

PREGUNTAS Y RESPUESTAS EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Abuso de sustancias tóxicas durante el embarazo



Cristina Aguilera y Arguiñe Izarra

Fundació Institut Català de Farmacologia. Servei de Farmacologia Clínica. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

¿Cuáles son los efectos en la descendencia de las mujeres que consumen alcohol, tabaco, cannabis, cocaína u otras drogas durante el embarazo?

La drogadicción es uno de los problemas graves que afecta a nuestra sociedad. Además, el patrón de consumo se modifica a lo largo del tiempo. En los años ochenta y principios de los noventa, la droga más consumida era la heroína. En la actualidad su consumo ha disminuido pero han aparecido nuevas drogas, fundamentalmente las denominadas de síntesis. El tabaco y el alcohol siguen siendo las sustancias tóxicas más consumidas; el cannabis y sus derivados lo son de las drogas ilegales, y entre la población juvenil ha aumentado el consumo de cocaína¹.

Este problema tiene especiales connotaciones cuando el abuso se produce durante el embarazo, ya que el feto o el neonato pueden verse afectados. Los datos recogidos desde abril de 1976 hasta junio de 1996 por el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) indican que en España la proporción de madres consumidoras de drogas está aumentando, estas madres son más jóvenes que las no consumidoras y tienen casi el doble de riesgo de que su descendencia presente defectos congénitos (*odds ratio* [OR] = 1,84; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,15-2,96; $p = 0,007$)². Por otra parte, la evaluación del riesgo para cada sustancia en particular es difícil, dado que en muchas ocasiones se consume más de una droga y a menudo se asocian problemas sociosanitarios.

Alcohol

Su consumo durante el embarazo se ha relacionado claramente con diversas anomalías en la descendencia que pueden ser de grado leve a grave. Los casos graves con el fenotipo completo (síndrome alcohólico fetal) se manifiestan con retraso pondoestatural prenatal y/o posnatal, anomalías menores de la cara (fisura palpebral pequeña, labio superior delgado y filtro liso) y déficit del crecimiento o morfología cerebral anormales (anomalías estructurales del cerebro y/o perímetro craneal que pueden dar lugar a déficit neurocognitivo)³. Este síndrome se asocia al consumo regular y elevado de alcohol, y su incidencia mundial se ha estimado en 0,97 casos por 1.000 nacidos vivos en la población general y en un 4,3% en las consumidoras de cantidades importantes de alcohol (más de 2 bebidas al día o 5-6 por ocasión o diagnóstico clínico de abuso de alcohol)⁴.

El riesgo de la ingesta moderada u ocasional es más controvertido. Mientras que en un metaanálisis de 7 estudios epidemiológicos (24.007 embarazos expuestos y 106.803 con-

troles) no se observó aumento del riesgo de malformaciones fetales con un consumo moderado de alcohol (de 2 a 14 bebidas o de 28 a 196 g de alcohol a la semana)⁵, un estudio llevado a cabo en 4.705 casos y 4.329 controles publicado posteriormente mostró una relación directa entre la dosis de alcohol consumida durante el embarazo y el riesgo de defectos congénitos. Dosis bajas y esporádicas (1 o 2 bebidas, equivalentes a 10-20 g) incrementaron el riesgo de anomalías de los ojos en el límite de la significación estadística (OR = 1,62; IC del 95%, 0,97-2,62; $p = 0,051$), y fue significativa la asociación entre la ingesta de 16 a 48 g al día y las anomalías de la cara (OR = 1,55; IC del 95%, 1,7-2,06; $p < 0,001$) y de éstas y otras anomalías con la ingesta de cantidades superiores⁶.

Además, en un estudio de seguimiento de 501 parejas madre-hijo se evaluó el efecto de la exposición prenatal al alcohol en el comportamiento de los niños a la edad de 6-7 años. Se observó que la edad gestacional media y el peso al nacer disminuían a medida que incrementaba la exposición prenatal al alcohol ($p < 0,005$) y que la ingesta de tan sólo una bebida a la semana aumentaba de manera significativa la puntuación en una escala de agresividad con respecto al grupo no expuesto (9,0 y 6,9 puntos, respectivamente; $p = 0,003$)⁷.

Tabaco

Según datos recogidos por el ECEMC entre 1995 y 2002, en España la prevalencia de mujeres que fuman durante la gestación (30%) no ha disminuido y son las madres más jóvenes las que más fuman⁸.

El hábito tabáquico durante el embarazo se relaciona con retraso del crecimiento intrauterino, parto prematuro, bajo peso para la edad gestacional, perímetro craneal pequeño, baja puntuación en el test de Apgar, y muerte fetal y neonatal. En un estudio prospectivo realizado con los datos de todos los nacimientos (1.413.811) producidos en Suecia entre 1983 y 1996, el riesgo para alguno de estos acontecimientos fue de 1,39 (1,37-1,41) si la madre fumaba menos de 10 cigarrillos al día, y de 1,65 (1,62-1,68) si fumaba 10 o más. La magnitud de este riesgo no es despreciables; los autores estimaron que en una población en la que el 25% de las mujeres embarazadas fume, el 1% de sus hijos nacerá con alguno de estos problemas⁹.

A esto hay que añadir que aunque no se ha establecido un síndrome específico de malformaciones asociado a la exposición intraútero al tabaco, algunos datos sugieren que la incidencia de algunas malformaciones congénitas podría ser mayor. Se ha notificado una posible asociación entre el hábito de fumar durante el embarazo y la craneosinostosis¹⁰⁻¹². Los resultados de dos metaanálisis asocian el hábito tabáquico con defectos orofaciales^{13,14}. En el más reciente, se incluyeron datos de 24 estudios de casos y controles y de cohortes; el riesgo relativo (RR) para la asociación tabaquis-

Correspondencia: Dra. C. Aguilera.
Fundació Institut Català de Farmacologia.
Servei de Farmacologia Clínica. Hospital Vall d'Hebron.
Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.

Recibido el 29-6-2005; aceptado para su publicación el 7-7-2005.

mo materno y labio leporino, con o sin hendidura palatina, fue de 1,34 (IC del 95%, 1,25-1,44) y para la hendidura palatina sola de 1,22 (IC del 95%, 1,10-1,35)¹⁴. Aunque no en todos los estudios se ha hallado una asociación significativa entre el tabaquismo y el pie equinovaro, en algunos el incremento del riesgo se ha relacionado con el número de cigarrillos (OR = 3,9; IC del 95%, 1,6-9,15, para las fumadoras de más de 20 cigarrillos al día, y no significativo para las que fumaron menos)¹⁵. Otras malformaciones descritas en hijos de madres fumadoras son gastrosquisis, anomalías cardíacas y del tracto urinario, y también se ha sugerido un incremento del riesgo de leucemia, aunque este punto no se ha confirmado en distintos estudios. No obstante, los resultados de un estudio citogenético reciente indican que fumar 10 o más cigarrillos al día durante por lo menos 10 años y durante el embarazo se asocia a un aumento de la inestabilidad cromosómica en los amniocitos fetales, y que una de las regiones cromosómicas más afectada es la implicada en los cánceres hematológicos¹⁶.

Cannabis

El cannabis *sativa* posee diversos componentes, pero el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), el principal agente activo, cruza la placenta y puede afectar directamente al feto. Sin embargo, de momento no se ha establecido que sea teratogénico en humanos.

Se han notificado casos aislados de malformaciones en hijos de mujeres que consumían marihuana y se han publicado los resultados de un estudio preliminar con 110 casos y 220 controles que relacionan el uso de marihuana y otras drogas durante el embarazo con la gastrosquisis¹⁷. Este hábito también se ha asociado a retraso leve del crecimiento intrauterino, asociación que no pudo ser demostrada en un metaanálisis¹⁸. Tampoco son concluyentes los resultados de los estudios que analizan la posible influencia del cannabis en la duración del embarazo, la calidad y duración del parto, el crecimiento fetal y los trastornos neuroconductuales de los recién nacidos. En relación con estos trastornos, en el Ottawa Prenatal Prospective Study, se observó que la exposición intrauterina al uso regular de marihuana se asociaba en el período neonatal a un incremento del temblor, respuestas motoras exageradas, disminución de la respuesta visual, y en algunos casos con un síndrome de retirada leve. Entre los 6 meses y los 3 años no se observaron consecuencias adversas en el desarrollo neurológico ni en el comportamiento de los niños. A los 4 años presentaron una peor puntuación en las escalas sobre la capacidad verbal y de la memoria, y en la edad escolar fueron más hiperactivos. En la adolescencia mostraron mayor dificultad para resolver problemas o actividades que requieren integración visual o una atención sostenida^{19,20}.

Cocaína

Atraviesa la placenta y alcanza concentraciones elevadas en sangre y tejidos fetales, y puede ejercer su efecto vasoconstrictor en diferentes territorios vasculares. En una revisión sistemática se describe que el 7-17% de los niños expuestos intraútero a cocaína presentan anomalías congénitas, aunque se debe tener en cuenta que el 60-90% de las usuarias de cocaína consumían también alcohol²¹. Se han descrito malformaciones fetales que afectan a casi todos los sistemas, principalmente genitourinarias, cardíacas, de las extremidades y del sistema nervioso central²². De todas ellas, las urinarias son las que parecen tener datos algo más consistentes. En el Atlanta Birth Defects Case-Control Study,

el riesgo de anomalías urinarias entre los niños (276 casos) de madres que consumieron cocaína al principio del embarazo fue cinco veces superior (OR = 4,8; IC del 95%, 1,2-21,1) al de los no expuestos (2.837 controles)²³. En un metaanálisis en el que se evaluaron diversos efectos de la cocaína durante el embarazo también se observó este incremento del riesgo²⁴.

No obstante, ni en las revisiones sistemáticas, ni en los metaanálisis de los diferentes estudios epidemiológicos se ha podido confirmar, o se ha hecho de manera marginal, que la exposición prenatal a cocaína por sí sola incrementa el riesgo de malformaciones congénitas en general ni el de otros problemas relacionados con la exposición prenatal a cocaína, como bajo peso al nacer, retraso del crecimiento o del desarrollo psicomotor y muerte súbita infantil²⁵⁻²⁹. En uno de estos metaanálisis, la única relación significativa con la exposición prenatal a cocaína fue el desprendimiento de la placenta y la rotura prematura de membranas²⁷. Lo que sí sugieren la mayoría de estos estudios es que la drogadicción, independientemente de la droga, sí se relaciona con estos problemas. Además, en un estudio que evalúa el desarrollo neurológico en 658 niños de un mes de edad que antes de nacer habían estado expuestos a diversas sustancias, se pudo objetivar una disminución del estado de alerta, de la calidad de los movimientos y una mayor excitabilidad e hipertonia en los expuestos tanto a cocaína como a cannabis, opiáceos o alcohol³⁰.

Otras drogas

La información sobre los posibles efectos de las denominadas drogas de síntesis cuando se utilizan durante el embarazo es muy escasa. Como en la población general, el consumo durante el embarazo de la 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA o *éxtasis*) suele asociarse al de otros tóxicos³¹. En un estudio de seguimiento de mujeres embarazadas que consultaron por consumir drogas, se identificó a 74 que habían consumido sólo MDMA y 62 que además habían consumido otras drogas. Doce de los 78 nacidos vivos presentaron malformaciones (15,4%; IC del 95%, 8,2-25,4 en comparación con el 2-3% esperado). Predominaron las malformaciones cardíacas (2,6%; esperables 0,5-1%) y las musculoesqueléticas, sobre todo el pie equinovaro (3,8%; esperable 0,1%)³². La metanfetamina (*speed*) y las anfetaminas en general no se han relacionado con defectos congénitos, pero utilizadas como sustancias de abuso se han asociado a retraso del crecimiento intrauterino, parto prematuro y aumento de la morbilidad maternofetal y neonatal, como síndrome de abstinencia y hemorragias intraventriculares²², y en un estudio en 13 niños expuestos a metanfetamina durante el período prenatal se pudo objetivar una disminución del volumen subcortical asociado a déficit cognitivo en comparación con 15 controles no expuestos³³.

Conclusión

Es indudable que el consumo habitual de cantidades importantes de alcohol en las madres puede desencadenar problemas en la descendencia de diversa magnitud, que se correlaciona de manera directa con la cantidad ingerida. Los datos disponibles hasta ahora indican que no parece haber una cantidad segura y que, por lo tanto, la recomendación más idónea es evitar cualquier cantidad de alcohol durante el embarazo. El tabaquismo materno también se considera una causa importante de morbilidad neonatal, y aunque no se ha demostrado un patrón específico de malformaciones congénitas, no se puede descartar un pequeño incremento

del riesgo para algunas de ellas, como las craneofaciales. Además, se desconocen las consecuencias a largo plazo de la exposición intraútero al tabaco en el desarrollo de los niños. La evaluación del riesgo de drogas como el cannabis, la cocaína u otras es difícil, porque los resultados pueden estar sesgados por el consumo concomitante de otros tóxicos y/o la presencia de factores sociosanitarios desfavorables. No obstante, aunque tampoco se ha definido un patrón específico de anomalías congénitas para cada una de ellas, se considera que la drogadicción, en general, comporta un mayor riesgo de desenlace anómalo del embarazo, que incluye un incremento del riesgo de malformaciones congénitas y de la morbilidad neonatal, y hay dudas sobre las posibles repercusiones a largo plazo en la capacidad de aprendizaje y del comportamiento de los niños expuestos intraútero. Por lo tanto, todo embarazo en el que se detecte un hábito tóxico se ha de considerar de mayor riesgo, y se deberían tomar las medidas oportunas para conseguir que se abandone el hábito, idealmente, antes del inicio del embarazo, lo que implica la adopción de medidas profilácticas de información y concienciación de las mujeres en edad fértil.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Consumo de drogas en España. Disponible en <http://www.msc.es/pnd/presenta/html/consumo.htm>
- Martínez-Frías ML. Análisis del riesgo de defectos congénitos debidos a la ingesta de drogas durante el embarazo. *Med Clin (Barc)*. 1999;112:41-4.
- Hoyme HE, May Pa, Kalberg WO, Kodituwakku P, Gosage Ph, Trujillo PhM, et al. A practical clinical approach to diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders: clarification of the 1996 Institute of Medicine Criteria. *Pediatrics*. 2005;115:39-47.
- Abel EL. An update on incidence of FAS: FAS is not an equal opportunity birth defect. *Neurotoxicol Teratol*. 1995;17:437-43.
- Polygenis D, Wharton S, Malmberg C, Sherman N, Kennedy D, Koren G, et al. Moderate alcohol consumption during pregnancy and the incidence of fetal malformations: A meta-analysis. *Neurotoxicol Teratol*. 1998; 20:61-7.
- Martínez-Frías M, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Fría JL. Risk for congenital anomalies associated with different sporadic and daily doses of alcohol consumption during pregnancy: a case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004;70:194-200.
- Sood B, Delayne-Black V, Covington C, Nordstrom-Klee B, Ager J, Templin T, et al. Prenatal alcohol exposure and childhood behavior at age 6 to 7 years: I. Dose-response effect. *Pediatrics*. 2001;108:34-42.
- Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E y Grupo Priférico del ECEMC. Consumo de tabaco durante el embarazo en España: análisis por años, comunidades autónomas y características maternas. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:86-92.
- Källén K. The impact of maternal smoking during pregnancy on delivery outcome. *Eur J Public Health*. 2001;11:329-33.
- Alderman BW, Bradley CM, Greene C, Fernbach SK, Baron AE. Increased risk of craniosynostosis with maternal cigarette smoking during pregnancy. *Teratology*. 1994;50:13-8.
- Källén K. Maternal smoking and craniosynostosis. *Teratology*. 1999;60: 146-50.
- Honein MA, Rasmussen SA. Further evidence for an association between maternal smoking and craniosynostosis. *Teratology*. 2000;62:145-6.
- Wyszynski DF, Duffy DL, Beaty TH. Maternal cigarette smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Cleft Palate Craniofac J*. 1997;34:206-10.
- Little J, Cardy A, Munger R. Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 2004;82:213-8.
- Skelly AC, Holt VL, Mosca VS, Alderman BW. Talipes equinovarus and maternal smoking: a population-based case-control study in Washington state. *Teratology*. 2002;66:91-100.
- De la Chica RA, Ribas I, Giraldo J, Egozcue J, Fuster C. Chromosomal instability in amniocytes from fetuses of mother who smoke. *JAMA*. 2005;293:1212-22.
- Torfs CP, Velie EM, Oechsli FW, Bateson TF, Curry CJ. A population-based study of gastroschisis: demographic, pregnancy, and lifestyle risk factors. *Teratology*. 1994;50:44-53.
- English DR, Hulse GK, Milne E, Holman CDJ, Bower CI. Maternal cannabis use and birth weight: a meta-analysis. *Addiction*. 1997;92:1553-60.
- Fried PA. The Ottawa prenatal prospective study (OPPS): methodological issues and findings- it's easy to throw the baby out with the bath water. *Life Sci*. 1995;56:2159-68.
- Smith AM, Fried PA, Hogan MJ, Cameron I. Effects of prenatal marijuana on response inhibition: an fMRI study of young adults. *Neurotoxicol Teratol*. 2004;26:533-42.
- Fajemirokun-Odudeyi O, Lindow SW. Obstetric implications of cocaine use in pregnancy: a literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;112:2-8.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. A Reference Guide to Fetal and neonatal Risk. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002.
- Urogenital anomalies in the offspring of women using cocaine during early pregnancy-Atlanta, 1968-1980. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep*. 1989;38:536:541-2.
- Lutiger B, Graham K, Einarson TR, Koren G. Relationship between gestational cocaine use and pregnancy outcome: a meta-analysis. *Teratology*. 1991;44:405-14.
- Frank DA, Augustyn M, Knight WG, Pell T, Zuckerman B. Growth, development, and behavior in early childhood following prenatal cocaine exposure. *JAMA*. 2001;285:1613-25.
- Addis A, Moretti ME, Syed FA, Einarson TR, Koren G. Fetal effects of cocaine: an update meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 2001;15:341-69.
- Hulse GK, English DR, Milne E, Holman DJ, Bower CI. Maternal cocaine use and low birth weight newborns: a meta-analysis. *Addiction*. 1997; 92:1561-70.
- Fares I, McCulloch KM, Raju TN. Intrauterine cocaine exposure and the risk for sudden infant death syndrome: a meta-analysis. *J Perinatol*. 1997; 17:179-82.
- Held JR, Riggs ML, Dorman C. The effect of prenatal cocaine exposure on neurobehavioral outcome: a meta-analysis. *Neurotoxicol Teratol*. 1999;21:619-25.
- Lester BM, Tronick EZ, LaGasse L, Seifer R, Bauer ChR, Shankaran S, et al. The maternal lifestyle study: effects of substance exposure during pregnancy on neurodevelopmental outcome in 1-month-old infants. *Pediatrics*. 2002;110:1182-92.
- Ho E, Karimi-Tabesh L, Koren G. Characteristics of pregnant women who use ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine). *Neurotoxicol Teratol*. 2001;23:561-7.
- McElhatton PR, Bateman DN, Evans C, Pughe KR, Thomas SH. Congenital anomalies after prenatal ecstasy exposure. *Lancet*. 1999;354:1441-2.
- Chang L, Smith LM, LoPresti Ch, Yonekura ML, Kuo J, Walot I, et al. Smaller subcortical volumes and cognitive deficits in children with prenatal methamphetamine exposure. *Psychiatry Reser Neuroi*. 2004;132: 95-106.