .....	55
<b>Tabla 4.</b> Interacción entre FAEE igual o mayor a 0,1 nmol/g en meconio y los síntomas de depresión post parto medido a los 6 meses sobre el desarrollo a los 18 meses .....	61
<b>Tabla 5.</b> Interacción entre FAEE igual o mayor a 0,1 nmol/g y de cocaína/PBC medidos en meconio de recién nacidos sobre el desarrollo a los 18 meses .....	61
<b>Tabla 6.</b> Características de la población con identificación de cocaína/ pasta base de cocaína en el meconio del recién nacido .....	69
<b>Tabla 7.</b> Sensibilidad de autodeclaración de consumo de cocaína en el embarazo, en relación al estudio de meconio. N=227 .....	71

<b>Tabla 8.</b> Relación entre el coeficiente de desarrollo a los 18 meses medido por test de Brunet-Lezine y cocaína positiva en meconio. N=130 .....	71
<b>Tabla 9.</b> Distribución del nivel de depresión de la población .....	82
<b>Tabla 10.</b> Distribución del nivel de ansiedad de la población según Escala de Beck-II (Beck, Weissman, Lester y Trexler, 1974).....	83
<b>Tabla 11.</b> Relación entre depresión moderada-severa con desarrollo a los 18 meses .....	83
<b>Tabla 12.</b> Relación entre síntomas de ansiedad a los 6 meses del parto con desarrollo de los niños a los 18 meses.....	83
<b>Tabla 13.</b> Análisis bivariado de los factores asociados con desarrollo a los 18 meses. Autor, año .....	84

## Sobre los autores

**Mario Moraes Castro:** Profesor Agregado de Neonatología, Hospital Pereira Rossell, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

**Gabriel González Rabelino:** Profesor Titular Neuropediatría, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

**Claudio Sosa Fuertes:** Profesor Agregado de Ginecología, PhD en Epidemiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

**Eleuterio Umpiérrez:** Profesor Adjunto de la Unidad de Medio Ambiente, Drogas y Doping, Instituto Polo Tecnológico de Pando, Facultad de Química, Universidad de la República.

Es imposible desconocer que el consumo de sustancias de uso recreativo, tanto legales como ilegales, es una realidad que se instaló en nuestra sociedad y, lejos de disminuir con las estrategias implementadas, en el mejor de los casos podría mantenerse estable.

Las mujeres, la gestación, el feto, el recién nacido y su posterior desarrollo a largo plazo no escapan a esta problemática.

Esta obra brinda información sobre el consumo de alcohol, cocaína y pasta base de cocaína en el embarazo y sus efectos sobre el desarrollo infantil. Uno de los puntos de interés importantes es el efecto de la depresión materna posparto sobre el desarrollo del hijo.

Esta es una primera aproximación a un problema que requiere de un mayor esfuerzo de investigación de calidad, por lo que quedarán múltiples facetas a ser exploradas.



**Espacio Interdisciplinario**  
Universidad de la República  
Uruguay