



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**Instituto Nacional de Perinatología
“Dr. Isidro Espinosa de los Reyes”
Subdirección de Neonatología**

**“DETERMINACIÓN DE NIVELES DE DROGAS EN LECHE
MATERNA Y SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL CON
SEGUIMIENTO DE CRECIMIENTO Y DESARROLLO E
HIJOS DE MADRES ADICTAS”**

T E S I S

Que para obtener el título de:

ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA

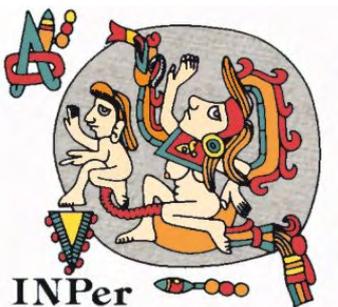
PRESENTA

DRA. MARIANA CANSECO HERRERA

**DR. LUIS A. FERNANDEZ CARROCERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION**

**DRA. LEYLA MARIA ARROYO CABRALES
DIRECTOR DE TESIS**

MÉXICO, D. F. 2009





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

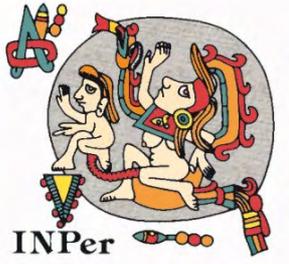
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“DETERMINACIÓN DE NIVELES DE DROGAS EN LECHE
MATERNA Y SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL CON
SEGUIMIENTO DE CRECIMIENTO Y DESARROLLO E
HIJOS DE MADRES ADICTAS”**

DR. JOSE JORGE ESPINOZA CAMPOS
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. LUIS ALBERTO FERNÁNDEZ CARROCERA
PROFESOR TITULAR

DRA. LEYLA MARIA ARROYO CABRALES
DIRECTOR DE TESIS



AGRADECIMIENTOS

A mi esposo y el amor de mi vida José Luis

Por tu apoyo, amor, comprensión y darme fuerzas para seguir adelante y ser mejor cada día. Juntos logramos este sueño.

A mis Padres y hermanos:

*Por sus enseñanzas, su ejemplo, comprensión y su infinito amor y apoyo
Gracias por darme todo el la vida.*

A mis suegros y cuñados

Que han sido una segunda familia para mi, gracias por todas sus bendiciones, su apoyo y comprensión.

A mis escuelas:

Gracias a la Universidad Nacional Autónoma de México, mi casa formadora y alma mater y a los Institutos nacional de Pediatría y Perinatología por ser mi ejemplo de excelencia académica y humana, a quienes les debo lealtad y respeto.

A mi asesora, la Dra. Leyla Arroyo Cabrales

Por su enseñanza, disposición, orientación y apoyo para realizar este trabajo y en mi enseñanza.

Al Dr. José Manuel Delgadillo Avendaño:

Por su apoyo en todo momento

A mis compañeros de residencia y amigos, especialmente Iván y Carmen:

Por todo lo que pasamos juntos y por compartir conmigo los momentos difíciles de la residencia.

A los pacientes:

Por que cada uno de ellos es un libro abierto, que nos demuestran diariamente lo hermoso que es nuestra profesión, nos da ánimos para tolerar lo difícil de la jornada y todo lo que nos falta por aprender.

INDICE

1. Resumen.....	1
2. Planteamiento del problema.....	2
3. Marco teórico.....	4
4. Justificación.....	17
5. Objetivos.....	18
6. Diseño del estudio.....	19
7. Metodología.....	19
8. Resultados.....	26
9. Discusión.....	32
10. Anexos.....	35
11. Bibliografía.....	39

1. RESUMEN

Objetivo: Determinar los niveles de drogas (marihuana, cocaína, benzodiazepinas y morfina) en leche, sangre materna y sangre de cordón umbilical en un grupo de madres adictas atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología del 1º de agosto del 2006 al 31 de julio del 2008.

Determinar efecto en el crecimiento y desarrollo mensual, desde el nacimiento hasta los 6 meses de vida.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, longitudinal y prospectivo. Se incluyeron a las madres o sus parejas con antecedente de adicción y sus recién nacidos que cumplieron con los criterios de inclusión.

Las muestras se tomaron en sangre de cordón umbilical al nacimiento y de leche materna entre las primeras 24 a 48 horas posparto y al mes de nacimiento y se procesaron en el laboratorio de farmacología mediante la técnica de inmunoensayo enzimático homogéneo para determinar niveles de drogas. Se realizó seguimiento mensual de los pacientes hasta los seis meses, vigilando el crecimiento por medio del peso, talla, perímetro cefálico y desarrollo neuromotor. Se realizó un cuestionario con la información y con los resultados obtenidos se creó una base de datos. Se realizaron medidas de tendencia central y dispersión.

Resultados: Se reportaron 9645 nacimientos, con 57 pacientes, hijos de madre toxicómana, con incidencia de 0.55% anual, tres pacientes se excluyeron por malformaciones mayores. Se detectaron niveles en 11 pacientes y solo una persistió positiva en la leche al mes, no encontrándose complicaciones en el embarazo, malformaciones congénitas asociadas, síndrome de abstinencia ni patología neonatal asociada, el crecimiento y desarrollo a los seis meses fueron normales

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La utilización de drogas ilícitas por parte de la mujer embarazada conlleva una situación de alto riesgo para la madre, el feto y el recién nacido, unido de forma casi habitual a una problemática psicosocial importante y a una escasa o nula vigilancia prenatal. La importancia y frecuencia de la drogadicción en la población general ha aumentado considerablemente en los últimos 20-25 años. En esta situación, el embarazo no constituye una tregua para la misma, pues está demostrado que cuando se consumen fármacos y alcohol en una población, siempre habrá embarazadas que lo usen, a veces de forma casual y por recreación, pero otras muchas formando parte de una verdadera adicción. Está demostrado que la barrera placentaria puede ser atravesada por una importante cantidad de sustancias, lo que convierte al feto en sujeto pasivo de la drogadicción materna y por tanto susceptible de padecer síndrome de abstinencia (SA) in-útero o bien en el momento del parto, cuando cesa el suministro materno de la sustancia al neonato.¹

Las consecuencias de la drogadicción materna sobre el RN son muy variables y van a depender del tipo de droga, la dosis, del tiempo de drogadicción, el consumo o no de múltiples fármacos, de alcohol y tabaco, de infecciones asociadas, de una alimentación deficiente, siendo difícil relacionar patologías determinadas con una droga en concreto.²

Las drogas pueden repercutir negativamente en el neonato de forma precoz y tardía. Suelen padecer estrés fetal, evacuación de meconio y la posibilidad de su aspiración; con cierta frecuencia presenta un Apgar bajo, la prematurez tiene una incidencia elevada, siendo el bajo peso para su edad gestacional casi la regla; la reducción del perímetro craneal, el aumento de malformaciones congénitas, la fragilidad y roturas cromosómicas y los infartos cerebrales también se han descrito en estos RN con más frecuencia que en la población general, así como anomalías en el comportamiento neurológico. Las infecciones (sepsis, lúes, SIDA, hepatitis B y C) se ven favorecidas por el estilo de vida de la madre y por el mal entorno familiar y social que suelen acompañar a estos RN. Pero el efecto específico más importante del consumo

materno de drogas sobre el feto lo constituye el síndrome de abstinencia, que inclusive pone en riesgo la vida del recién nacido.³

En etapas tardías se pueden observar alteraciones en el desarrollo neuromotor y tardíamente en el comportamiento (agresividad, hiperactividad), retrasos madurativos, retrasos pondoestaturales, etc., que van a estar muy condicionados por el entorno familiar de estos niños. También se descubre mayor incidencia de síndrome de muerte súbita del lactante.⁴

En cuanto a la lactancia en hijos de madres toxicómanas, se reporta en la literatura, la presencia de síndrome de abstinencia neonatal, con una menor severidad en comparación a los niños alimentados con fórmula, probablemente asociado a la escasa cantidad de transferencia de las drogas a la leche materna.⁵

En el Instituto Nacional de Perinatología, durante el año del 2001 al 2005 se atendieron un promedio de 5748 nacimientos al año, de éstos 30 madres en promedio por año presentaron problemas de adicción a drogas.

Siendo un problema que va en aumento y siendo el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” (INPer-IER) un hospital de referencia, consideramos necesario tener conocimientos sobre la concentración de las drogas en la leche materna; así como la presencia de las mismas al nacimiento en los recién nacidos; ya que no existen trabajos al respecto. De acuerdo a los resultados que se obtengan se podrán plantear recomendaciones sobre el manejo del recién nacido, la vigilancia y la lactancia con el fin de continuar en esta línea de investigación.

En un estudio realizado en el periodo julio 2006 – julio 2007 en este instituto la frecuencia reportada de madres adictas fue de 0.6%, se recolectaron 19 pacientes, no encontrándose alteraciones durante el seguimiento, por lo que se continuará la vigilancia estrecha de este grupo de riesgo perinatal.

3. MARCO TEORICO

La verdadera frecuencia del abuso de drogas durante la gestación es difícil de conocer, ya que el reconocimiento personal del abuso es poco confiable y las pruebas toxicológicas detectan su uso durante un período corto en el caso de la mayor parte de las sustancias. En algunos estudios al respecto, principalmente norteamericanos, se estima que, en general, el problema se presenta en el 0.4-27% de las gestantes y que su frecuencia se ha incrementado notablemente en las dos últimas décadas¹⁻³.

La utilización de drogas ilícitas por parte de la mujer embarazada conlleva una situación de alto riesgo para la madre, el feto y el recién nacido⁵. La droga consumida por la mujer gestante puede repercutir en el normal crecimiento fetal, en la adaptación del recién nacido a la vida extrauterina con manifestación de síndrome de abstinencia o, incluso, en el desarrollo normal posterior del niño, la coexistencia de factores, como malnutrición, infecciones maternas o deficiente control de la gestación, entre otros, hace difícil a veces relacionar una determinada patología con una sustancia concreta.⁶⁻⁷

Se estima que alrededor de 15.1 millones de individuos son dependientes a drogas o alcohol en los Estados Unidos, aproximadamente 4.6 millones de estos representan mujeres. En 2001 se estimó que 15.9 millones de Americanos mayores de 12 años consumían drogas ilícitas y más de la tercera parte son mujeres en edad reproductiva. En 1999 cerca del 4% de las mujeres embarazadas consumieron drogas meses previos al embarazo.⁸

En la práctica existen otras variables asociadas al consumo de drogas durante la gestación que van a contribuir a una mayor morbilidad fetal o perinatal. La gestante consumidora de drogas no utiliza una única sustancia, sino que con frecuencia asocia otras drogas, consume tabaco y/o alcohol, está mal nutrida, padece alguna infección, en las que destacan hepatitis B, hepatitis C o infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y lleva un mal control prenatal.⁹

En las dos últimas décadas el uso de drogas ilícitas (heroína, cannabis, cocaína, anfetaminas, nuevas drogas de síntesis, alcohol, tabaco, etc.) ha ido en aumento; la heroína utilizada en la década de 1980, va siendo sustituida por otras drogas de diseño que, aunque resultan más cómodas en su administración, no por eso son menos nocivas al feto y al recién nacido. Su incidencia se extiende en la sociedad, y en consecuencia en las mujeres en edad de procrear, con repercusión en la adaptación extrauterina de sus hijos.⁹

La placenta humana es un órgano de alta complejidad, que dista de ser una simple barrera. Su fisiología evita traspasos masivos de drogas de madre a feto, sin embargo el paso transplacentario es una realidad. Son múltiples los factores que determinan este traspaso, entre los que destacan: liposolubilidad, tamaño molecular (menor a 600 dalton atraviesan fácilmente mientras que sobre 1000 no lo hacen), unión de la droga a proteínas plasmáticas maternas, grado de ionización de la molécula, pH del medio en que está la molécula, edad placentaria (a mayor madurez placentaria, menor grosor, lo que facilita el transporte), metabolismo y excreción de drogas materna, placentaria y fetal

El daño causado en el hijo de madre drogadicta se puede agrupar en la siguiente manera.¹⁰

1.- Repercusiones de las drogas durante el embarazo y el parto

a) Control de la gestación. Generalmente, es deficiente o nulo y en consecuencia con elevada incidencia de complicaciones obstétricas, debido por una parte, al estilo de vida y marginación social propios de la drogadicta y por otra, al miedo a los posibles efectos punitivos por su hábito de consumo.

Una excepción son las dependientes de heroína incluidas en programas de metadona, las cuales realizan los controles prenatales con más regularidad.

b) Abortos y muertes fetales. Están presentes, fundamentalmente, en las consumidoras de tabaco, alcohol, heroína y cocaína. En estas últimas las muertes fetales se relacionan con la abruptio placentae (cocaína) o con el síndrome de abstinencia materno (heroína).¹¹

c) Patología placentaria. Se asocia al consumo de alcohol (desprendimiento prematuro) tabaco (placenta previa, necrosis placentaria u otros cambios morfológicos) y estimulantes del tipo de la cocaína y anfetaminas. En estas últimas el desprendimiento prematuro se asocia a sus efectos vasoconstrictores e hipertensores y contribuye a la incidencia aumentada en estos casos de muertes fetales anteparto.

d) Sufrimiento fetal. Se aprecia en cualquiera de los casos anteriores que conducen a desprendimiento prematuro o insuficiencia placentaria. Asimismo, se observan alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal en la intoxicación aguda por cocaína y opiáceos e incluso asfixia perinatal grave en síndromes de abstinencia maternos a heroína.¹¹

e) Partos patológicos. Se refiere mayor incidencia de partos instrumentales y por cesárea, partos domiciliarios, rotura prolongada de membranas por cervicovaginitis, y líquido amniótico meconial ligado al sufrimiento fetal referido en el apartado anterior.

2- Repercusiones de la drogadicción materna en los períodos de recién nacido, lactante y en los años posteriores.¹⁰

a) Repercusiones somatométricas. Hacen referencia, fundamentalmente, al bajo peso adecuado o no a la edad gestacional, el retraso de crecimiento intrauterino y la disminución del perímetro craneal. Al margen de la influencia de otros factores asociados, los mecanismos por los cuales las drogas pueden interferir el desarrollo somático del recién nacido son los siguientes: Interferencia en el transporte placentario de nutrientes, hipoxemia crónica o hipofunción del eje hipotálamo-hipofisario materno con disminución de la hormona de crecimiento.¹²

La afectación del crecimiento fetal es uno de los denominadores comunes del efecto nocivo de la drogadicción materna en el feto, pero existen en la literatura publicaciones en las que se describen alteraciones concretas para cada droga.

¹⁰ Así, la heroína está relacionada con afectación en el crecimiento fetal

respecto a peso y talla, no tanto en el perímetro craneal. Los efectos de la cocaína en el feto no están tan claros; parece influir menos en el retraso del crecimiento intrauterino y complicaciones posnatales inmediatas; sin embargo, su asociación con metadona potencia sobremanera el síndrome de abstinencia. En estudios evolutivos posnatales se han observado alteraciones conductuales y cierta asociación con la muerte súbita en los niños expuestos a cocaína en útero. En experimentación animal se ha demostrado que la asociación de cocaína y alcohol produce una vasoconstricción uterina, con efecto hipóxico^{11,12}. Diversos estudios han demostrado que la exposición a drogas durante el embarazo produce alteraciones estructurales del cerebro fetal, que con frecuencia se asocian con alteraciones en los neurotransmisores, afectando a respuestas de estrés a largo plazo.¹³

Las drogas más implicadas en el retraso de crecimiento intrauterino son los narcóticos, estimulantes, alcohol y tabaco. En los recién nacidos de madre heroínómana el retraso de peso y longitud puede mantenerse hasta el año de edad, pero el perímetro craneal puede persistir descendido con posterioridad, hecho que con frecuencia guarda relación con dificultades en el desarrollo psicomotor. Algo similar ocurre con los hijos de cocainómanas o consumidoras de anfetaminas y en el síndrome alcohólico fetal.¹⁴ En este último se recoge que, cuando el consumo de alcohol se mantiene durante todo el embarazo el retraso de peso, talla y perímetro craneal puede persistir aun en los años escolares. Particularmente negativa sobre el crecimiento fetal es la influencia del tabaco que afecta, sobre todo al peso siendo factores a tener en cuenta no sólo la cantidad de cigarrillos consumidos, sino su contenido en alquitrán, nicotina y monóxido de carbono.

b) Malformaciones congénitas. La teratogenicidad de las drogas durante la gestación constituye en la actualidad una preocupación importante, asociándose, sobre todo al consumo de cocaína y alcohol y con menor frecuencia a otras sustancias. Con la marihuana, opiáceos y anfetaminas aunque se han descrito malformaciones menores aisladas, los datos no son concluyentes. En cambio la cocaína parece por sí sola ser capaz de producir malformaciones diversas, la mayoría de naturaleza disruptiva secundarias a la

disminución de la vascularización en la placenta, útero y feto. Por este motivo pueden originarse en cualquier momento del embarazo y no sólo en el primer trimestre y alterar o destruir estructuras previamente formadas. Sea por acción tóxica directa o por sus efectos vasoconstrictores, a la cocaína se le ha relacionado con atresia o infarto intestinal no duodenal, defecto de la parte distal de las extremidades, malformaciones craneoencefálicas y medulares, malformaciones cardiovasculares, anomalías oculares y con mucha frecuencia con malformaciones del tracto urinario, de las cuales la más relevante es la asociación de obstrucción uretral con hidrouréter, hidronefrosis, hipoplasia de músculos abdominales y piel del abdomen adelgazada y arrugada con aspecto típico del abdomen en ciruela pasa (síndrome de Prune-Belly).¹⁵ Junto a la cocaína el alcohol es la droga más directamente implicada en la génesis de malformaciones atribuyéndosele hasta el 5% de las anomalías congénitas. Sus efectos teratógenos se describieron en el año 1973 con el nombre de “síndrome alcohólico fetal” cuyos tres criterios definitorios son:

- ❖ Retraso de crecimiento prenatal, postnatal o ambos.
- ❖ Afectación del sistema nervioso central.
- ❖ Datos dismórficos craneofaciales específicos.

Dado que algunos niños sólo tienen alguno de estos defectos de forma aislada, se ha aceptado también para éstos casos el término de “defectos congénitos relacionados con el alcohol”.¹⁶

Se cita que el síndrome alcohólico fetal es la causa reconocible más frecuente de retraso mental y que se presenta en el 1,9 % de nacidos vivos, aunque es probable que muchos casos tanto del síndrome alcohólico fetal, como de los defectos congénitos relacionados con el alcohol no sean identificados como tales.

c) Patología cerebral y cardiovascular. Está ligada fundamentalmente a la cocaína y anfetaminas por sus efectos vasoconstrictores, hipertensivos y de aumento del flujo sanguíneo cerebral. Consiste, fundamentalmente, en infartos cerebrales, hemorragias intracraneales de diversas localizaciones, lesiones isquémicas o de necrosis y alteraciones del EEG más o menos transitorias.

Otros efectos observados han sido hipertensión arterial en el recién nacido, enterocolitis necrotizante por la isquemia intestinal, disminución del gasto cardíaco durante los primeros días, así como disminución del flujo renal y de la diuresis fetal.¹⁷

d) Síndrome de abstinencia. Representa la reacción final del niño a la interrupción brusca del aporte de la droga a la que ha estado acostumbrado durante el embarazo, que se produce en el momento del parto. La droga más frecuentemente relacionada con el mismo es la heroína, aunque también pueden causarlo la metadona, el alcohol y otras drogas menos frecuentemente utilizadas durante el embarazo. Se presenta en el 45-70% de los recién nacidos de heroinómanas y en el 60-85% de los expuestos a metadona. Su aparición e intensidad está relacionada con la duración de la adicción materna, dosis durante la gestación, velocidad de descenso de la droga en la circulación del recién nacido y, sobre todo con el intervalo entre la última dosis consumida por la madre y el momento del parto. Suele aparecer en las primeras 24-48 horas después del parto con la heroína y el alcohol y 2-7 días después del mismo con la metadona.¹⁸ Los síntomas son muy variados, pero los más comunes son la irritabilidad, temblor o mioclonías, trastornos del tono muscular, vómitos, diarrea, rechazo del alimento o convulsiones. La duración suele ser de 1-4 semanas, aunque algunos síntomas pueden persistir hasta 4-6 meses. Para evaluar la intensidad del síndrome en relación a su tratamiento se han descrito distintos métodos clínicos de los cuales uno de los más utilizados es el de Finnegan en los últimos años modificado por Yoon.⁶

e) Alteraciones neuroconductuales. Son frecuentes en la mayor parte de las drogas consumidas en el embarazo. En el caso de la marihuana (hachís) no parece probada su relación con las mismas. Con la cocaína y anfetaminas en cambio, parece indudable su existencia relacionada con el efecto directo de las drogas sobre el SNC y secundarias a las alteraciones isquémicas y hemorragias cerebrales que producen. Clínicamente los recién nacidos presentan síntomas parecidos a los del síndrome de abstinencia a opiáceos o alcohol.¹⁹ En edades posteriores aparecen alteraciones en la orientación visual y auditiva, alteraciones de lenguaje y de la conducta, peores habilidades

motoras e incluso convulsiones en los primeros meses, y cociente intelectual descendido, sobre todo en casos de disminución del perímetro craneal. Con los opiáceos al margen del síndrome de abstinencia, se han descrito efectos de éstos sobre el SNC que se traducen posteriormente en alteraciones de la conducta, convulsiones, alteraciones del ritmo de sueño y del desarrollo psicomotor que pueden mantenerse hasta los años escolares.²⁰

f) Alteraciones inmunológicas. De forma esporádica se han demostrado anomalías en los linfocitos T y otros parámetros de la inmunidad que se mantienen durante el primer año y que pudieran explicar la mayor susceptibilidad de estos niños a infecciones víricas, como la infección por VIH.

g) Infecciones. Los hijos de drogadictas presentan riesgo elevado de contraer, sobre todo por transmisión vertical, determinadas infecciones que son frecuentes en estas mujeres, en parte por el efecto inmunosupresor que las propias drogas ejercen sobre el sistema inmunitario del niño. De ellas las más comunes son la infección por VIH ya citada, la hepatitis B y C y la lúes. Con menor frecuencia se presentan otras, tales como citomegalovirus, toxoplasmosis o infección herpética.²¹

h) Síndrome de muerte súbita del lactante. Se señala que su frecuencia en estos niños es varias veces superior a la del hijo de madre no drogadicta, sobre todo en los expuestos a opiáceos, cocaína, alcohol y tabaco. Como mecanismos implicados se han referido alteraciones del patrón respiratorio durante el sueño, arritmias cardíacas o alteraciones madurativas del centro respiratorio.^{6,22}

i) Otros problemas médicos y sociales. En este sentido son de interés los debidos al ambiente en el que estos niños se desarrollan, el cual a veces puede ejercer un efecto más perjudicial que la propia droga consumida por la madre. Efectos ambientales adversos que van a afectar también a hijos de drogadictos aunque no procedan de embarazos en los que el consumo de drogas se produjo.²³

Con respecto a la lactancia, el problema continúa ya que a pesar de que existe una barrera “hemato-láctea”, ésta no impide el traspaso de sustancias ingeridas por la madre. La glándula mamaria es una glándula sudorípara modificada, ante lo cual la producción de leche estará dada por varios mecanismos, entre los que destacan: síntesis de componentes lácteos por las células epiteliales de los alvéolos de la glándula, transporte activo de diferentes sustancias desde el plasma, secreción apócrina, exostosis, difusión y transporte por vía paracelular.^{6,24}

El período más crítico en términos de teratogenicidad por exposición a drogas es entre las 4 y 10 semanas de gestación, que corresponden aproximadamente a los días 31 al 71 de la gestación. Antes de las cuatro semanas se produce una respuesta binaria frente a algún problema del desarrollo, vale decir, sobrevive sin anomalías o muere.²⁵ Luego, cerca de la 5ª semana se establece el transporte de sustancias maternas al feto a través de la placenta. La exposición a drogas después del período de organogénesis puede provocar compromiso multiorgánico actual o tardío (dietilbestrol se asocia a adenocarcinoma vaginal en la pubertad), alteración del desarrollo (talidomida), retardo del crecimiento intrauterino (tabaco), alteraciones funcionales (cierre del ductus arterioso por indometacina) y/o alteraciones del recién nacido (depresión respiratoria, hipotonía, síndrome de privación).²⁶

TIPOS DE DROGAS:

Cocaína. La cocaína es un inhibidor de los procesos de recaptación tipo I (recaptación de noradrenalina y dopamina desde la hendidura sináptica a la terminal presináptica lo que facilita la acumulación de noradrenalina o dopamina en la hendidura sináptica).²⁷

Los niveles que se tiene referencia son: nivel tóxico en plasma: 0.0184µg/ml; nivel mortal en sangre: 0.1-0.6µg/ml; muerte súbita con psicosis y agitación: 0.6µg/ml.²⁸ Atraviesa la placenta y alcanza concentraciones elevadas en sangre y tejidos fetales, y puede ejercer un efecto vasoconstrictor en diferentes territorios vasculares. En una revisión sistemática se describe que el 7-17% de

los niños expuestos a cocaína presentan anomalías congénitas, aunque se debe tener en cuenta que el 60-90% de las usuarias de cocaína consumían también alcohol. Se han descrito malformaciones fetales que afectan a casi todos los sistemas, principalmente genitourinarias, cardíacas, de las extremidades y del sistema nervioso central. De todas ellas las genitourinarias parecen ser las que tienen datos más consistentes. En un estudio realizado en Atlanta, el riesgo de anomalías genitourinarias entre los niños (276 casos) de madres que consumen cocaína al principio del embarazo, fue cinco veces superior. En un metanálisis en el que se diversos efectos de la cocaína durante el embarazo también se observó un incremento en el riesgo.²⁹

No obstante ni las revisiones sistemáticas ni en los metanálisis de los diferentes estudios epidemiológicos se han podido confirmar o se han hecho de manera marginal, que la exposición prenatal a cocaína por si 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 en el crecimiento o del desarrollo psicomotor y muerte súbita infantil.³⁰ En un metanálisis la única relación significativa con la exposición prenatal a cocaína fue que el desprendimiento de la placenta y la ruptura prematura de membranas.³⁰

Un estudio que evalúa el desarrollo neurológico en 658 niños de un mes de edad que antes de nacer habían sido expuestos a diversas sustancias, se observó 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 alcohol.³¹

Cannabis (Marihuana). El cannabis sativa posee diversos componentes, pero el delta-9-tetrahidrocannabinol, el principal agente activo, cruza la placenta y puede afectar directamente al feto. Sin embargo hasta el momento no se ha visto que sea teratogénico en humanos. Se han notificado casos aislados de 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 gastrosquisis. Este hábito también se ha asociado con retraso leve en el crecimiento intrauterino, esto no se pudo demostrar en metaanálisis. Tampoco son concluyentes los

resultados de los estudios que analizan la posible influencia de cannabis en la duración del embarazo, la calidad y la duración del parto, el crecimiento fetal y los trastornos neuroconductuales de los recién nacidos.³²

En otro estudio se observó que la exposición intrauterina al uso regular de marihuana causó incremento en el temblor, respuestas motoras exageradas, disminución de la respuesta visual y en algunos casos síndrome de abstinencia leve en el periodo neonatal. 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 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.³⁰

Opiáceos. Los opiáceos son drogas relativamente seguras para ser usadas en forma aislada durante el embarazo. La FDA (Federal Drug Administration) los ha clasificado como categoría C. En el caso de codeína, estudios de vigilancia a largo plazo sugieren una posible asociación con malformaciones de las vías respiratorias, aunque no hay estudios controlados que confirmen esto. Pareciera razonable evitar el uso de codeína en el primer trimestre del embarazo y recordar que algunos antitusígenos contienen codeína en su formulación. Muy diferente es la situación de pacientes con fármaco-dependencia a opiáceos, en que además de la droga abusada, puede coexistir tabaquismo, alcoholismo y mala alimentación materna. Todas estas condiciones pueden comprometer al feto con malformaciones, retardo del crecimiento intrauterino e incluso síndrome de abstinencia neonatal. A lo anterior se agrega el riesgo de contraer infecciones bacterianas y virales, usualmente asociadas al abuso de drogas por vía endovenosa.¹⁵ Los opiáceos más frecuentemente usados en anestesiología son fentanil, sufentanil, alfentanil, morfina, meperidina y tramadol. Estas son seguras basados en la ausencia de reportes en la literatura de alteraciones fetales durante el embarazo, o bien por estudios observacionales que sugieren posibles asociaciones con defectos individuales, pero con una incidencia que no es

mayor que la de la población general. La administración de opiáceos en el período peri-parto tiene riesgos por posible depresión respiratoria neonatal; sin embargo, frente al antecedente y con personal entrenado para la atención neonatal, esto es un problema menor. El remifentanil merece comentario aparte ya que dadas sus características farmacológicas, en particular su metabolismo por esterasas plasmáticas, es una droga que puede ser administrada en altas dosis por vía sistémica a la madre en el período peri-parto, sin alterar la adaptación neonatal, ya que a pesar de que su traspaso placentario es cercano al 80%, la placenta y el feto metabolizan la droga en un 50%, por lo que el efecto neonatal es escaso. Aún no hay estudios disponibles sobre teratogenia; sin embargo, debiera considerarse categoría C de la FDA, al igual que la mayoría de los opiáceos. La meperidina es utilizada frecuentemente por los equipos obstétricos para manejo del dolor en etapas precoces del trabajo de parto. Este opiáceo sufre un gran metabolismo hepático a normeperidina, la cual posee una vida media muy prolongada (18 hrs.). Por consiguiente, la administración de meperidina en dosis repetidas o en pacientes con insuficiencia renal, conlleva el riesgo de acumulación de su metabolito activo. La metadona, usada en forma crónica en pacientes adictos o en rehabilitación por adicción a opiáceos, no se asocia a defectos congénitos; sin embargo, se ha asociado a embarazos prolongados y a aumento de peso del recién nacido comparados con adictas a opiáceos, no tratadas. Debe tenerse en cuenta que las adictas a opiáceos, tratadas o no con metadona, presentan tasas de crecimiento y peso menores que pacientes sanas. La metadona es categoría B de la FDA.¹⁶

Benzodiacepinas. Las benzodiacepinas son las principales drogas utilizadas como ansiolíticos, hipnóticos y como relajantes musculares en pacientes con dolor crónico. Todas atraviesan rápidamente la barrera placentaria y son eliminadas lentamente por el feto. Así, tenemos que para diazepam, la relación feto-materna es 1,0 pocos minutos después de la administración a la madre y alcanza una relación de 2,0 a la hora, lo cual indica la capacidad de ser acumulado. El lorazepam es un poco menos lipofílico, de manera que para alcanzar la relación feto-materna de 1,0 se demora aproximadamente tres horas. En el caso del midazolam, la relación feto materna es de 0,76 a los 20

minutos de administrado a la madre y cae con mayor rapidez que en el caso de las dos benzodiazepinas antes mencionadas. La administración de estas drogas durante el primer trimestre del embarazo se ha asociado con múltiples malformaciones fetales, muchas de las cuales se han puesto en duda, debido a que las madres que consumen este tipo de drogas además ingieren en un alto porcentaje alcohol y otras drogas ilícitas.¹⁷

Es así como la administración de diazepam se ha asociado con fisura palatina, labio leporino y hernia inguinal congénita, por lo que debe considerarse categoría D de la FDA. El uso de clordiazepóxido se ha asociado con enfermedades congénitas cardíacas, parálisis espástica y atresia duodenal. El oxazepam se ha asociado a síndromes de dismorfia facial y defectos en el sistema nervioso central. Cuando estas drogas se utilizan cerca del momento del nacimiento, y debido a la lenta eliminación por el feto, pueden producir depresión respiratoria y síndrome de abstinencia en el recién nacido. En el caso de diazepam también se ha visto que aumenta el riesgo de hiperbilirrubinemia e hipotermia.¹⁸

Síndrome de abstinencia. El síndrome de abstinencia es la principal manifestación en el recién nacido de la utilización de drogas durante el embarazo.

Las principales manifestaciones clínicas comprometen al sistema nervioso central (SNC) con irritabilidad, alteración del sueño, temblores o, incluso, convulsiones; las manifestaciones digestivas son: rechazo al alimento, salivación, vómito o diarrea; otras manifestaciones menos precisas quedan englobadas en el concepto de alteraciones vasomotoras, metabólicas, respiratorias fiebre, polipnea, estornudos o bostezos. Es importante efectuar una valoración periódica (cada 4 h) con el apoyo de una puntuación, hasta su estabilización. La puntuación que suele emplearse es la propuesta por Finnegan, actualizada en 1998; sus diferentes parámetros, agrupados por sistemas y con puntuaciones concretas, son de gran ayuda a la hora de interpretar un síndrome de abstinencia neonatal.⁵ La puntuación de 8 o superior, en tres valoraciones consecutivas, exige el tratamiento con opiáceos

y/o depresores del SNC. En la actualidad, la morfina está sustituyendo al fenobarbital en el tratamiento del síndrome de abstinencia, aunque parece que el tiempo para la estabilización del niño es más prolongado.^{14,18}

No existen signos clínicos concretos de síndrome de abstinencia a una droga específica. Una gran variedad de drogas, opiáceos, cocaína, anfetaminas, alcohol, marihuana, incluso sustancias volátiles o la propia metadona pueden ser causantes de esta sintomatología.

El momento postnatal de aparición de los síntomas en el niño dependerá de la droga o drogas utilizadas, de su dosis y del tiempo transcurrido entre la última dosis anteparto y el propio parto. La abstinencia por heroína aparece en las primeras 24 h posnatales; sin embargo, la de metadona es más tardía, con manifestaciones clínicas entre el segundo y séptimo día de vida.

Generalmente el síndrome de abstinencia se asocia al conocimiento del consumo de droga durante el embarazo, pero en la práctica este dato no es suficiente, ya que puede no recogerse en la historia de la embarazada (el interrogatorio más detallado sólo identifica aproximadamente el 60%).

Se puede realizar un cribado de detección de drogas para identificar a los recién nacidos expuestos solamente en los casos inciertos y preferiblemente con consentimiento materno. Dentro de la atención y cuidados del recién nacido con síndrome de abstinencia algunos autores abogan por no suprimir la lactancia materna. Puede utilizarse la lactancia materna en las madres enroladas en los planes de tratamientos sustitutivos, siempre con la seguridad de que no utilicen otras sustancias o la propia heroína, y no padezcan infecciones que contraindiquen dicha lactancia, en particular la infección por VIH.^{14,18}

Se han descrito varios estudios donde se determinan los niveles de drogas en distintos tejidos, sangre, orina, cabello, meconio, cordón umbilical, etc.;¹⁹ sin embargo, no existen estudios donde se determine la concentración de drogas

en leche materna y la cantidad de droga a la que están expuestos los recién nacidos de madres adictas al alimentarlos al seno materno.

4. JUSTIFICACION

El abuso de sustancias ilícitas es un problema de salud pública, del cual la mujer en edad fértil no está ajena. El abuso de drogas por la gestante es un problema que ocasiona alteraciones en su salud, que unido de forma una problemática psicosocial y a un escaso o nulo control prenatal, puede conllevar graves problemas en el feto y en el recién nacido. De hecho, el uso de cocaína en embarazadas es una de las patologías más frecuentes del embarazo, alcanzando incidencias de hasta 18% en algunas series. Si consideramos el problema en general, aproximadamente un 15% de las mujeres en edad fértil abusa de una o más sustancias

Trascendencia del estudio: Es importante conocer los niveles de drogas de abuso y en que nivel pasan a la leche materna de madres adictas, las consecuencias agudas y su efecto en el crecimiento y desarrollo en los recién nacidos.

Vulnerabilidad. Es posible que existan problemas para la captación de todas las pacientes adictas a drogas, ya que muchas de ellas pueden negar el consumo debido a los problemas sociales que esto conlleva.

Factibilidad. Es factible realizar el estudio INPer-IER ya que es un hospital de concentración y se cuenta con la población suficiente de madres adictas y sus recién nacidos, la infraestructura, el personal médico de neonatología y farmacología clínica.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL.

- 1.- Determinación de niveles de drogas (marihuana, cocaína, benzodiazepinas, morfina) en leche materna y sangre de cordón umbilical en un grupo de madres adictas atendidas en el INPer-IER del 1º de agosto del 2006 al 31 de julio del 2008 y la correlación clínica.
- 2.- Evaluar el crecimiento y desarrollo mensual en los hijos de madre toxicómana en los primeros 6 meses de vida.

5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.- Conocer la frecuencia de madres adictas en el INPer-IER del 1º de agosto del 2006 al 31 de julio del 2008.
- 2.- Conocer las características clínicas y demográficas de las madres y los recién nacidos de madres adictas y su evolución en los seis meses de seguimiento.
- 3.- Determinar los niveles de drogas de abuso (cocaína, marihuana, benzodiazepinas, morfina) en leche, sangre materna y sangre de cordón umbilical.
- 4.- Evaluar crecimiento, determinando peso talla y perímetro cefálico cada mes por los primeros seis meses de vida.
- 5.- Evaluar desarrollo neuromotor cada mes por los primeros seis meses de vida.

6. DISEÑO DEL ESTUDIO

Investigación observacional, tipo ensayo clínico prospectivo, longitudinal, descriptivo.

7. METODOLOGIA.

7.1 LUGAR Y DURACION

Se realiza en el Instituto nacional de perinatología del 1° de agosto del 2006 al 31 julio del 2008.

7.2. UNIVERSO, UNIDADES DE OBSERVACION, METODOS DE MUESTREO, Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

7.2.1 UNIVERSO DE ESTUDIO:

El universo de estudio lo constituyeron las madres y sus recién nacidos con antecedentes de consumo de drogas de abuso durante el embarazo o un año previo al mismo, así como aquellas en las que sus parejas sexuales fueran adictas, que se atendieron en la Unidad de Tococirugía del INPer-IER del 1° de agosto del 2006 al 31 de julio del 2008.

7.2.2 UNIDADES DE OBSERVACION:

Las madres y sus recién nacidos que cumplan con los criterios de inclusión, que sean atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología del 1° de Agosto del 2006 al 31 de julio del 2008.

7.2.3 METODOS DE MUESTREO, Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

No se realizará, ya que se tomarán a todas las madres con adicción.

7.2.4 ESTRATEGIAS DE TRABAJO CLINICO Y DE CAMPO.

Se tomó como caso a todas las madres y sus recién nacidos con adicción a cocaína, marihuana, morfina y benzodiazepinas u otras drogas que cumplieran con los criterios de inclusión. Se realizó consentimiento informado y el cuestionario del anexo 1.

Se obtuvieron al nacimiento 2 ml de sangre de cordón umbilical o de la placenta en tubo de 5 ml sin anticoagulante en la unidad tocoquirúrgica. Las muestras fueron tomadas por residentes de neonatología y refrigeradas a 4°C, posteriormente enviadas al servicio de farmacología clínica para su procesamiento.

Se recolectaron 2 ml de leche humana en tubo de 5 ml, durante las primeras 24 a 48 horas del nacimiento y 2ml de sangre materna en tubo de 5 ml sin anticoagulante, se enviaron al servicio de farmacología para su procesamiento. Una vez en el servicio de farmacología los niveles de drogas tanto de sangre como de leche materna se determinaron mediante la técnica de Inmunoanálisis Enzimático Homogéneo en el aparato CIBA GEIGI (Dade Behring). La prueba se basa en la competencia entre la droga presente en la muestra y la droga marcada con la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenada (G6PH) por los sitios de unión del anticuerpo. La actividad de la enzima se reduce en función de la unión con el anticuerpo de tal manera que la concentración de la droga de la muestra se mide en términos de actividad enzimática, la cual origina cambios de absorbancia medida a través de Espectrofotometría. Posteriormente se citarán a las pacientes en un mes donde se revisará al recién nacido y se tomarán nuevamente niveles de drogas en leche materna.

Los niveles de drogas se tomarán positivos si se encuentra por arriba del rango indicado por la procuraduría general de la república, siendo para la anfetamina 300ng/ml, barbitúricos 200ng/ml, benzodiacepinas 50ng/ml, cocaína 200ng/ml, marihuana 50ng/ml y opioides de 100ng/ml.

Se citaron a las madres y a sus recién nacidos cada mes, por 6 meses, se realizó recordatorio telefónico un día antes de cada cita, una vez en la consulta externa se tomó nueva muestra de leche y en caso de no continuar con lactancia materna se tomó muestra de sangre u orina materna, se valoró al recién nacido clínicamente, se interrogó sobre signos y síntomas, se realizó exploración física y somatometría, registrándose peso, talla y perímetro

cefálico. Se realizó evaluación mensual de desarrollo neurológico por medio de la prueba de Amiel Tison.³³

Claudine Amiel Tison propuso un método de valoración del desarrollo neuromotor en el primer año de vida, para aquellos pacientes con factores de riesgo neurológico, a fin de establecer una base sólida para un pronóstico lejano, evaluando el examen clínico, el tono pasivo, tono activo, desarrollo sensorial, reacciones posturales, reflejos primitivos, osteotendinosos y actividad motora espontánea, considerando nuestra población de riesgo neurológico por la toxicología materna se realizará esta prueba a los 3 y 6 meses de edad gestacional corregida, reportándose como normal o anormal.³³

7.2.5 METODO DE CAPTURA DE LA INFORMACIÓN.

Se diseñó una hoja de captura de datos para la recolección de la información en el programa de computo SPSS para Windows versión 13.

Se realizaron medidas de tendencia central y dispersión. Para las variables cuantitativas continuas: promedio y desviación estándar. Para las variables ordinales: mediana.

La información al nacimiento se recabará mediante un cuestionario (anexo 1). La información del seguimiento se recabará mediante un cuestionario (anexo3) Los datos se capturarán en los programas Excel y SPSS.

7.2.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para las variables cualitativas se utilizarán proporción como medidas de resumen y para las variables cuantitativas promedio y desviación estándar.

7.3 CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

7.3.1 CRITERIOS DE INCLUSION.

- 1.- Recién nacidos y madres con antecedentes de consumo de drogas de abuso durante el embarazo

- 2.- Recién nacidos y madres con antecedentes de consumo de drogas de abuso un año previo al embarazo.

- 3.- Recién nacidos y madres con antecedentes de consumo de drogas de abuso en la pareja sexual.

7.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSION.

- 1.- Recién nacidos y madres en los que no se puede obtener la muestra adecuadamente.

- 2.- Pacientes que no acudan a su seguimiento mensual hasta el sexto mes.

- 3.- Las madres que se nieguen a participar en el estudio.

7.4. VARIABLES EN ESTUDIO.

VARIABLE	UNIDAD DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE	MEDIDA DE RESUMEN
Variables demográficas	A) Edad materna B) Lugar de O y R C) Escolaridad D) Ocupación Materna E) Estado civil F) Sexo del RN G) Peso H) Talla I) Vía de nacimiento J) Edad gestacional K) Apgar L) Patología del RN	Cualitativa y cuantitativas	Proporción Promedio y desviación estándar
Variable predictora:			
Utilización de drogas de abuso	A) Si B) No	Dicotómicas	Proporción
Variables de desenlace:			
Tiempo de consumo	Tiempo	Cuantitativa	Promedio y desviación estándar
Tiempo de consumo previo al embarazo	Tiempo	Cuantitativa	Promedio y desviación estándar
Tipo de droga	A) Cocaína B) Marihuana C) Benzodiazepinas D) Morfina E) Otras	Cualitativas	Proporción

VARIABLE	UNIDAD DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE	MEDIDA DE RESUMEN
Consumo de droga en la PS	A) Si B) No	Dicotómicas	Proporción
Tipo de droga	A) Cocaína B) Marihuana C) Benzodiazepinas D) Morfina E) Otras	Cualitativa	Proporción
Tipo de droga en sangre de cordón	A) Cocaína B) Marihuana C) Benzodiazepinas D) Morfina E) Otras	Cualitativa	Proporción
Niveles de droga en sangre de cordón	Unidad: ng/dl	Cuantitativa	Promedio y desviación estándar
Tipo de droga en leche humana	A) Cocaína B) Marihuana C) Benzodiazepinas D) Morfina E) Otras	Cualitativa	Proporción
Niveles de droga en leche humana a las 24 hrs. del nacimiento y al mes.	Unidad: ng/dl	Cuantitativa	Promedio y desviación estándar
Malformaciones congénitas	A) Si B) No	Dicotómica	Proporción
Síndrome de abstinencia	A) Si B) No	Dicotómica	Proporción
VARIABLE	UNIDAD DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE	MEDIDA DE RESUMEN
Crecimiento mensual	A) Peso B) Talla C) Perímetro cefálico	Cuantitativa	Promedio y desviación estándar

Desarrollo	A) Normal B) Anormal	Dicotómica	Proporción
------------	-------------------------	------------	------------

7.5 PLAN DE ANÁLISIS

Se describirá la población demográfica.

Se realizarán medidas de tendencia central y dispersión.

Para las variables cuantitativas continuas (niveles de drogas, peso, talla, perímetro cefálico y edad gestacional) promedio y desviación estándar.

Para las variables cualitativas nominales (sexo, vía de nacimiento) frecuencias, tasas y porcentajes.

7.6 ASPECTOS ETICOS.

Investigación sin riesgo

8. RESULTADOS:

En el periodo comprendido entre el 1° de agosto del 2006 al 31 de julio del 2008 se reportaron 9645 nacimientos en el INPer IER, de los cuales se incluyeron en este trabajo 57 pacientes, hijos de madre toxicómana; excluyéndose tres pacientes por malformaciones mayores que les condicionaron la muerte: un paciente con hernia diafragmática, hijo de madre cocainómana y dos pacientes hijos de madres dependientes a la marihuana e inhalantes cuyos hijos cursaron con displasia ósea letal, falleciendo en la primera hora de vida. La frecuencia de hijos de madres adictas en el Instituto fue de 0.55% anual. El estudio y seguimiento se realizó en 54 pacientes con los siguientes resultados.

El grupo de edad materna más frecuente fué el de 19 a 34 años con 31 pacientes ($31/54=0.574$) y el menos frecuente de 35 años o más con 2 pacientes ($2/54 = 0.037$), se muestran resultados en la tabla 1.

Tabla. 1 EDAD MATERNA

Edad Materna (años)	Frecuencia	Proporción
Igual o menor de 18	21	0.389
19-34	31	0.574
35 o más.	2	0.037
Total	54	1.0

El lugar mas frecuente de procedencia de las pacientes fué el Distrito Federal con una proporción de 0.759 ($41/54$), siendo el resto de la población del Estado de México 0.241($13/54$).

El grado de escolaridad materna mas reportado fué la secundaria en 23 pacientes ($23/54=0.426$), seguido por preparatoria con 14 pacientes ($14/54=0.259$); mientras que la ocupación mas frecuente es el hogar en el en 40 pacientes ($40/54=0.741$), seguida por empleada en 8 ($8/54=0.148$), el

estado civil de las pacientes es soltera en 30(30/54=0.55), unión libre en 17(17/54=0.315) y únicamente 7 son casadas (7/54=0.315).

La droga mas comúnmente usada en la población estudiada, fué la combinación de dos o mas drogas en 21 pacientes (21/54=0.389), se puede observar la frecuencia de consumo de drogas en la tabla 2. El tiempo de la dependencia en las pacientes varió con una duración mínima de 6 meses y máxima de 17 años. Se reportó el consumo de drogas durante el embarazo en la mitad de las pacientes (27/54=0.50), las cuales declararon suspenderlas en el primer trimestre. En la pareja sexual se reportaron toxicomanías positivas en 46 pacientes (46/54=0.852), siendo la cocaína la mas usada en 26 (26/54=0.481), seguida por el uso de mas de una droga (cocaína y la marihuana) en 10 de los pacientes (10/54=0.185).

Tabla 2 TIPO DE DROGA MATERNA

Droga	Frecuencia	Proporción
Cocaína	19	0.352
Marihuana	10	0.185
Benzodiacepinas	1	0.019
Inhalantes	2	0.037
Anfetaminas	1	0.019
Mas de una	21	0.389
Total	54	1.00

Se incluyeron 54 recién nacidos en el estudio, de los cuales 30 pacientes (30/54=0.556) fueron hombres y 24 mujeres (24/54=0.444). Fueron obtenidos por parto eutócicos 20 de ellos (20/54 =0.37), 29 por cesárea (29/54=0.537) y 5 por fórceps, (5/54=0,093); se calificaron 51 pacientes con Apgar al minuto de 7-10 (51/54=0.944), dos recibieron de 3-6 (2/54=0.037) y solo uno paciente menor de 3 (1/54=0.019), recibiendo todos al los 5 minutos Apgar mayor de 7.

La edad gestacional media de los recién nacidos fue de 38.1 ± 2 semanas (33.3- 41.2semanas).

Las patologías reportadas en estos pacientes, se describen en la tabla 3, siendo las respiratorias las más frecuentes, 5 pacientes con cuadros de taquipnea transitoria, 6 con síndrome de adaptación pulmonar y dos casos de enfermedad de membrana hialina; un paciente presentó ictericia fisiológica; de las enfermedades hematoinfecciosas se presentó un caso con sífilis neonatal e infección por virus de Hepatitis C; se presentaron 4 pacientes con malformaciones menores ($4/54=0.074$), que fueron displasia congénita de cadera, dismorfias faciales y pie equinovaro, no se reportan cuadros de abstinencia en los pacientes.

Tabla 3 PATOLOGÍAS DEL RECIÉN NACIDO

Patologías	Frecuencia	Proporción
Respiratorias	13	0.241
Ictericia	1	0.019
Hematoinfecciosas	1	0.019
Neurológicas	5	0.093
Otras	1	0.019
Ninguna	33	0.611
Total	54	100.0

El peso al nacimiento de los pacientes tuvo una media de 2856g \pm 549g (1150-4150g), la talla con media de 48.676cm \pm 2.96cm (40-53cm) y el perímetro cefálico la media se reporta en 33.71cm \pm 1.84cm (27.5- 37cm). La relación de la somatometría en el seguimiento mensual hasta los 6 meses de los pacientes se muestra en las tablas 4, 5 y 6. Se encontró adecuado crecimiento en peso talla y perímetro cefálico en los pacientes hasta los seis meses.

El desarrollo neurológico se reportó normal a los seis meses de seguimiento en 46 pacientes ($46/54 =0.852$) y anormal en 8 ($8/54= 0.14.8$).

El reporte de los niveles de drogas en sangre de cordón umbilical, sangre materna y leche materna al nacimiento y el control al mes reportan lo siguiente, ver datos en tabla 7:

Cocaína: se reporta positivo en un paciente ($1/54=0.019$) de leche materna al mes, por arriba del rango oficial (200ng/ml) y en 3 pacientes ($3/54=0.056$) se reportan niveles positivos por debajo del rango comentado.

Marihuana: Se reportan positivos 21 pacientes ($21/54=0.389$) por debajo del rango oficial (50ng/ml) de los cuales 5 pacientes ($5/54=0.093$) se presentan niveles cercanos al límite permitido y solo un reporte ($1/54=0.019$) por arriba, en leche materna al nacimiento con 55.9 ng/ml.

Opioides: 14 pacientes ($14/54=0.260$) presentan niveles positivos, de los cuales 9 ($9/54=0.166$) se encuentran por debajo del rango oficial (100ng/ml) y 5 pacientes ($5/54=0.093$) presentan niveles por arriba en sangre materna y de ellos uno se repite en leche materna al nacimiento.

Anfetaminas: Un paciente ($1/54=0.019$) presenta niveles positivos por arriba del rango oficial (300ng/ml) en leche materna al mes, siendo el resto negativos.

Barbitúricos: No se presentó positivo en ningún paciente.

Benzodiacepinas: Se reportan niveles presentes en 18 pacientes, ($18/54=0.333$) 3 de las cuales ($3/54=0.056$) presentan niveles superiores al rango (50ng/ml), detectadas en muestra de leche materna.

Tabla 4 PESO (g) DEL NACIMIENTO A LOS SEIS MESES n=54

Edad(meses)/Peso (g)	Mínimo	Máximo	Media	DS
Al nacimiento	1150.0	4150.0	2856.870	549.4904
1	2100.0	4950.0	3725.926	690.8144
2	2890.0	5740.0	4331.630	628.2311
3	3670.0	6200.0	5080.370	636.6494
4	4220.0	6740.0	5839.630	550.1817
5	5100.0	7100.0	6500.870	485.7463
6	6230.0	8360.0	7022.204	444.0567

g= Gramos

Tabla 5 TALLA (cm) DEL NACIMIENTO A LOS SEIS MESES n=54

Edad(meses)/ Talla(cm)	Mínimo	Máximo	Media	DS
Al nacimiento	40.0	53.0	48.676	2.9639
1	44.0	58.0	51.491	2.8821
2	46.5	59.0	52.852	3.3697
3	49.0	62.0	55.213	3.1557
4	51.0	65.0	57.120	2.9873
5	38.5	69.0	58.519	4.2136
6	55.0	69.5	61.061	3.0781

cm= centímetros

TABLA 6 PERIMETRO CEFÁLICO (cm) DEL NACIMIENTO A LOS SEIS MESES n=54

Edad(meses)/PC(cm)	Mínimo	Máximo	Media	DS
Al nacimiento	27.5	37.0	33.717	1.8467
1	30.0	39.0	35.815	1.8589
2	31.5	39.5	36.576	1.8431
3	32.0	41.0	38.056	1.7953
4	34.0	43.5	39.289	1.7606
5	36.0	45.0	40.246	1.5413
6	38.0	49.5	41.580	1.8193

PC= Perímetro cefálico, cm= centímetros

TABLA 7 NIVELES DE DROGAS POR ARRIBA DEL RANGO OFICIAL

Droga(ng/ml)/ Muestra	Sangre de cordón umbilical	Sangre materna	Leche materna al nacimiento	Leche materna al mes
Cocaína (RO=200)				Pte-14: 999
Marihuana (RO=50)			Pte-8:55.9	
Opioides (RO=100)	Pte-14:103.5 Pte-20:100	Pte-5:100.8 Pte-9: 101.3 Pte-14: 103 Pte-33:101.5	Pte-5: 106	
Anfetaminas (RO=300)			Pte-11: 380	
Barbitúricos (RO=200)				
Benzodiacepinas (RO=50)			Pte-40: 53.9	Pte-10:62.1 Pte-13: 71.7

RO= Rango oficial, ng/dl= Nanogramos por mililitro, Pte= Paciente.

9. DISCUSIÓN

Durante el periodo de estudio de este trabajo se reportó una incidencia de 0.55% anual de madres adictas, similar a lo que se informa en años previos en la misma institución, esto se encuentra dentro de los límites inferiores reportados en la literatura que va desde 0.4 a 27%.¹⁻³

Las características demográficas reportadas en nuestro estudio coinciden con la literatura, referido por varios autores,^{1-3,8} madres jóvenes, solteras, escolaridad secundaria-preparatoria, con parejas sexuales toxicómanas.

Aguilera y cols¹¹, reporta mayor incidencia de complicaciones asociadas en el embarazo, amenazas de aborto, prematurez o preclamsia, en madres toxicómanas, mientras que en nuestro estudio no se encuentran complicaciones durante el embarazo, sin incidencia importante de amenazas de aborto, prematurez o, lo cuál difiere de los reportes previos.

Diversos autores reportan la presencia de malformaciones congénitas asociadas al consumo de drogas por parte de la madre antes y durante el embarazo,¹⁵⁻¹⁷ las cuales no se encontraron en nuestro estudio, presentándose tres casos de malformaciones congénitas no atribuibles a la toxicomanía. Así mismo se menciona importante restricción del crecimiento intrauterino y posnatal, que no se corroboran en este trabajo.

En relación a la presencia de síndrome de abstinencia y patología neonatal, la literatura refiere síntomas muy variados, como irritabilidad, temblor o mioclonías, trastornos del tono muscular, vómitos, diarrea, rechazo del alimento o convulsiones,^{6,18} que no se encontraron en los casos del trabajo.

Se reportaron resultados positivos a opioides en pacientes, que negaron consumirla, antes o durante el embarazo, siendo sometidas estas pacientes a cesárea, bajo anestesia tipo opioide (fentanyl y nalbufina), por

lo que se sugiere la posibilidad de presencia de niveles medibles en sangre y leche materna en las primeras horas posteriores al evento quirúrgico³.

Solo se detectaron niveles positivos por arriba del nivel oficial en 11 pacientes, de las cuales solo una paciente persistió positiva en la muestra de leche al mes, por lo que se le suspendió la lactancia para seguridad del lactante. El resto de los niveles positivos se reportaron por debajo del nivel oficial para cada droga, lo que indica que las pacientes consumieron dichas drogas, aunque actualmente no está activo el consumo, por lo que los niveles resultaron bajos, no representando riesgo para sus hijos.

El estudio muestra la presencia de niveles positivos en leche materna de las diferentes drogas medidas, lo que nos indica la factibilidad de paso de las drogas a la leche, consolidando la contraindicación de la lactancia en madres toxicómanas activas.

La vigilancia en hijos de madres toxicómanas reportaba alteraciones en el crecimiento, principalmente afección del perímetro cefálico y del neurodesarrollo¹⁰, lo cuál no se corroboró en nuestro estudio, donde el seguimiento mensual hasta el sexto mes mostró una curva de crecimiento adecuada y la prueba de Amiel Tison³⁴ para evaluar el neurodesarrollo se encontró normal en la mayoría de los pacientes.

No encontramos síndrome de abstinencia, patologías o malformaciones asociadas a la toxicomanía materna, lo que podemos atribuirlo a la suspensión de la misma antes del embarazo o de forma temprana en el primer trimestre, asociando los pocos resultados positivos en las pacientes.

Consideramos que la estrecha vigilancia en los hijos de estas pacientes y la toma seriada de niveles en leche materna es necesaria para asegurar un adecuado crecimiento y desarrollo en esta población de riesgo.

Proponemos que la vigilancia en estos pacientes debe ser mayor considerando que los riesgos de alteraciones en el desarrollo, capacidad

visual y auditiva, alteraciones de lenguaje, pero sobre todo los trastornos de conducta reportados en la literatura²⁰ no se pueden determinar con el seguimiento en los primeros seis meses, por lo que estos pacientes deben ser vigilados hasta la adolescencia.

10. ANEXOS

Anexo 1

CUESTIONARIO DE INVESTIGACION.

Determinación de niveles de drogas en leche, sangre materna y sangre de cordón umbilical con seguimiento de crecimiento y desarrollo de hijos de madres adictas atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología del 1° de agosto del 2006 al 31 julio del 2008.

Nombre _____

Registro _____

Fecha de Nacimiento: _____ Hora de Nacimiento: _____

Domicilio y teléfono _____

DATOS DE LA MADRE:

Edad materna: _____

Lugar de Origen: _____

Lugar de residencia _____

Escolaridad materna: _____

Ocupación

a) Hogar b) Empleada c) Profesionista d) Otra

Estado Civil

a) Soltera b) Casada c) Unión libre d) Viuda e) Divorciada

Control prenatal Número de consultas _____

G: _____ P: _____ A: _____ C: _____

Patología materna: _____

Uso actual drogas de abuso

a) Si b) No

Tiempo de consumo en el embarazo: _____

Tiempo de consumo previo al embarazo: _____

Tipo de droga

a) Cocaína b) Marihuana c) Benzodiazepinas d) Morfina

e) Otra: _____

Consumo de droga en PS

a) Si b) No

Tipo de droga

a) Cocaína b) Marihuana c) Benzodiazepinas d) Morfina

e) Otra _____

Tipo de droga encontrada sangre materna

a) Cocaína b) Marihuana c) Benzodíacepinas d) Morfina

Niveles de droga en sangre materna: _____

Tipo de droga encontrada leche materna:

a) Cocaína b) Marihuana c) Benzodíacepinas d) Morfina

Niveles de droga en leche materna

Al nacimiento: _____

DATOS DEL RN

a) Parto eutócico b) Cesárea c) Fórceps

Sexo

a) Masculino b) Femenino c) Indeterminado

Apgar al minuto

a) Menor o igual a 3 b) 3 a 6 c) 7 a 10

Apgar a los 5 minutos

a) Menor o igual a 3 b) 3 a 6 c) 7 a 10

Edad gestacional por FUM: _____

Edad gestacional por Ballard/Capurro: _____

Peso: _____ Talla: _____ Perímetro cefálico: _____

Patología en el RN: _____

Malformaciones congénitas: _____

Tipo de droga en sangre de cordón umbilical:

a) Cocaína b) Marihuana c) Benzodíacepinas d) Morfina

e) Otras: _____

Niveles de drogas en sangre de cordón umbilical: _____

Síndrome de abstinencia

a) Si b) No

Signos y síntomas _____

Anexo 2. CARTA DE CONSENTIMIENTO

Determinación de niveles de drogas en leche, sangre materna y sangre de cordón umbilical con seguimiento de crecimiento y desarrollo de hijos de madres adictas atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología del 1º de agosto del 2006 al 31 julio del 2008

TEXTO DECLARATORIO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

YO _____
(Nombre del participante o de su representante legal)

Declaro libremente que estoy de acuerdo en participar en esta investigación cuyo objetivo, procedimientos, beneficios, y riesgos se me han explicado a mi entero entendimiento y que se especifican en el apartado A de este documento.

Es de mi conocimiento que los investigadores me han ofrecido aclarar cualquier duda o contestar cualquier pregunta que, al momento de firmar la presente, no hubiese expresado o que surja durante el desarrollo de la investigación.

Se me ha manifestado que puedo retirar mi consentimiento de participar en cualquier momento sin que ello signifique que la atención médica que se me proporcione, se vea afectada por este hecho.

Se me ha informado que el participar en este estudio no repercutirá en el costo de la atención médica que se me deba brindar y que toda la información que se otorgue sobre mi (su) identidad y participación será confidencial, excepto cuando yo lo autorice.

Para los fines que se estime conveniente, firmo la presente junto al investigador que me informó y dos testigos.

México D.F. a _____ de _____ del 200__.

	NOMBRE	FIRMA
PARTICIPANTE		
REPRESENTANTE		
INVESTIGADOR	Dra. Leyla Ma. Arroyo Briseño Médico Adscrito Dra. Mariana Canseco Herrera Residente de Neonatología	

TESTIGO

TESTIGO

Apartado A.

Objetivo: Determinar los niveles de drogas de abuso en leche materna y sangre de cordón umbilical.

Procedimiento: Se tomará 2 ml sangre del cordón umbilical posterior al nacimiento del RN. Se obtendrá 2 ml leche humana mediante extracción manual y 2ml de sangre materna.

Beneficios: Conocer los niveles de droga en leche materna y sangre de cordón umbilical y recibir atención médica mensual por 6 meses para evaluar crecimiento y desarrollo del paciente.

Riesgos. No existe ningún tipo de riesgo para la madre y el recién nacido.

Cada mes, por 6 meses se dará una cita donde se valorará al recién nacido.

ANEXO 3 CUESTIONARIO DE SEGUIMIENTO

Determinación de niveles de drogas en leche, sangre materna y sangre de cordón umbilical con seguimiento de crecimiento y desarrollo de hijos de madres adictas atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología del 1º de agosto del 2006 al 31 Julio del 2008

PACIENTE: _____
REGISTRO: _____
FECHA: _____
EDAD: _____ SEXO: _____

SOMATOMETRIA:
PESO: _____ TALLA: _____
PC: _____

TOXICOMANIA: _____
TIEMPO DE CONSUMO: _____
CONTINÚA EL CONSUMO: _____
FRECUENCIA: _____
DATOS DE ABSTINENCIA: _____

ALIMENTACION: _____

SIGNOS VITALES:
FC: _____ FR: _____ TEMPERATURA: _____

INTERROGATORIO:

EXPLORACION:

DIAGNOSTICOS:

11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Evans, AT. Gillogley, K. Uso de sustancias ilícitas durante el embarazo; perspectivas obstétricas. Clin Perinatol, 1991: 1: 25-35
2. Vega, W.A. Kolody, B. Hwang, J. Noble, A. Prevalence and magnitude of perinatal substance exposure in California. N Eng J Med 1993 329:850-854.
3. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs Neonatal Drug Withdrawal Pediatr 1998; 101:1079-88.
4. García del Río, G. Lastra Sánchez, Enfoque diagnóstico-terapéutico del hijo de madre drogadicta. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría 119-25.
5. Mohamed E. Abdel-Latif, Effects of breast Milk on the severity and outcome of neonatal abstinence syndrome among infants of drug-dependent mothers. Pediatrics 2006; 117:e1163-e1169.
6. González-Hachero. Repercusiones en los hijos de la drogadicción de los padres An Esp Pediatr 1999; 51:4-8.
7. Chasnoff, I. Landress H.J. Barrett, M.E. The prevalence of illicit-drug or alcohol use during pregnancy and discrepancies in mandatory reporting in Pinellas County. Florida. N Eng J Med 1990; 320:1202-1206
8. Hepburn. Substance abuse in pregnancy Current Obstetrics & Gynecology 2004; 14: 419–25.
9. S.F. Greenfield et al. Epidemiology of substance use disorders in women. Obstet Gynecol Clin N Am 30 (2003) 413–446.

10. Bolnick M, Rayburn F. Substance use disorders in women: special considerations during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 30 (2003) 545–558.
11. Aguilera, C. Aguirre, I. Abuso de sustancias tóxicas durante el embarazo. *Med Clin (Barc)*. 2005;125(18): 714-6.
12. Lifschiltz, M.H. Wilson, G.S. Smith, E. Factors affecting head growth and intellectual function in children of drug addicts. *Pediatrics* 1985; 75:269-274.
13. Bar-Oz, J Klein, T Karaskov, G Koren Comparison of meconium and neonatal hair analysis for detection of gestational exposure to drugs of abuse. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F98–F100
14. Marilyn A. Huestis, Robin E. Choo. Drug abuse's smallest victims: in utero drug exposure. *Forensic Science International* 2002; 128: 20–30.
15. Shanti, Lucas. Cocaine and the critical care challenge. *Crit Care Med* 2003; 31:1851–9.
16. Ness, Grisso. Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med* 1999; 340: 333-9.
17. Butz AM, Pulsifer M, Marano N, Belcher H, Lears MK, Royall R. Effectiveness of a home intervention for perceived child behavioral problems and parenting stress in children with in utero drug exposure. *Arch Pediatr Adol Med* 2001;155:1029-37.
18. Delaney-Black. Prenatal Cocaine: Quantity of Exposure and Gender Moderation.

19. Shanti. Cocaine and the critical care challenge. *Crit Care Med* 2003; 31: 1951-9.
20. J Dev Behav Pediatr 2004; 25:254–63.
21. Torfs Valie. A population-based study of gastroschisis: demographic, pregnancy and lifestyle risk factors. *Teratology* 1994; 50: 44-53.
22. Woll. Committee on Drugs. American Academy of Pediatrics. Neonatal Drug Withdrawal. *Pediatrics* 1998; 101:1079-88
23. Langenfelda, Therapy of the neonatal abstinence syndrome with tincture of opium or morphine drops. *Drug and Alcohol Dependence* 2005; 77: 31–6.
24. Craig. Substance misuse in pregnancy. *Current Obstetrics & Gynaecology* 2001; 11, 365-71.
25. Rayburn, Maternal and fetal effects from substance use. *Clin Perinatol.* 2007; 559-571.
26. Ostrea. Drugs that affect the fetus and newborn infant via the placenta or breast milk *Pediatric Clinics of North America* 2004; 51: 1-43.
27. Huestis, MA., Choo RE, Drug abuse's smallest victims: in utero drug exposure. *Forensic Science International* 2002; (128): 20-30
28. Marcellus, Care of Substance-Exposed Infants: The Current State of Practice in Canadian Hospitals. *Perinat Neonat Nurs* 2002; 16: 51–68.
29. Martínez. Frías. Análisis del riesgo de defectos congénitos, debido a la ingesta de drogas durante el embarazo. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 41-45

30. Bell, G.L. Lau, K. Problemas perinatales y neonatales por abuso de sustancias. Clin Ped N Amer 1995; 2:247-266.
31. González-Hachero, M.C. Martínez Malagón. Repercusiones en los hijos de la drogadicción de los padres An Esp Pediatr 1999;51:4-8.
32. Hendré et al. Pregnancy and substance abuse Curr Opin Psychiatry 14; 187-193.
33. Kelley. Psychiatric Disorders of Children Living With Drug-Abusing, alcohol – abusing and non-substance-abusing fathers. J.A. Acad. Child Adolescent. Psychyat 2004:43:621-28.
34. Claudine Amiel Tison et al. Valoración neurológica del recién nacido y del lactante. Toray-Masson, S.A Barcelona 1981; 1-49.