

## Revisión de la literatura

# Impacto del consumo materno de cannabis, opioides y alcohol sobre el neurodesarrollo a corto y largo plazo: Una comparación.

## Impact of Maternal Consumption of Cannabis, Opioids, and Alcohol on Neurodevelopment in the Short and Long Term: A Comparison.

Andrea Canizalez<sup>1,a</sup>, María-Antonia Cárdenas-Forero<sup>1,a</sup>, Sara-Sofía Meneses-Yaqueno<sup>1,a</sup>, José-Guillermo Ortega<sup>2,a</sup>

1. Estudiante de Medicina, Semillero de Innovadores en Salud ISSEM.
2. Bacteriólogo Clínico, Doctor en Ciencias Biomédicas, Profesor Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana (Colombia).

### CORRESPONDENCIA

Sara Sofia Meneses Yaqueno  
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-3657-8440>  
Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).  
E-mail: [sarameneses20@javerianacali.edu.co](mailto:sarameneses20@javerianacali.edu.co)

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 08 de noviembre de 2021.

ACEPTADO: 10 de abril de 2023.

### RESUMEN

El consumo de sustancias psicoactivas durante el embarazo ha tenido una tendencia creciente en los últimos años, siendo considerado en la actualidad como un problema de salud pública, principalmente por su alta morbilidad y mortalidad materno-fetal. Las sustancias psicoactivas que se consumen con mayor frecuencia durante el embarazo son el alcohol y el cannabis, aunque los opioides han mostrado un aumento significativo en su consumo por madres gestantes debido a su efecto analgésico. Las propiedades químicas de estas sustancias, como su alta permeabilidad en la barrera placentaria y el paso de estas hacia la leche materna, son factores que influyen en su capacidad de ingresar a compartimentos en directa relación con el feto o lactante y representan un peligro potencial para su neurodesarrollo, ya que pueden interrumpir el desarrollo normal del sistema nervioso central en la embriogénesis y durante el periodo neonatal. El impacto del consumo materno de estas sustancias durante periodos críticos del desarrollo embrionario incluye efectos que se pueden manifestar a corto plazo como son los errores de migración neuronal, desarrollo estructural del encéfalo y alteraciones anatómicas craneofaciales, y largo plazo donde presentan problemas del desarrollo psicomotor, lenguaje y funciones cognitivas. El objetivo de este artículo es realizar una comparación entre el consumo materno de cannabis, opioides y alcohol sobre el neurodesarrollo a corto y largo plazo, realizando una búsqueda a partir de los motores bibliográficos Pubmed, Embase, Scielo y UptoDate con las palabras clave: "cannabis", "marihuana", "alcohol", "ethanol", "opioids", "pregnancy", "embarazo", "maternal", "neurodevelopment", "neurodesarrollo", "brain", "development". Se incluyeron artículos de investigación originales, revisiones sistemáticas de literatura, guías, revisiones de tema y reportes de caso en inglés y en español.

**Palabras clave:** Neurodesarrollo, embarazo, lactante, cannabis, etanol, opioides.

### ABSTRACT

The use of psychoactive substances during pregnancy has exhibited a growing trend in recent years and is now recognized as a significant public health problem due to its high morbidity and maternal-fetal mortality rates. Among the psychoactive substances, alcohol and cannabis are the most frequently consumed during pregnancy, while opioids have shown a significant increase in usage by pregnant mothers due to their analgesic effects. The chemical properties of these substances, such as their high permeability at the placental barrier and their passage into breast milk, are factors that influence their ability to directly impact the fetus or infant, posing a potential danger to neurodevelopment. These substances can disrupt the normal development of the central nervous system (CNS) during embryogenesis and the neonatal period. Maternal consumption of these substances during critical periods of embryonic development can lead to short-term effects such as neuronal migration errors, structural brain development, craniofacial anatomical alterations, and long-term consequences like psychomotor development issues, language impairment, and cognitive dysfunctions. This article aims to compare the impact of maternal consumption of cannabis, opioids, and alcohol on neurodevelopment in the short and long term. The research was conducted using bibliographic engines including Pubmed, Embase, Scielo, and UptoDate with the following keywords: "cannabis," "marijuana," "alcohol," "ethanol," "opioids," "pregnancy," "maternal," "neurodevelopment," and "brain development." The inclusion criteria encompassed original research articles, systematic literature reviews, guidelines, topic reviews, and case reports in both English and Spanish.

**Key words:** Neurodevelopment, pregnancy, breastfed infant, cannabis, ethanol, opioids.

Canizalez A, Cárdenas-Forero MA, Meneses-Yaqueno SS, Ortega JG. Impacto del consumo materno de cannabis, opioides y alcohol sobre el neurodesarrollo a corto y largo plazo: Una comparación. *Salutem Scientia Spiritus* 2023; 9(2):42-57.



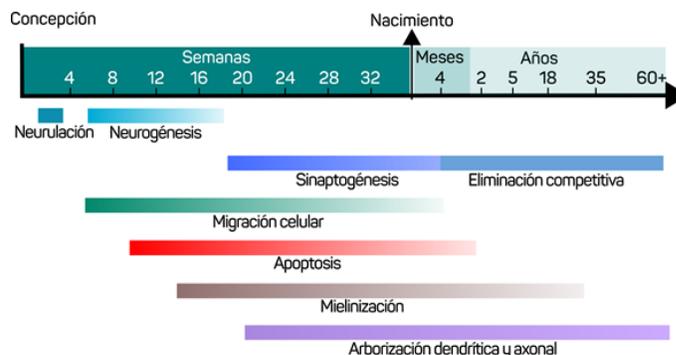
La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

## INTRODUCCIÓN

La incidencia del consumo de drogas en mujeres no embarazadas sigue siendo mayor que en gestantes. Sin embargo, el abuso y poli abuso de sustancias psicoactivas durante el embarazo son problemas de salud pública que continúan siendo muy comunes y que implican una alta morbilidad materno-fetal.<sup>1,2</sup> El periodo prenatal y postnatal temprano son etapas de alta vulnerabilidad para el desarrollo normal del feto y del lactante en crecimiento. Por lo tanto, cualquier factor que pueda alterar la estructura cerebral durante estas etapas tiene el potencial de repercutir negativamente y generar secuelas cerebrales, tanto de forma precoz como tardía.<sup>3</sup> Entre los factores que pueden alterar el neurodesarrollo se encuentra el consumo de sustancias de abuso durante el embarazo, el cual se ha incrementado debido a la legalización de estas sustancias a nivel mundial y a la percepción general de seguridad respecto a su consumo. También se observa automedicación por parte de las madres para tratar síntomas de depresión y ansiedad durante el embarazo.<sup>4</sup> Aunque el cannabis y el alcohol son las sustancias psicoactivas con mayor incidencia de consumo por madres gestantes, se ha demostrado que los opioides están siendo cada vez más utilizados como reguladores de procesos dolorosos que pueden ser originados por el embarazo.<sup>5,6</sup>

El desarrollo del sistema nervioso es un proceso dinámico en el que intervienen factores genéticos, metabólicos y nutricionales, tanto maternos como fetales.<sup>7</sup> El neurodesarrollo es un proceso de crecimiento y maduración que experimenta el sistema nervioso durante la etapa prenatal, la infancia y la adolescencia, y se da a través de una interacción entre el niño y el entorno que lo rodea. Como resultado, se obtiene la maduración de las estructuras nerviosas con el consiguiente desarrollo de las funciones cerebrales que influyen en la formación de la personalidad y las funciones ejecutivas básicas necesarias para la supervivencia de todo ser humano.<sup>8</sup> Este proceso se divide en dos etapas: la etapa prenatal y la posnatal. La etapa prenatal incluye el desarrollo embriológico del cerebro y se divide en cuatro fases: la etapa de neurogénesis o proliferación neuronal, que tiene lugar desde la quinta semana de gestación hasta aproximadamente las 18 semanas de gestación, consiste en el incremento del número de células nerviosas en el embrión llamadas neuroblastos. La sinaptogénesis comienza aproximadamente hacia la semana 18 de gestación y continúa después del nacimiento. La fase de migración inicia en la quinta semana de gestación hasta el cuarto mes de nacimiento y es el proceso por el cual las células nerviosas viajan desde las zonas progenitoras hasta su destino definitivo, ya sea el sistema nervioso central o el sistema nervioso periférico. La apoptosis neuronal es un proceso necesario evolucionado para corregir circunstancias que podrían causar daños mortales en el embrión y se inicia aproximadamente desde la semana ocho de gestación, prolongándose hasta la etapa posnatal. La fase de mielinización es un periodo crítico que comienza aproximadamente en la semana



**Figura 1.** Mecanismos celulares que subyacen a la formación y la maduración del SN: Adaptado de Lenroot RK, Giedd JN. Brain *et al.*<sup>10</sup>

20 de gestación y se continúa hasta la vida adulta<sup>9</sup> (Figura 1). Estas etapas no son consecutivas, sino que se superponen entre sí, lo que significa que pueden ser afectadas simultáneamente por agentes externos o internos. La alteración de cualquiera de estas etapas implica cambios macro y microscópicos que pueden traducirse en alteraciones severas o leves de la función cerebral.<sup>7</sup>

Según el DSM-5, las alteraciones en el neurodesarrollo se clasifican en: discapacidad intelectual, trastorno del espectro autista, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastornos motores, trastorno específico del lenguaje, trastorno de la comunicación y otros trastornos del desarrollo neurológico.<sup>11</sup> Las propiedades químicas del etanol, el cannabis y los opioides facilitan el acceso de estas sustancias a compartimentos directamente relacionados con el feto o lactante, como la cavidad intrauterina y los conductos mamarios, a través del paso a través de la barrera placentaria o la leche materna. Esto altera el desarrollo normal del SNC durante la embriogénesis, el periodo fetal y neonatal.<sup>12</sup> Los individuos expuestos a sustancias psicoactivas durante el embarazo pueden presentar alteraciones a corto plazo, dependiendo de la sustancia de abuso consumida. Estas alteraciones incluyen errores en la migración neuronal, agenesia del cuerpo calloso y comisura anterior, volúmenes más pequeños en las superficies dorsal, medial y ventral del lóbulo frontal, anomalías cerebelosas y del tallo cerebral, malformaciones craneofaciales, dificultad en la alimentación, síndrome de abstinencia y síndrome de alcoholismo fetal en los lactantes.<sup>13</sup> Los efectos a largo plazo se manifiestan como problemas de comportamiento, pobre desarrollo del lenguaje, alteraciones en las funciones cognitivas como la memoria y el aprendizaje, hiperactividad, déficit de atención y desarrollo de depresión y ansiedad.

La presente revisión tiene como objetivo describir y comparar los efectos del consumo de cannabis, alcohol y opioides durante el embarazo y la lactancia sobre el neurodesarrollo a corto y largo

plazo. Se busca examinar detalladamente los impactos específicos que estas sustancias psicoactivas pueden tener en el desarrollo del SNC, tanto en el periodo embrionario como durante la etapa neonatal y la infancia. Además, se pretende analizar las repercusiones a largo plazo en términos del desarrollo de las funciones neurocognitivas superiores y el posible desarrollo de trastornos psiquiátricos en la adolescencia. Se reconoce que este es un tema de gran relevancia en la salud pública, ya que el aumento en el consumo de estas sustancias representa un riesgo significativo para la salud y el bienestar tanto de las madres embarazadas como del producto de la gestación. A través de esta investigación se espera generar conciencia sobre los potenciales daños que estas sustancias pueden generar en el desarrollo neurológico de los niños, y así contribuir al desarrollo de políticas de prevención y educación para las madres en edad fértil sobre los riesgos asociados. Además, se busca ayudar a los profesionales de la salud a tomar decisiones informadas para brindar un cuidado integral durante el embarazo.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda utilizando los motores bibliográficos Pubmed, Embase, Scielo y UptoDate con las siguientes palabras clave: “cannabis”, “marihuana”, “alcohol”, “ethanol”, “opioids”, “pregnancy”, “embarazo”, “maternal”, “neurodevelopment”, “neurodesarrollo”, “brain”, y “development”. Se incluyeron artículos de investigación originales, revisiones sistemáticas de literatura, guías, revisiones de tema y reportes de caso en inglés y en español. Se excluyeron los artículos que no pudieron ser revisados o aquellos que sólo contaban con un resumen disponible. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo entre julio y noviembre de 2021, sin limitación de tiempo para la inclusión de artículos.

## EPIDEMIOLOGÍA DEL CONSUMO DE CANNABIS, ALCOHOL Y OPIOIDES DURANTE EL EMBARAZO

Según datos de la Encuesta Nacional sobre la Salud y el Consumo de Droga de Estados Unidos (NSDUH, por sus siglas en inglés) del 2012, el uso de drogas ilícitas en mujeres embarazadas en edad reproductiva (15 a 44 años) fue de 5,9%, con una mayor frecuencia de uso en adolescentes de 15 a 17 años de edad (18,3%) y en mujeres jóvenes de 18 a 25 años (9%).<sup>14</sup> Según el DANE, en Colombia para el año 2019 el 6,9% de las mujeres que han estado o estaban embarazadas al momento de la encuesta, informaron haber consumido alguna sustancia psicoactiva en su embarazo actual o anterior. Al igual que en la NSDUH, la mayor estimación de frecuencia de uso de sustancias psicoactivas se obtuvo entre las edades de 18 a 24 años (9,6%) y 25 a 34 años (7,6%).<sup>15</sup> Un estudio en el año 2020 que analizó la incidencia reportada en artículos de distintos continentes (excepto África), encontró que la prevalencia de uso de sustancias ilícitas durante el embarazo es similar en todos los continentes.<sup>5</sup> La mayoría de mujeres en

**Tabla 1.** Prevalencia estimada de consumo de drogas ilícitas según continente.<sup>5</sup>

Continente	Prevalencia
Oceanía	1,25%
Sur América	2,03%
Norteamérica	2,7%
Europa	4,87%
Asia	5,94%

gestación que reportaron consumir sustancias psicoactivas fueron adolescentes (5,16%), en comparación con las mayores de 20 años que representaron un menor grupo (1,81%).<sup>5</sup> Aún así, es importante tener en cuenta que por la poca cantidad de estudios realizados en continentes como Oceanía y Asia estos resultados pueden subestimar su consumo global<sup>5</sup> (Tabla 1). En Sudáfrica la prevalencia de uso de drogas en las mujeres embarazadas establecida por medio de detección en orina fue de 8,8%, más alta que la suministrada por autoreporte (3,6%), mientras que la de alcohol por medio de uroanálisis fue de 19,6%.<sup>6</sup> En Australia, un estudio reportó que el 2,4% de mujeres habían consumido drogas antes de saber que estaban embarazadas y 1,6% después de saberlo.<sup>16</sup>

La droga ilícita más usada durante el embarazo es la marihuana y su consumo ha incrementado de un 35% a un 72% en la última década.<sup>17</sup> La prevalencia de su uso durante el embarazo varía entre 2% a 5% en la mayoría de estudios, pero se incrementa entre un 15 a 28% en mujeres jóvenes embarazadas y con desventajas socioeconómicas. La mayoría de mujeres creen que el uso de marihuana durante el embarazo es seguro, por lo que entre el 34 al 60% de las usuarias no detienen el consumo.<sup>18</sup>

El alcohol es otra de las sustancias psicoactivas ilícitas más usada durante el embarazo,<sup>19</sup> con una prevalencia global estimada del 9,8% hasta el 2014. En Estados Unidos, el consumo de alcohol en mujeres embarazadas tuvo una prevalencia del 10,2%, frente a un 3,1% de consumo excesivo.<sup>20</sup> Según el Sistema de Evaluación del Riesgo en el Embarazo (PRAMS por sus siglas en inglés) entre el 2002 y 2009 en Estados Unidos, el 49,4% de las mujeres reportaron consumo de alcohol previo al embarazo, y de éstas, el 87% detuvo su consumo durante la gestación, mientras que el 6,6% únicamente lo redujo y un 6,4% no cambió los hábitos de consumo.<sup>21</sup> La encuesta: “*What Mothers Say: The Canadian Maternity Experiences Survey*” realizada en Canadá en el año 2009 reportó que tres meses antes del embarazo o de conocer que estaban embarazadas, el 62,4% consumieron alcohol, cifra que se redujo a 10,5% de ingesta de alcohol durante la gestación.<sup>22</sup> En cuanto a las sustancias psicoactivas, el 6,7% de mujeres reportaron su uso en los tres meses previos al embarazo, y de estas únicamente el 1,0% continuó consumiendo durante la ges-

tación.<sup>22</sup> El uso de drogas fue más común en mujeres viviendo por debajo del límite de ingresos bajos.<sup>22</sup> Una de las sustancias psicoactivas que ha aumentado considerablemente su uso en la gestación son los opioides. En hospitales de Estados Unidos entre el 2000 y el 2009 se reportó consumo en 1,19 a 5,63 por cada 1000 nacimientos.<sup>14</sup> En 2007, la NSDUH reportó que el 5,2% de las mujeres embarazadas entre 15 y 44 años de edad usaron analgésicos opioides sin supervisión médica adecuada.<sup>23</sup> Asimismo, a medida que ha aumentado el uso de opioides durante el embarazo, se ha evidenciado un aumento en la incidencia del síndrome de abstinencia neonatal (NAS), el cual en el 2012 alcanzó cifras de 5,8 por cada 10000 nacimientos en hospitales (3,4 en 2009).<sup>24</sup> En Canadá, las tasas de recién nacidos con síntomas de abstinencia neonatal asociados a opioides, aumentaron en un 21% entre el año 2013 y 2017.<sup>25</sup> En Europa, se ha estimado que aproximadamente 30.000 mujeres embarazadas usan opioides cada año.<sup>26</sup> En un estudio retrospectivo realizado en el norte de Inglaterra, se encontró que las mujeres que consumieron heroína en la última etapa del embarazo tuvieron bebés que desarrollaron NAS severo y necesitaron una estadía hospitalaria más prolongada que las mujeres que solo usaron metadona.<sup>27</sup> García-Algar *et al* estudiaron la exposición fetal a drogas de abuso a través del análisis del meconio de 1209 recién nacidos en el Hospital del Mar (Barcelona, España), y encontraron una positividad del 10,9% de los recién nacidos, con una prevalencia específica de exposición fetal a heroína del 4,7% y cannabis del 5,3%.<sup>28</sup> En Latinoamérica, Magri *et al* estudiaron en Montevideo, la prevalencia del consumo de sustancias psicoactivas durante la gestación en 900 púerperas mediante encuestadas durante su internación en el Centro Hospitalario Pereira Rossell y Hospital de Clínicas, además se realizó la detección de biomarcadores de exposición fetal a drogas en meconio de los hijos de dichas púerperas. La encuesta mostró un consumo de 37% de alcohol y 1,5% de marihuana durante la gestación, mientras que las pruebas en el meconio revelaron exposición fetal al alcohol del 40%, marihuana 2% y opiáceos 0,5%.<sup>29</sup> Los datos epidemiológicos mencionados, muestran una marcada heterogeneidad en las cifras dependiendo de la sustancia y del país o continente que fue evaluado. Aunque se encontraron diferentes porcentajes de prevalencia e incidencia, no hay datos específicos de las sustancias que puedan ser comparables para los diferentes países. La región con más estudios y datos arrojados es América del Norte, no obstante, no todos los estudios incluyeron de manera simultánea las tres sustancias revisadas.

## MECANISMOS DE ACCIÓN DEL CANNABIS, ALCOHOL Y OPIOIDES EN EL CEREBRO

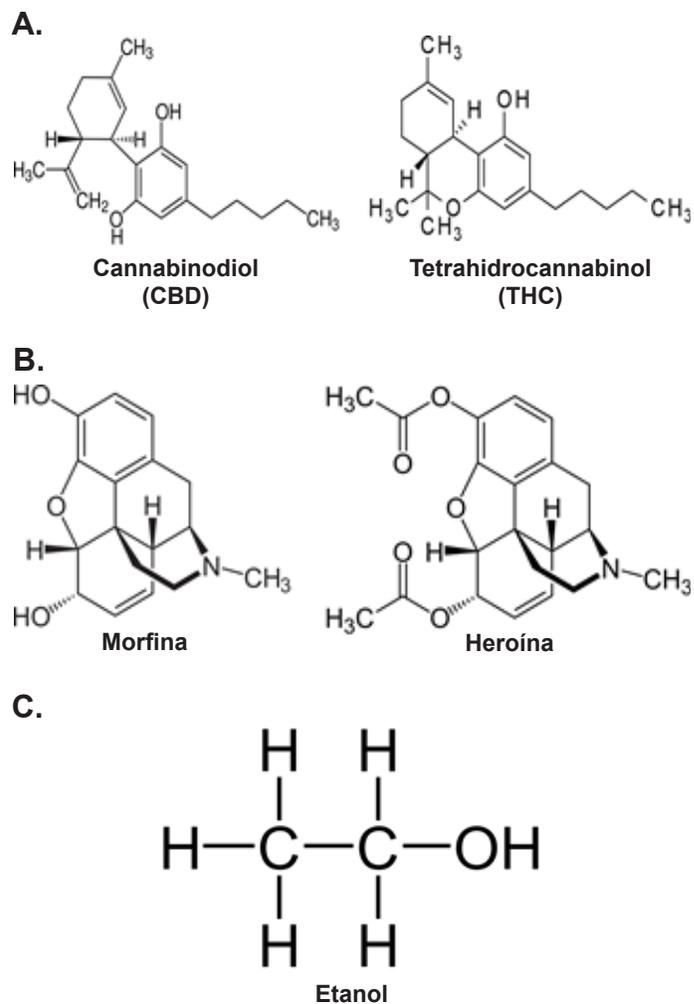
Para comprender las principales alteraciones en el neurodesarrollo debido a la exposición a sustancias de abuso como el cannabis, opioides y alcohol, es importante conocer cada sustancia, su mecanismo de acción y las vías moleculares que regulan. Los cannabinoides son sustancias con una estructura cíclica de 21

carbonos, compuestas generalmente por tres anillos: ciclohexeno, tetrahidrofurano y benceno. Los principales cannabinoides derivados de la planta *Cannabis Sativa L* (hachís, marihuana) son el 9-tetrahidrocannabinol (THC), el cannabidiol (CBD) y el cannabinol (CBN)<sup>30</sup> (Figura 2). El THC es el cannabinoide con mayor potencia psicoactiva y presenta propiedades hidrofóbicas, lo que lo hace muy soluble en lípidos. Cuando los productos derivados de *Cannabis Sativa L* se consumen en forma de cigarrillos y se inhalan a través de los pulmones junto con otros componentes del humo, la entrada del THC en la sangre y su posterior distribución en tejidos es muy rápida, mostrando una cinética similar a la administración intravenosa. La concentración máxima de THC en sangre se alcanza antes de que se termine de consumir el cigarrillo.<sup>31,32</sup> La ingestión de cannabinoides por vía oral resulta en niveles plasmáticos de THC inicialmente más bajos que cuando se administra por inhalación. La biodisponibilidad oral se ve reducida debido a la sensibilidad del THC a la acidez del jugo gástrico, su metabolismo intestinal y hepático, así como su acceso a la circulación entero hepática.<sup>33</sup> Hasta el momento, se han identificado dos receptores de membrana para cannabinoides: el receptor CB1 y el receptor CB2. Ambos son receptores acoplados a proteínas G.<sup>31</sup> Los receptores CB1 se localizan principalmente en el SNC. Estudios inmunohistoquímicos en cerebro de ratas han mostrado una mayor densidad de receptores CB1 en los ganglios basales (sustancia nigra, globo pálido, núcleo entopeduncular y caudado-putamen lateral), así como en ciertas partes del hipocampo. La densidad de estos receptores es moderada en las capas I y IV de la corteza cerebral, mientras que se encuentran en menor cantidad en el hipotálamo, tallo cerebral y médula espinal. Además de su localización en el cerebro, los receptores CB1 también están presentes en células del bazo, las amígdalas, el corazón, la próstata, el útero, el ovario y a nivel pre sináptico en terminales nerviosas simpáticas.<sup>34</sup> La activación de los receptores de cannabinoides CB1 conduce a la inhibición de la adenilato ciclasa, la regulación de diferentes canales iónicos y la activación de la vía de las MAP quinasas.<sup>31</sup> La inhibición de la vía de la adenilato ciclasa resulta en una disminución de los niveles intracelulares de AMPc, lo que reduce la actividad de proteínas quinasas dependientes de este nucleótido cíclico (PKA), que regulan funciones del metabolismo celular y la expresión génica. La activación de los receptores cannabinoides también induce la inhibición de los canales de calcio tipo N y P/Q, así como el aumento de la conductancia del ion potasio (K<sup>+</sup>). El efecto combinado sobre ambos tipos de canales parece ser la base de la inhibición que los cannabinoides ejercen en la liberación de neurotransmisores como el glutamato y el GABA.<sup>35</sup>

Los opioides son sustancias con propiedades analgésicas, también conocidas como narcóticos, que se obtienen del opio, una sustancia originalmente obtenida de la planta conocida como adormidera o amapola *Papaver somniferum*.<sup>36-37</sup> El término opiáceo se refiere a las drogas que se derivan naturalmente de esta planta,

como la morfina o la heroína, mientras que el término opioide se utiliza comúnmente para designar tanto sustancias naturales como sintéticas que se unen a los receptores opioides.<sup>38</sup> Los opioides se clasifican en naturales (morfina y codeína), semisintéticos (heroína, hidrocodona, oxicodona, oximorfona, buprenorfina e hidromorfona) y sintéticos (metadona, fentanilo, meperidina y tramadol).<sup>39</sup> El opio contiene más de 20 alcaloides activos, entre los que destacan la morfina (9%-17% del total), la noscapina (2%-9%), la papaverina y la tebaína en proporciones menores.<sup>40</sup> Estas moléculas interactúan de forma estereoespecífica con receptores proteicos ubicados en la membrana de ciertas células del SNC, en las terminaciones nerviosas periféricas y en las células del sistema digestivo. Los principales efectos de los opioides están mediados por tres grandes familias de receptores acoplados a proteína G: Mu ( $\mu$ ), Delta ( $\delta$ ) y Kappa ( $\kappa$ ).<sup>41</sup> La mayoría de los analgésicos opioides disponibles en la actualidad actúan como agonistas, inhibiendo la apertura de los canales de calcio dependientes de voltaje en las neuronas presinápticas y abriendo los canales de potasio en las neuronas postsinápticas. Esto provoca una hiperpolarización de la membrana y, como resultado, se reduce su activación, lo que conlleva a acciones inhibitorias.<sup>42</sup> Las propiedades analgésicas, así como los efectos de euforia, depresión respiratoria y dependencia física de la morfina (uno de los opioides más utilizados en el ámbito médico), son principalmente el resultado de las acciones sobre los receptores  $\mu$ .<sup>43</sup>

El etanol, el principal componente de las bebidas alcohólicas, es un compuesto líquido incoloro e inflamable.<sup>44</sup> Su fórmula química es  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$  (Figura 2) y posee características hidrófilas e hidrofóbicas. Debido a su bajo peso molecular, es soluble en agua y tiene una alta capacidad de difusión y distribución en todos los fluidos y tejidos corporales, ya que atraviesa rápidamente las membranas celulares.<sup>45</sup> La absorción del etanol ocurre principalmente en el estómago (70%) y en el duodeno (25%), mientras que sólo un pequeño porcentaje se absorbe en el resto del tracto gastrointestinal.<sup>46</sup> Dado su fácil paso a través de las membranas celulares, el etanol ingresa al SNC a través de la barrera hematoencefálica, donde actúa como un depresor psicotrópico. Sus mecanismos de acción más importantes ocurren mediante la estimulación de la liberación del ácido gamma amino butirato (GABA), el principal neurotransmisor inhibitorio, y la inhibición de la liberación de glutamato, el principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso.<sup>45</sup> El etanol potencia los efectos de GABA al actuar directamente sobre sus receptores, aumentando la conductancia del ion cloruro y generando una hiperpolarización de la membrana. Esto produce efectos de depresión neurológica en la intoxicación aguda y estimulación psíquica al inicio del consumo, como sedación, pérdida de la inhibición y relajación.<sup>45-47</sup> Además, el etanol puede modular positiva o negativamente la liberación de otros neurotransmisores cerebrales como la dopamina, la norepinefrina y la serotonina. Durante el consumo agudo, aumenta la liberación de serotonina, lo que podría explicar la sensación de



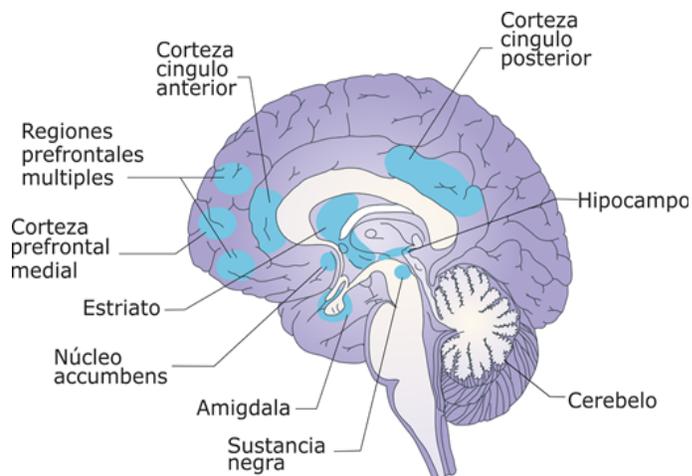
**Figura 2.** Estructura química del etanol, morfina, heroína y los principales cannabinoides. A. El cannabis contiene más de 500 compuestos químicos diferentes, entre ellos al menos 113 son cannabinoides siendo los principales el Tetrahydrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD).<sup>52,54</sup> B. Estructura química de la morfina, opioide natural y de la heroína, opioide semisintético.<sup>55</sup> C. Estructura química del etanol, compuesto químico orgánico alifático con un grupo funcional hidroxilo, su fórmula química es  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$ .<sup>56</sup>

bienestar y buen estado de ánimo experimentada en la intoxicación por etanol.<sup>45</sup> Sin embargo, en el consumo crónico o en la abstinencia, se observa una disminución en el recambio de serotonina en el SNC y en sus concentraciones, lo cual también ocurre con la norepinefrina.<sup>47</sup> La disminución de estos neurotransmisores conduce a diversos síndromes clínico-neurológicos que se manifiestan en el alcoholismo crónico.<sup>47</sup> El etanol también actúa sobre los receptores opioides, estimulando el receptor  $\mu$  y aumentando la liberación de dopamina, lo que afecta directamente al sistema de recompensa y genera sensaciones de placer. Por otro lado,

tiene un efecto negativo sobre los receptores opioides  $\delta$ , lo que incrementa la adicción a esta sustancia.<sup>45</sup> El etanol disminuye los niveles de glutatión peroxidasa y su metabolismo a través de CYP2E1, lo que compromete la capacidad antioxidante endógena.<sup>48</sup> La enzima CYP2E1 se expresa principalmente en hepatocitos, pero también en otros tejidos como el seno, cerebro, riñón y pulmones, y metaboliza muchos procarcinógenos, incluido el etanol.<sup>49</sup> La oxidación del etanol genera radicales superóxido, los cuales pueden oxidar los ácidos grasos poliinsaturados de las células del SNC en desarrollo durante la gestación. Este aumento en la producción de radicales libres en el feto resulta en un mayor daño mitocondrial y muerte selectiva de las células de la cresta neural, que son fundamentales para el desarrollo normal del SNC, debido a la deficiencia de zinc.<sup>50-51</sup> Además, los radicales libres y las especies reactivas de oxígeno pueden inducir apoptosis no controlada, lo que puede resultar en un mayor daño en el tejido cerebral.<sup>52-53</sup> La presencia de CYP2E1 es fundamental en el inicio de la organogénesis y los procesos oxidativos del etanol pueden interferir, causando daños en el tejido cerebral fetal que se manifiestan como disfunción del SNC detectada únicamente después del parto.<sup>52</sup> Adicionalmente, el etanol también afecta el metabolismo del folato, que es fundamental en las etapas iniciales del desarrollo durante el periodo embrionario. Esto ocurre mediante la inhibición competitiva de la enzima que convierte el retinol en ácido retinóico, un modulador de varios genes que regulan el desarrollo.<sup>50</sup> Neuroanatómicamente, las drogas de abuso, incluido el cannabis, el alcohol y los opioides, tienen un impacto principalmente en tres estructuras cerebrales (Figura 3):

- **Ganglios basales:** Estas estructuras desempeñan un papel crucial en el mantenimiento de los movimientos corporales suaves y coordinados, el aprendizaje de comportamientos rutinarios y la formación de hábitos. Dos subregiones de los ganglios basales son especialmente relevantes en los trastornos por consumo de sustancias: el núcleo accumbens, implicado en la motivación y la experiencia de recompensa, y el cuerpo estriado dorsal, involucrado en la formación de hábitos y otros comportamientos rutinarios.<sup>56</sup>
- **Amígdala extendida y sus subregiones:** Ubicadas debajo de los ganglios basales, estas estructuras regulan las respuestas cerebrales al estrés, incluyendo las respuestas de comportamiento como “luchar o huir” y las emociones negativas como malestar, ansiedad e irritabilidad.<sup>57</sup>
- **La corteza prefrontal:** Esta región cerebral es responsable de los procesos cognitivos complejos conocidos como “función ejecutiva”. La función ejecutiva abarca la capacidad de organizar pensamientos y actividades, priorizar tareas, gestionar el tiempo, tomar decisiones y regular el comportamiento.<sup>58</sup>

Los efectos gratificantes de las sustancias de abuso involucran la actividad en el núcleo accumbens, que incluye la activación del sistema de señalización de dopamina y opioides en el cerebro. Numerosos estudios han demostrado que las neuronas que liberan dopamina se activan directa o indirectamente por todas las sustancias adictivas. Además, el sistema opioide del cerebro, que incluye opioides naturales (endorfinas, encefalinas y dinorfinas) y sus tres tipos de receptores opioides ( $\delta$ ,  $\kappa$  y  $\mu$ ), desempeñan un papel fundamental en la mediación de los efectos gratificantes de las sustancias adictivas como los opioides y el alcohol.<sup>60,61</sup>



**Figura 3.** Vista medial de los principales sitios de acción en el SNC del Cannabis, Opioides y Alcohol. Vista esquemática de los ganglios basales, amígdala extendida y corteza prefrontal. principales sitios de acción en el SNC del cannabis, opioides y alcohol.<sup>60</sup>

La activación del sistema opioide por estas sustancias estimula directa o indirectamente el núcleo accumbens a través del sistema dopaminérgico. Se sabe que los cannabinoides, al igual que otras drogas, producen un aumento de la dopamina en los ganglios basales, lo que genera una sensación de placer, e interactúan con una amplia variedad de otros sistemas y circuitos en el cerebro que contienen receptores para los neurotransmisores cannabinoides naturales del organismo. Los efectos pueden variar de un usuario a otro, pero a menudo incluyen distorsiones en la coordinación motora y la percepción del tiempo<sup>62</sup> (Figura 4).

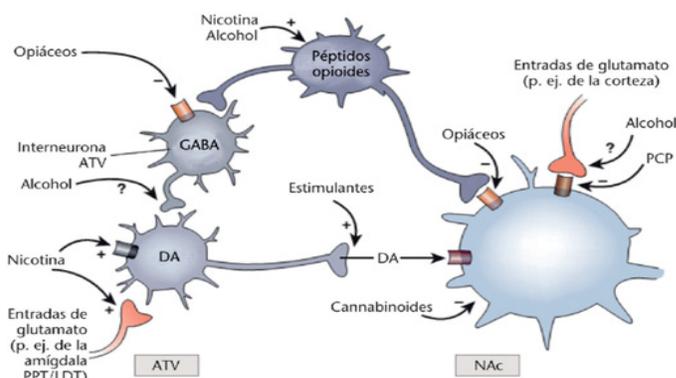
### IMPACTO DEL CONSUMO DE CANNABIS OPIOIDES Y ALCOHOL DURANTE EL EMBARAZO SOBRE EL NEURODESARROLLO

El transporte de sustancias a través de la placenta, tanto de la madre al feto como del feto a la madre, se establece alrededor de la quinta semana de vida intrauterina. Antes de la formación de la placenta, cualquier sustancia puede actuar directamente sobre las células embrionarias o, de otra manera, afectar los órganos maternos, alterando su función e impactando indirectamente en el embrión.<sup>63</sup> Casi todas las sustancias de abuso cruzan fácilmente la placenta durante el embarazo, exponiendo al embrión/feto a concentraciones iguales, o incluso superiores, a las que tiene su madre en sangre.<sup>12</sup>

#### Cannabis

Se sabe que el THC atraviesa fácilmente la placenta y se distribuye rápidamente en el cerebro y la grasa del feto después de su

ingestión o inhalación por parte de la mujer embarazada. Después de la ingestión materna, las concentraciones de THC en la sangre fetal son aproximadamente de un tercio a un décimo de las concentraciones maternas.<sup>64,65</sup> La exposición intrauterina al cannabis generalmente no se asocia con defectos de nacimiento congénitos.<sup>64</sup> Aunque pocos estudios han abordado los efectos a corto plazo del uso de cannabis durante el embarazo, la evidencia de los efectos adversos independientes de la marihuana en neonatos y el desarrollo prenatal en humanos es aún limitada. La inconsistencia en los hallazgos puede deberse a la confusión potencial causada por la alta correlación entre el uso de marihuana y el consumo simultáneo de otras sustancias, como cigarrillos y alcohol.<sup>65</sup> El estudio OPPS demostró que la exposición intrauterina al cannabis no se asoció con alteraciones en la cognición y el lenguaje en la etapa de 1 a 3 años, según pruebas de expresión y comprensión del lenguaje de Reynell y pruebas de habilidades McCarthy.<sup>66</sup> Sin embargo, se han reportado efectos a largo plazo en el desarrollo físico y conductual en niños expuestos prenatalmente al cannabis, manifestándose alteraciones en la continuidad y organización del sueño desde el nacimiento hasta los tres años de vida. Otros estudios han informado un mayor tiempo de vigilia y número de despertares, que son indicadores de diferencias sutiles tempranas en el desarrollo del cerebro.<sup>38</sup> Estos resultados sugieren que los mecanismos neurofisiológicos que controlan la excitación del bebé / niño pequeño y los ciclos del sueño pueden alterarse por el consumo de cannabis durante el embarazo. Este cambio de comportamiento puede reflejar una leve lesión en el tronco encefálico, especialmente en las neuronas que componen los núcleos del rafe. Sin embargo, se desconoce la importancia a largo plazo de estos efectos.<sup>65</sup> En niños en edad escolar se ha encontrado un déficit de atención sostenida en tareas que diferencian entre impulsividad y vigilancia, así como una mayor frecuencia de problemas de comportamiento.<sup>67</sup> Además, se han observado alteraciones en las funciones ejecutivas (lóbulo frontal).<sup>1</sup> La función ejecutiva se define como la capacidad de mantener un conjunto adecuado de resolución de problemas para alcanzar una meta en situaciones nuevas o exigentes, e implica la integración de procesos cognitivos y habilidades de autorregulación. La disfunción ejecutiva puede manifestarse en forma de problemas de conducta, incapacidad para mantener la atención (deficiencias en la vigilancia), mayor distracción e incapacidad para actuar sobre el conocimiento acumulado, así como peor desempeño en las áreas del lenguaje y la memoria.<sup>67</sup> También, se han encontrado alteraciones en las funciones cognitivas como la memoria y déficits en habilidades escolares, así como alteraciones afectivas como la depresión y síntomas de ansiedad.<sup>1</sup> Aunque los precursores del funcionamiento ejecutivo están presentes en bebés y niños pequeños (por ejemplo, comportamiento de permanencia de objetos), el funcionamiento prefrontal en áreas como la atención selectiva, la integración de información y la fluidez verbal aparentemente no es difícil de evaluar hasta que los niños se acercan o alcanzan la edad escolar.<sup>66</sup> Otros estudios mencionan que la exposición materna al cannabis



**Figura 4.** Esquema simplificado de las acciones gratificantes agudas convergentes de sustancias adictivas en el núcleo accumbens (Nac) y el área tegmental ventral (Vta). Descripción: Las neuronas dopaminérgicas que se originan en el área tegmental ventral (Vta) se proyectan al Nac. Los péptidos opioides actúan tanto en el Vta como en el Nac. A pesar de las diversas acciones iniciales, las sustancias adictivas producen algunos efectos comunes sobre el Vta y Nac. Los estimulantes aumentan directamente la transmisión de dopamina (DA) en la Nac. Los opioides, el alcohol y los inhalantes (p. Ej., El disolvente tolueno) hacen lo mismo indirectamente. El alcohol también activa la liberación de péptidos opioides. La heroína y los analgésicos opioides recetados activan directamente los receptores de péptidos opioides. Cannabinoides puede actuar en el Vta para activar las neuronas de dopamina, pero también actuar sobre las propias neuronas.

no se ha asociado con una diferencia en el coeficiente intelectual, pero sí con peores puntuaciones en atención y razonamiento abstracto.<sup>67-69</sup> Varios investigadores han discutido el hecho de que las anomalías del sistema nervioso central pueden ser “silenciosas” o subclínicas en la infancia y la niñez temprana, pero emergen en edades posteriores y se manifiestan como dificultades cognitivas o de aprendizaje.<sup>69</sup> Algunos estudios han encontrado una asociación entre el consumo materno de cannabis durante el embarazo y la incidencia del trastorno del espectro autista en la descendencia, resaltando que la incidencia de déficit intelectual y trastornos del aprendizaje fue mayor entre los hijos de madres que consumieron cannabis durante el embarazo.<sup>70</sup> Aunque los efectos del consumo de cannabis durante la etapa gestacional, la niñez y la adolescencia son escasos, los resultados reportados sugieren un mayor riesgo de depresión y trastorno por déficit de atención con hiperactividad en la vida adulta.<sup>71</sup> Es importante tener en cuenta que al cannabis se le ha atribuido un uso medicinal como antiemético,<sup>72</sup> e incluso en algunas culturas se ha utilizado como tratamiento para las náuseas durante el embarazo.<sup>73</sup> Actualmente, se están llevando a cabo investigaciones para examinar el uso potencial del fármaco como tratamiento para la hiperemesis gravídica, una forma grave de náuseas y vómitos durante la gestación que a menudo requiere hospitalización.<sup>74</sup> Sin embargo, se necesitan más investigaciones

para estudiar la naturaleza exacta de la relación entre el consumo de cannabis y las náuseas graves durante el embarazo, así como para cuantificar otros riesgos para la madre y el feto asociados con el consumo de cannabis medicinal.<sup>72</sup>

## Opioides

Ha sido difícil estudiar y establecer las alteraciones en el neurodesarrollo relacionadas con opioides, así como sus efectos teratogénicos, en humanos debido a que la mayoría de las investigaciones disponibles se basan en informes maternos y/o al uso concurrente de múltiples sustancias. A excepción del síndrome de alcoholismo fetal, no se ha descrito ningún síndrome específico de defecto congénito relacionado con drogas ilícitas o recetadas. Sin embargo, se sabe que los fetos expuestos a opioides en el útero tienen una mayor probabilidad de presentar defectos de nacimiento, como tabique cono ventricular, defectos del tabique auriculoventricular, síndrome del corazón izquierdo hipoplásico, espina bífida y gastrosquisis, los cuales no se abordarán en este artículo.<sup>38</sup> Estudios en animales y humanos han demostrado que los opioides atraviesan la barrera placentaria, lo que puede ocasionar síndrome de abstinencia neonatal.<sup>75,76</sup> Algunos estudios en niños pequeños indican la probabilidad de problemas relacionados con el control ejecutivo y la atención, aumento del tono muscular e irritabilidad.<sup>77-78</sup> En estudios con animales, se ha demostrado que la exposición a codeína, heroína, hidromorfona, meperidina, metadona, morfina y propoxifeno durante el período de gestación puede provocar anomalías del SNC, como alteraciones de la vaina de mielina en el cerebro en desarrollo, interrupción de la migración neuronal y/o la supervivencia celular.<sup>79-80</sup> Dos estudios epidemiológicos sugieren que puede haber una asociación entre la clase de opioides y las anomalías del SNC, específicamente los defectos del tubo neural, con una razón de probabilidades (OR) que varía de 1,7 a 2,9. Aunque pocos estudios han examinado opioides individuales debido al número limitado de casos expuestos, se ha observado un mayor riesgo de defectos del tubo neural con codeína e hidrocodona.<sup>79</sup> En un estudio realizado por Castro *et al*, se informó que la concentración del metabolito de metadona, EDDP (2-etiliden-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina), en la placenta mostró una correlación significativa y negativa con la circunferencia de la cabeza del recién nacido. Además, se observó una correlación positiva y significativa entre la relación de concentración de EDDP/metadona y la puntuación máxima del síndrome de abstinencia neonatal (NAS). No se encontraron otras correlaciones significativas, y aún se desconoce la importancia clínica de estas asociaciones.<sup>81</sup> El síndrome de abstinencia neonatal se refiere a un conjunto de síntomas de abstinencia a opioides que pueden ocurrir en un porcentaje de recién nacidos cuyas madres fueron adictas o recibieron tratamiento con opioides durante el embarazo.<sup>82</sup> En la mayoría de los casos, los signos del síndrome aparecen aproximadamente 72 horas después del nacimiento y pueden durar entre 8 y 16 semanas o incluso más.<sup>39</sup> Se ha obser-

vado que dosis altas de metadona administradas a las madres antes del parto están asociadas no solo con una mayor incidencia de tratamiento para la abstinencia, sino también con episodios más prolongados de NAS.<sup>83</sup> El NAS se caracteriza por alteraciones en el sistema nervioso autónomo, el tracto gastrointestinal y el sistema respiratorio, y sus manifestaciones clínicas iniciales pueden variar. Los síntomas pueden comenzar de forma leve y transitoria, ser intermitentes o tardíos, o aparecer de manera aguda y luego evolucionar hacia un cuadro de abstinencia subaguda. El cuadro de abstinencia es más intenso en los niños cuyas madres han sido usuarias de drogas durante mucho tiempo y cuanto más cerca del parto se haya producido el consumo de droga, mayor será el retraso en la aparición de los síntomas y más intensos serán estos.<sup>39</sup> Las principales implicaciones en el sistema nervioso incluyen hipertensión, temblores, hiperreflexia, irritabilidad, inquietud, llanto agudo, perturbaciones del sueño y convulsiones. En relación con el sistema nervioso autónomo, pueden presentarse bostezos, congestión nasal, sudoración excesiva, estornudos, febrícula y manchas irregulares en la piel.<sup>39</sup> Los síntomas del NAS se resuelven gradualmente en unas pocas semanas y el desarrollo temprano de estos niños no difiere significativamente del de sus compañeros.<sup>84</sup> Se han realizado estudios observacionales que han informado sobre anomalías en el desarrollo visual y neurológico en bebés cuyas madres abusan de drogas y se les prescribe un sustituto de metadona durante el embarazo. Sin embargo, hasta la fecha, no se ha llevado a cabo ningún estudio prospectivo en esta población de niños, por lo que se desconoce la prevalencia de disfunción visual en ellos. Estas alteraciones pueden persistir hasta los seis meses de edad, aunque, aún no está claro si continúan en la primera infancia o se resuelven con el tiempo.<sup>85</sup> Los efectos a largo plazo de la exposición a opioides no han sido ampliamente investigados. No obstante, un reciente estudio longitudinal mostró que en adolescentes de 17 años evaluados nuevamente a los 22 años (después de haber sido expuestos a opioides durante la gestación o lactancia), se observaron diferencias cognitivas. El grupo expuesto presentaba una menor capacidad cognitiva y más dificultades en el funcionamiento motor fino en comparación con el grupo no expuesto, aunque ambos grupos se encontraban dentro de los límites normales.<sup>86</sup> Las principales consecuencias y complicaciones asociadas con el consumo de opiáceos durante el embarazo incluyen el riesgo de aborto, abruptio de placenta, ruptura prematura de membranas, parto prematuro, restricción en el crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, preeclampsia, muerte intrauterina, hemorragias posparto, síndrome de distres respiratorio, mortalidad neonatal, anomalías cognitivas y síndrome de abstinencia neonatal (NAS por sus siglas en inglés). Este último síndrome está más asociado con la terapia de metadona para mujeres embarazadas adictas a los opiáceos.<sup>39,87</sup>

## Etanol

El etanol atraviesa la placenta por medio de difusión simple y se

distribuye rápidamente dentro del compartimento fetal, acumulándose en el líquido amniótico debido a una disminución en la tasa de eliminación (34% de la tasa de eliminación materna).<sup>47</sup> Un estudio en mujeres en el segundo trimestre de gestación que consumieron una única dosis baja de etanol mostró que, además de la disminución en la tasa de eliminación mencionada anteriormente, existe una transferencia lenta de etanol al líquido amniótico. Se propuso que el líquido amniótico actúa como un reservorio para el etanol en el útero, de modo que el feto puede estar expuesto a esta sustancia durante más tiempo.<sup>48</sup> Además, la excreción de xenobióticos en el líquido amniótico, que luego el feto deglute, agrava aún más esta exposición.<sup>47</sup> La exposición prenatal al etanol se ha asociado con múltiples anomalías estructurales fetales, incluyendo malformaciones renales, cardíacas y craneofaciales, entre otras.<sup>88</sup> El consumo de etanol durante el embarazo contribuye a una amplia gama de alteraciones neurocomportamentales en los fetos expuestos, que incluyen hiperactividad y problemas de atención, aprendizaje y memoria, así como disfunciones en el desarrollo social y emocional.<sup>89</sup> La consecuencia más grave de la exposición al etanol durante el embarazo es el síndrome de alcoholismo fetal.<sup>89</sup> Los mecanismos identificados en la patogenia del consumo de etanol durante el embarazo son múltiples e incluyen procesos como muerte celular, la reducción de la proliferación, las alteraciones de migración, la pérdida de adhesión, las alteraciones en la diferenciación y la función celular, así como la desregulación de la expresión génica.<sup>50</sup> Los estudios experimentales en animales han demostrado que el etanol puede afectar numerosas áreas del cerebro, incluyendo la corteza cerebral (corteza frontal y parietal), el cerebelo y el hipocampo.<sup>90</sup> Las autopsias realizadas en infantes expuestos a alcohol etílico durante la etapa gestacional evidencian un daño generalizado en casi todo el cerebro. Adicionalmente, se observaron errores en la migración neuronal, agenesia del cuerpo calloso y la comisura anterior, así como anomalías en el cerebelo y el tallo cerebral.<sup>91</sup> En consecuencia, el consumo de alcohol durante el embarazo puede generar trastornos del movimiento, equilibrio, aprendizaje y memoria en el bebé, como resultado de la pérdida neuronal y la alteración de la estructura normal del cerebro.<sup>90</sup> Un estudio prospectivo de cohortes realizado en Australia analizó la asociación entre la exposición prenatal al alcohol y la forma craneofacial de los niños a los 12 meses de edad. Concluyó que incluso niveles bajos de ingesta materna de etanol ( $\leq 20$  g de alcohol absoluto por ocasión o  $\leq 70$  g de alcohol absoluto por semana), pueden afectar el desarrollo craneofacial normal.<sup>92</sup> Además, se ha demostrado que la disminución de la bóveda craneal con una reducción paralela del tamaño cerebral, particularmente en los lóbulos frontales, es el hallazgo más común en estudios de resonancia magnética nuclear en sujetos expuestos prenatalmente al consumo de alcohol.<sup>91</sup> Estas anomalías podrían explicar las alteraciones cognitivas y comportamentales que se presentan en estas personas, y demuestran que el crecimiento y desarrollo del cerebro continúan siendo afectados incluso después de la etapa prenatal, interfiriendo significativamente en su funcionamiento

normal.<sup>91</sup> La consecuencia más grave de la exposición al etanol durante el embarazo es el síndrome de alcoholismo fetal (SAF).<sup>89</sup> Los trastornos del espectro alcohólico fetal (TEAF) son un grupo de signos y síntomas (Tabla 2) que pueden ocurrir en niños expuestos prenatalmente al consumo de etanol. El SAF se considera actualmente como la forma más común de deficiencia mental teratogénica<sup>93</sup> y se asocia con alteraciones en la inteligencia, déficit de atención, funciones neuropsicológicas alteradas, alteraciones visuales y auditivas, trastornos del sueño y del comportamiento, y deformidades craneofaciales.<sup>93-94</sup> Los criterios diagnósticos de SAF son aquellos recomendados por la *Research Society on Alcoholism*, que incluyen antecedentes confirmados de abuso de alcohol materno y hallazgos en el examen físico del niño, como:<sup>94</sup>

- Retraso del crecimiento prenatal o posnatal (altura y peso por debajo del percentil 10).
- Disfunción del SNC (anomalía neurológica, retraso en el desarrollo o deterioro intelectual).
- Anomalías craneofaciales características (al menos dos de las siguientes: microcefalia, microftalmia o fisuras palpebrales cortas y filtrum poco desarrollado, labio superior delgado y aplanamiento del labio superior).

Las anomalías craneofaciales del SAF están relacionadas con los efectos apoptóticos inducidos por el alcohol, especialmente en las células de la cresta neural,<sup>95</sup> mientras que los efectos neuropsiquiátricos pueden explicarse porque el etanol favorece la apoptosis de las neuronas serotoninérgicas, como se ha observado en estudios con modelos animales de ratas<sup>96</sup> y en neuroimágenes funcionales, donde se pueden observar niveles reducidos de serotonina en el córtex y niveles elevados de dopamina en los ganglios basales.<sup>97</sup> Hasta el momento, no existe cura para el FASD y son irreversibles, pero se pueden prevenir por completo si las mujeres se abstienen del consumo de etanol mientras intentan quedar embarazadas o durante el embarazo.<sup>98-99</sup> Se ha demostrado que intervenciones tempranas, desde el nacimiento hasta los tres años de edad, pueden mejorar el pronóstico de los niños afectados. Estas intervenciones incluyen el uso de medicamentos para disminuir los síntomas, como estimulantes, neurolépticos, antidepresivos o ansiolíticos, terapia conductual y educativa, entrenamiento a los padres, entre otros.<sup>100-101</sup>

### IMPACTO DEL CONSUMO DE CANNABIS, OPIOIDES Y ALCOHOL DURANTE LA LACTANCIA EN EL NEURODESARROLLO

La leche materna contiene nutrientes clave como grasas, carbohidratos, proteínas, vitaminas y minerales necesarios para la nutrición óptima del lactante, quien debe ser alimentado exclusivamente con leche materna durante al menos los primeros seis meses de vida.<sup>102</sup> El desarrollo normal del lactante depende en gran medida de este periodo de lactancia exclusiva, y de igual manera se ha demostrado que el contacto piel a piel brinda un vínculo emocional positivo tanto para la madre como para el lactante.<sup>102</sup>

## Cannabis

La lactancia materna es una fuente de exposición del lactante, ya que muchas sustancias liposolubles pueden transferirse en altas cantidades a través de la leche. Por ejemplo, el THC se une en un 99% a proteínas, es liposoluble y, debido a su alta hidrofobicidad, los cannabinoides se distribuyen en la grasa de la leche materna y los tejidos grasos, incluido el cerebro en desarrollo.<sup>103</sup> Se ha encontrado que el THC está presente en la leche materna a concentraciones mayores que en el plasma materno, y se ha detectado en las heces de los lactantes, lo que indica que estos lo absorben y metabolizan.<sup>104</sup> El uso prolongado de cannabis se ha asociado con la acumulación de THC en tejidos fetales.<sup>105</sup> Se ha observado que una hora después de la exposición al THC se alcanza la concentración máxima, que disminuye en las siguientes cuatro horas, y puede permanecer en la leche materna hasta seis días después del consumo de cannabis.<sup>106</sup> Un estudio que incluyó a dos madres sanas de 20 años de edad que consumieron marihuana durante la lactancia demostró que el THC se concentra y se secreta en la leche materna humana, y es absorbida por el lactante.<sup>105</sup> La madre número 1 consumía marihuana una vez al día por medio de pipa, mientras que la madre número 2 consumía siete veces al día. El análisis bioquímico de su leche materna mostró una concentración de THC hasta ocho veces mayor que la concentración plasmática. Esta distribución resulta muy alta en comparación con la mayoría de las otras sustancias psicoactivas o medicamentos que se transfieren a la leche materna, ya que normalmente tienen una proporción de uno o menos con respecto al plasma. Esto significa que los medicamentos se excretan en la leche materna pero no se acumulan en este líquido.<sup>103</sup> En ese estudio, también se encontró una concentración mucho menor de THC en la leche de la madre número 1 (105 ng/ml de THC) que en la madre número 2 (240 ng/ml de THC), lo que sugiere que la cantidad de THC en la leche materna se relaciona directamente con la cantidad de marihuana consumida o con el tiempo transcurrido entre el consumo y la toma de la muestra.<sup>105</sup> Otro estudio que evaluó la exposición diaria a cannabis a través de la leche materna durante el primer mes post parto encontró que los lactantes expuestos tenían una disminución de  $14 \pm 5$  puntos en el índice de desarrollo motor de Bayley.<sup>107</sup> Este índice evalúa actividades como sentarse, pararse y caminar, así como la motricidad fina.<sup>108</sup> Sin embargo, no se han realizado otros estudios que demuestren la relación entre la exposición postnatal al cannabis por medio de la leche materna y un desarrollo motor deficiente, por lo que la evidencia sobre los efectos de la exposición al THC en el desarrollo infantil mediante la lactancia materna es escasa.<sup>109</sup> En teoría, dado que la etapa de lactancia es clave para un desarrollo neurológico adecuado, es posible que el consumo de cannabis afecte dicho proceso.<sup>110</sup> Debido a la limitada cantidad de evidencia respecto a la lactancia y el consumo concomitante de cannabis, se recomienda evitarlo.

## Opioides

**Tabla 2. Signos y síntomas del espectro alcohólico fetal**

Trastorno del espectro alcohólico fetal	
Signos	Rasgos faciales anormales, cómo un surco nasolabial liso Perímetro cefálico disminuido. Talla por debajo de la media para la edad. Bajó peso corporal. Discapacidad intelectual o coeficiente intelectual bajó. Problemas de visión. Problemas de audición.
Síntomas	Pobre coordinación motora. Comportamiento hiperactivo Déficit de atención y alteraciones de la memoria Alteraciones en el juicio y razonamiento. Dificultades en el rendimiento escolar y aprendizaje Retraso en el habla y el lenguaje alteraciones en el patrón de sueño y succión.

En cuanto a los opiáceos, algunos estudios indican que se transfieren a la leche materna, alcanzando niveles relativamente altos, lo cual puede causar depresión respiratoria en los lactantes.<sup>78</sup> Sin embargo, a dosis terapéuticas, fármacos opiáceos como morfina, codeína, meperidina y metadona se excretan en leche materna a muy bajas concentraciones, por lo que la Academia Americana de Pediatría (AAP) los considera compatibles con la lactancia.<sup>111</sup> Por otra parte, no se aconseja la lactancia en aquellas madres dependientes de opioides que consumen dosis elevadas, así como en usuarias de heroína, dado que se reportan efectos en el lactante tales como sedación, temblores, vómitos y dificultad en la alimentación.<sup>112-38</sup> Un estudio de cohorte que realizó pruebas de neuroimagen a lactantes menores de 12 meses hijos de madres consumidoras de cannabis y opioides concluyó que se detectaron anomalías anatómicas con volúmenes más pequeños en las superficies dorsal, medial y ventral del lóbulo frontal, y aumentos de volumen relacionados con la dosis en el lóbulo temporal lateral, el lóbulo parietal dorsal y la circunvolución frontal superior.<sup>13</sup> Otro estudio menciona una disminución en el índice de desarrollo motor de Bayley.<sup>107</sup>

## Etanol

Debido a las características químicas del etanol, este pasa a leche materna y alcanza una concentración similar a la de la sangre materna,<sup>113</sup> llegando a un pico a los 30 a 60 minutos después del consumo, paralelo al pico sanguíneo.<sup>44</sup> Existe la creencia en algunas culturas, sin ningún respaldo en evidencia científica, de que el consumo de etanol durante la lactancia materna puede ayudar en el proceso de lactancia, facilitando la producción de leche y relajando tanto a la madre como al niño.<sup>45</sup> Un estudio en Vancouver, Canadá, con 189 mujeres sanas lactantes, encontró que el 50% de ellas creían que era aceptable el consumo moderado de etanol, y el 80% reportaron consumo durante el post-parto.<sup>46</sup> También se encontró que muchos profesionales de la salud re-

comiendan su consumo en muchos casos, lo que evidencia un desconocimiento y falta de comunicación significativa entre los usuarios y los proveedores acerca de los riesgos del consumo de alcohol durante la lactancia.<sup>114</sup> Aunque la información es limitada, se ha demostrado que el consumo de etanol durante la lactancia se asocia a diferentes efectos adversos en el niño, como la reducción significativa de la actividad psicomotora<sup>115</sup> y la alteración de los patrones del sueño del lactante,<sup>116</sup> reduciendo el tiempo de sueño activo inmediatamente después de la exposición al etanol en la leche materna, además de representar un riesgo a largo plazo de presentar deficiencias intelectuales como déficit de atención e hiperactividad.<sup>44</sup> Adicionalmente, el consumo de etanol puede afectar el estado neuroendocrino de la madre y representar dificultades para la lactancia materna.<sup>116</sup> La prolactina y la oxitocina son las hormonas principalmente involucradas en la lactancia materna, y se encargan de estimular la producción de leche y la contracción de las glándulas mamarias, respectivamente. El consumo de etanol durante la lactancia inhibe la producción de ambas.<sup>116</sup> Estudios han mostrado que incluso cantidades tan bajas como 0,3 g/kg de etanol inhiben la producción de oxitocina, lo que resulta en una disminución del estímulo de succión y de la producción de leche.<sup>44</sup> La mayoría de las fuentes recomiendan limitar la ingesta de alcohol al equivalente de ocho onzas de vino o dos cervezas, y esperar dos horas después de beber para reanudar la lactancia.<sup>117</sup> Otros estudios han mostrado que el consumo de alcohol aumenta la intensidad percibida del olor de la leche materna.<sup>15</sup> Además, estudios con animales han demostrado que la exposición temprana a sabores en la leche afecta a largo plazo las preferencias de sabor, incluyendo las del etanol.<sup>45</sup>

Durante la búsqueda bibliográfica, no se encontró literatura que destacara los efectos del consumo de cannabis, alcohol y opioides en el neurodesarrollo según el sexo del feto durante la gestación o en el período de lactancia. Del mismo modo, no se encontraron resultados diferenciales en animales sobre la exposición a estas sustancias durante la etapa en el neurodesarrollo.

### CONCLUSIONES

El consumo de sustancias psicoactivas durante el embarazo es un problema de salud pública debido a su impacto negativo en la salud tanto de la gestante como del feto, especialmente en el desarrollo normal del SNC de este último, debido a que es un período susceptible a factores intrínsecos y extrínsecos que pueden alterar la embriogénesis normal, la estructura cerebral y adicionalmente la función neurológica a corto y largo plazo.

Durante el período prenatal, el cannabis, los opioides y el etanol afectan directamente al feto al atravesar la barrera placentaria, y durante el período postnatal, estas sustancias pueden pasar a la leche materna. En los estudios que han investigado la exposición prenatal al cannabis, no se han reportado efectos adversos

significativos. Sin embargo, su consumo durante el período gestacional puede tener efectos en los neonatos, como bajo peso al nacer, letargo, hipotonicidad transitoria y puntajes de Apgar más bajos. Aunque se desconoce si estos efectos tienen alguna influencia en el neurodesarrollo normal a corto y largo plazo. En los lactantes, la información es controvertida, ya que algunos estudios correlacionan el consumo de cannabis con un índice de desarrollo motor alterado según las escalas de Bayley. Además, en niños en edad escolar, se ha encontrado una asociación significativa entre el consumo de cannabis durante el embarazo y trastornos por déficit de atención, alteraciones en las funciones ejecutivas, memoria y afectivas, como depresión y trastorno del espectro autista. En cuanto al consumo de opioides por parte de las madres gestantes, ha sido difícil establecer las alteraciones en el neurodesarrollo debido a la limitada disponibilidad de información, principalmente basada en auto informes maternos y/o el uso concurrente de múltiples sustancias. Sin embargo, se ha demostrado que el consumo de opioides durante el embarazo se asocia con múltiples complicaciones relacionadas con el embarazo. Además, los fetos expuestos a opioides en el útero tienen una mayor probabilidad de presentar defectos estructurales internos de nacimiento, síndrome de abstinencia neonatal con implicaciones en el sistema nervioso y problemas relacionados con el control ejecutivo, capacidad cognitiva y funcionamiento motor fino. El consumo de etanol se ha asociado con una mayor probabilidad de presentar anomalías craneofaciales y/o alteraciones neurocomportamentales, que incluyen hiperactividad y problemas de atención, aprendizaje y memoria, así como disfunciones en el desarrollo social y emocional. Estas anomalías pueden explicarse por procesos de muerte celular y alteración en la migración, adhesión, diferenciación y función celular, lo que demuestra que el desarrollo normal del cerebro continúa viéndose afectado incluso después de la etapa prenatal y que interfiere significativamente en su funcionamiento normal a largo plazo. La consecuencia más grave del consumo de etanol durante el embarazo es el síndrome de alcoholismo fetal, considerado actualmente como la forma más común de deficiencia mental teratogénicamente inducida, con graves implicaciones neurológicas que comprometen la función cerebral del neonato por el resto de su vida.

Estas tres sustancias comparten efectos similares en el neurodesarrollo, como alteraciones psicomotoras durante la lactancia, alteraciones en las funciones ejecutivas, menor capacidad cognitiva y déficit de atención en etapa escolar. Teniendo en cuenta la prevalencia del consumo de estas sustancias en mujeres en edad reproductiva, durante la gestación y lactancia, es de vital importancia promover la educación sobre este tema debido a los graves riesgos que conlleva para la salud tanto de la madre como el feto. Al evitar el consumo de estas sustancias, se reducen significativamente las posibilidades de complicaciones durante el embarazo y se protege el desarrollo normal del sistema nervioso central del feto. Además, las estrategias de prevención permitirán

**Tabla 3.** Comparación del impacto del consumo del cannabis, opioides y alcohol sobre el neurodesarrollo .

Impacto del cannabis opioides y alcohol sobre el neurodesarrollo. Efectos a corto y largo plazo			
Resultados	Cannabis	Opioides	Etanol
Resultados a corto plazo (periodo neonatal y lactancia menor)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Durante la gestación: Anomalías anatómicas con volúmenes más pequeños en las superficies dorsal, medial y ventral del lóbulo frontal. Y aumentos de volumen relacionados con la dosis en el lóbulo temporal lateral, el lóbulo parietal dorsal y la circunvolución frontal superior. Lesión química en el tronco encefálico, particularmente en las neuronas que comprenden los núcleos del rafe.</li> <li>Periodo de lactancia: Alteraciones del ciclo de sueño, aumento de temblores y sobresaltos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Durante la gestación: Espina bífida, anomalías cognitivas, además alta probabilidad de cursar con síndrome de abstinencia neonatal.</li> <li>Periodo de lactancia: Depresión respiratoria en los lactantes, sedación, temblores, vómitos, dificultad en la alimentación.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Durante la gestación: Síndrome de alcoholismo fetal, errores en la migración neuronal, agenesia del cuerpo calloso y comisura anterior, anomalías cerebelosas y del tallo cerebral, muerte selectiva de células de la cresta neural, disminución de la bóveda craneal con la paralela reducción del tamaño cerebral (con una predominancia significativa en los lóbulos frontales).</li> <li>Periodo de lactancia: Reducción significativa de la actividad psicomotora y alteración de los patrones del sueño.</li> </ul>
Resultados a largo plazo (niñez, adolescencia y adultez temprana)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento de la vigilia, mayor número de despertares, déficit de atención sostenida, deficiencias en la vigilancia, problemas de comportamiento, peor desempeño en las facetas del lenguaje, alteraciones en las funciones cognitivas como memoria y habilidades escolares, alteraciones afectivas como depresión y síntomas de ansiedad, asociación con trastorno del espectro autista.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No están bien documentados, sin embargo se ha encontrado menor capacidad cognitiva y más dificultades de funcionamiento motor fino.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hiperactividad y desórdenes en la atención, movimiento, aprendizaje y memoria, producto de la pérdida neuronal y la alteración de la estructura normal del cerebro. así como disfunciones en el desarrollo social y emocional.</li> </ul>

identificar tempranamente posibles consecuencias en los hijos de madres expuestas, con el fin de abordarlas de manera oportuna por parte del personal de salud. La prevención del consumo de sustancias psicoactivas no sólo implica informar y educar a las mujeres en edad reproductiva sobre los riesgos asociados, si no también proporcionar apoyo, recursos y programas de tratamiento adecuados para aquellas que ya están lidiando con una adicción.

### RECOMENDACIONES

Los autores recomendamos que en futuros estudios sobre el impacto del consumo materno de sustancias de abuso en el neurodesarrollo se establezcan criterios de exclusión claros y se realicen análisis por subgrupos. Actualmente, la literatura carece de información suficiente para estudiar el efecto por separado de cada sustancia. En la mayoría de estudios, no se hace una diferenciación clara entre ellas, sino que se aborda el policonsumo, lo que puede afectar los resultados de las investigaciones.

### REFERENCIAS

- Day NL, Leech SL, Goldschmidt L. The effects of prenatal marijuana exposure on delinquent behaviors are mediated by measures of neurocognitive functioning. *Neurotoxicology and Teratology*. 2011;33:129-36. DOI: 10.1016/j.ntt.2010.07.006
- Goel N, Beasley D, Rajkumar V, Banerjee S. Perinatal outcome of illicit substance use in pregnancy. Comparative and contemporary socio-clinical profile in the UK. *European Journal of Pediatrics*. 2010; 170:199-205. DOI: 10.1007/s00431-010-1284-6
- Cook JL. Effects of prenatal alcohol and cannabis exposure on

- neurodevelopmental and cognitive disabilities. *Handbook of Clinical Neurology*. 2020; 391-400. DOI: 10.1016/b978-0-444-64150-2.00028-9
- Nashed MG, Hardy DB, Laviolette SR. Prenatal cannabinoid exposure: Emerging evidence of physiological and neuropsychiatric abnormalities. *Frontiers in Psychiatry*. 2021; 11. DOI: 10.3389/fpsy.2020.624275
- Tavella RA, de Abreu VOM, Muccillo-Baisch AL, da Silva Júnior FMR. Prevalence of Illicit Drug Use During Pregnancy: A Global Perspective. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. 2020; 92. DOI: 10.1590/0001-37652020200302
- Petersen Williams P, Jordaan E, Mathews C, Lombard C, Parry CD. Alcohol and other drug use during pregnancy among women attending midwife obstetric units in the Cape Metropole, South Africa. *Advances in Preventive Medicine*. 2014; 2014:1-10. DOI: 10.1155/2014/871427
- Escobar M, Pimienta HJ. *Sistema Nervioso: Neuroanatomía funcional Y clínica*. Cali, Colombia: Universidad del Valle, Programa Editorial; 2019.
- Rosselli M, Villaseñor EM, Ardila A. *Neuropsicología del Desarrollo Infantil*. México: Manual Moderno; 2010.
- Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2008.
- Lenroot RK, Giedd JN. Brain development in children and adolescents: Insights from Anatomical Magnetic Resonance Imaging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2006;30(6): 718-29. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2006.06.001
- Escobar JI. *Guía de Consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5: Spanish edition of the desk reference to the diagnostic criteria from DSM-5 by the American Psychiatric Association*. American

- Journal of Psychiatry. 2014; 171(5):587-8. DOI: 10.1176/appi.ajp.2014.14010102
12. Little BB, VanBeveren TT. Placental transfer of selected substances of abuse. *Seminars in Perinatology*. 1996; 20(2):147-53. DOI: 10.1016/s0146-0005(96)80082-6
  13. Peterson BS, Rosen T, Dingman S, Toth ZR, Sawardekar S, Hao X, *et al*. Associations of maternal prenatal drug abuse with measures of newborn brain structure, tissue organization, and metabolite concentrations. *JAMA Pediatrics*. 2020; 174(9):831. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.1622
  14. Gopman S. Prenatal and postpartum care of women with substance use disorders. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2014; 41(2):213-28. DOI: 10.1016/j.ogc.2014.02.004
  15. DANE. Encuesta Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas (ENCSPA) [Internet]. DANE; 2020 Jun 30 [cited 2021 Aug 21]. Available from: <https://www.dane.gov.co/files/investigaciones/boletines/encspa/comunicado-encspa-2019.pdf>
  16. Australian Government Department of Health and Aged Care. Substance use [Internet]. Australian Government Department of Health and Aged Care; 2022 [cited 2023 Aug 29]. Available from: <https://www.health.gov.au/resources/pregnancy-care-guidelines/part-c-lifestyle-considerations/substance-use>
  17. Martin CE, Longinaker N, Mark K, Chisolm MS, Terplan M. Recent trends in treatment admissions for marijuana use during pregnancy. *Journal of Addiction Medicine*. 2015;9(2):99-104. DOI: 10.1097/adm.0000000000000095
  18. Committee opinion no. 722: Marijuana use during pregnancy and lactation. *Obstetrics & Gynecology*. 2017; 130(4). DOI: 10.1097/aog.0000000000002354
  19. Beatty J. Prevalence and perceived financial costs of marijuana versus tobacco use among urban low-income pregnant women. *Journal of Addiction Research & Therapy*. 2012;03(04). DOI: 10.4172/2155-6105.1000135
  20. McKnight-Eily LR, Liu Y, Brewer RD, Kanny D, Lu H, Denny CH, *et al*. Vital signs: Communication between health professionals and their patients about alcohol use--44 states and the District of Columbia, 2011 [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2014 [cited 2021 Aug 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5779334/>
  21. Kitsantas P, Gaffney KF, Wu H, Castello JC. Determinants of alcohol cessation, reduction and no reduction during pregnancy. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2013; 289(4):771-9. DOI: 10.1007/s00404-013-3056-9
  22. Public Health Agency of Canada. What Mothers Say: The Canadian Experiences Survey. [Internet]. Public Health Agency of Canada; [cited 2021 Aug 21]. Available from: [https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/migration/phac-aspc/publicat/ccdr-rmtc/06pdf/32s2\\_e.pdf](https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/migration/phac-aspc/publicat/ccdr-rmtc/06pdf/32s2_e.pdf)
  23. Benningfield MM, Arria AM, Kaltenbach K, Heil SH, Stine SM, Coyle MG, *et al*. Co-occurring psychiatric symptoms are associated with increased psychological, social, and medical impairment in opioid dependent pregnant women. *The American Journal on Addictions*. 2010; 19(5):416-21. DOI: 10.1111/j.1521-0391.2010.00064.x
  24. Patrick SW, Davis MM, Lehmann CU, Cooper WO. Increasing incidence and geographic distribution of Neonatal Abstinence Syndrome: United States 2009 to 2012. *Journal of Perinatology*. 2015;35(8):650-5. DOI: 10.1038/jp.2015.36
  25. Grywacheski V, Ali J, Baker MM, Gheorghie M, Wong SL, Orpana HM. Opioid and cannabis use during pregnancy and breastfeeding in relation to Sociodemographics and mental health status: A descriptive study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2021; 43(3):329-36. DOI: 10.1016/j.jogc.2020.09.017
  26. Madgula RM, Groshkova T, Mayet S. Illicit drug use in pregnancy: Effects and management. *Expert Review of Obstetrics & Gynecology*. 2011; 6(2):179-92. DOI: 10.1586/eog.10.54
  27. Fajemirokun-Odudeyi O, Sinha C, Tutty S, Paireudeau P, Armstrong D, Phillips T *et al*. Pregnancy outcome in women who use opiates. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2006; 126(2):170-5. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2005.08.010
  28. García-Algar O, Vall Combelles O, Puig Sola C, Mur Sierra A, Scaravelli G, Pacifici R, *et al*. Exposición prenatal a drogas de abuso a través del análisis de meconio en una población de bajo nivel socioeconómico en Barcelona. *Anales de Pediatría*. 2009; 70(2):151-8. DOI: 10.1016/j.anpedi.2008.08.008
  29. Magri R, Míguez H, Parodi V, Hutson J, Suárez H, Menéndez A, *et al*. Consumo de alcohol y otras drogas en embarazadas [Internet]. Sociedad Uruguaya de Pediatría; 2007 [cited 2021 Oct 25]. Available from: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-12492007000200006&lng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492007000200006&lng=es).
  30. Turner CE, Elsohly MA, Boeren EG. Constituents of Cannabis sativa L. XVII. A review of the natural constituents. *Journal of Natural Products*. 1980;43(2):169-234. DOI: 10.1021/np50008a001
  31. Angel Arévalo M, Baño MD, Berrendero F, Cabranes A, Carrascosa AJ, De Lago E, *et al*. Guía Básica sobre los Cannabinoides [Internet]. Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides; 2002 [cited 2021 Sept 17]. Available from: <https://www.seic.es/wp-content/uploads/2013/10/guiabasicacannab.pdf>
  32. Murphy L, Bartke A. *Marijuana/Cannabinoids: Neurobiology and Neurophysiology*. Boca Raton, FL: CRC Press, an imprint of the Taylor & Francis Group; 2019.
  33. Huestis MA. Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids,  $\Delta$  9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Cannabinol. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2005;657-90. DOI: 10.1007/3-540-26573-2\_23
  34. Galiegue S, Mary S, Marchand J, Dussosoy D, Carriere D, Carayon P, *et al*. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *European Journal of Biochemistry*. 1995; 232(1):54-61. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1995.tb20780.x
  35. Dhopeswarkar A, Mackie K. Functional selectivity of CB2 cannabinoid receptor ligands at a canonical and Noncanonical Pathway. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*.

- 2016; 358(2):342-51. DOI: 10.1124/jpet.116.232561
36. Greenwood MR, Gilman AG, Louis S. Goodman. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of Therapeutics. Journal of Applied Toxicology. 1981;1(5). DOI: 10.1002/jat.2550010513
  37. Fletcher D. Farmacología de los opioides. EMC Anestesia-Reanimación. 2011; 37(2):1-24. DOI: 10.1016/s1280-4703(11)71031-3
  38. Roper V, Cox K. Opioid use disorder in pregnancy. Journal of Midwifery & Women's Health. 2017; 62(3):329-40. DOI: 10.1111/jmwh.12619
  39. Osorio JH. Implicaciones metabólicas del consumo de opiáceos durante el embarazo: Revisión Cualitativa de la Literatura. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología. 2009; 60(4):339-46. DOI: 10.18597/rcog.317
  40. Álvarez Y, Farré M. Farmacología de los opioides [Internet]. Sociedad Científica Española de Estudios sobre el Alcohol, el Alcoholismo y las otras Toxicomanías; 1970 [cited 2023 Aug 29]. Available from: <https://www.redalyc.org/comocitar.oi?id=289122022016>
  41. Harvey RA, Clark MA, Finkel R, Rey JA, Whalen K. Farmacología. 5 ed. thePoint; 2012.
  42. Brown MJ, Sharma P, Mir FA, Bennett PN. Clinical pharmacology. Edinburgh: Elsevier; 2019.
  43. Katzung BG, Voeux PL, Silva P. Farmacologia: Básica e Clínica. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2006.
  44. Vonghia L, Leggio L, Ferrulli A, Bertini M, Gasbarrini G, Addolorato G. Acute alcohol intoxication. European Journal of Internal Medicine. 2008; 19(8):561-7. DOI: 10.1016/j.ejim.2007.06.033
  45. Costardi JV, Nampo RA, Silva GL, Ribeiro MA, Stella HJ, Stella MB, *et al.* A review on alcohol: From the Central Action Mechanism to Chemical Dependency. Revista da Associação Médica Brasileira. 2015;61(4):381-7. DOI: 10.1590/1806-9282.61.04.381
  46. Química.es. Etanol [Internet]. Química.es. [cited 2021 Sept 8]. Available from: <https://www.quimica.es/enciclopedia/Etanol.html>
  47. Téllez J. Alcohol Étílico [Internet]. Scielo. [cited 2023 Aug 29]. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/rfmun/v54n1/v54n1a05.pdf>
  48. Ornoy A, Ergaz Z. Alcohol abuse in pregnant women: Effects on the fetus and newborn, mode of action and maternal treatment. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2010;7(2):364-79. DOI: 10.3390/ijerph7020364
  49. Leung T, Rajendran R, Singh S, Garva R, Krstic-Demonacos M, Demonacos C. Cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) regulates the response to oxidative stress and migration of breast cancer cells. Breast Cancer Research. 2013;15(6). DOI: 10.1186/bcr3574
  50. Aros S. Exposición fetal a alcohol [Internet]. Revista Chilena de Pediatría; 2008 [cited 2023 Aug 29]. Available from: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcpv/v79s1/art08.pdf>
  51. Gemma S, Vichi S, Testai E. Metabolic and genetic factors contributing to alcohol induced effects and fetal alcohol syndrome. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2007; 31(2):221-9. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2006.06.018
  52. Brzezinski MR, Boutelet-Bochan H, Person RE, Fantel AG, Juchau MR. Catalytic activity and quantitation of cytochrome P-450 2E1 in prenatal human brain. J Pharmacol Exp Ther. 1999; 289: 1648-1653.
  53. Cohen-Kerem R, Koren G. Antioxidants and fetal protection against ethanol teratogenicity. Neurotoxicology and Teratology. 2003; 25(1):1-9. DOI: 10.1016/s0892-0362(02)00324-0
  54. Shahbazi F, Grandi V, Banerjee A, Trant JF. Cannabinoids and cannabinoid receptors: The story so far. iScience. 2020; 23(7):101. DOI: 10.1016/j.isci.2020.101301
  55. Concheiro M, Chesser R, Pardi J, Cooper G. Postmortem toxicology of new synthetic opioids. Frontiers in Pharmacology. 2018; 9. DOI: 10.3389/fphar.2018.01210
  56. Kalivas PW, Volkow ND. The neural basis of addiction: A pathology of motivation and choice. American Journal of Psychiatry. 2005;162(8):1403-13. DOI: 10.1176/appi.ajp.162.8.1403
  57. Davis M, Walker DL, Miles L, Grillon C. Phasic vs sustained fear in rats and humans: Role of the extended amygdala in fear vs anxiety. Neuropsychopharmacology. 2009;35(1):105-35. DOI: 10.1038/npp.2009.109
  58. Ball G, Stokes PR, Rhodes RA, Bose SK, Rezek I, Wink A-M, *et al.* Executive functions and prefrontal cortex: A matter of persistence? Frontiers in Systems Neuroscience. 2011; 5. DOI: 10.3389/fnsys.2011.00003
  59. Tang Y-Y, Hölzel BK, Posner MI. The Neuroscience of Mindfulness Meditation. Nature Reviews Neuroscience. 2015; 16(4):213-25. DOI: 10.1038/nrn3916
  60. Nestler EJ. Is there a common molecular pathway for addiction? Nature Neuroscience. 2005; 8(11):1445-9. DOI: 10.1038/nn1578
  61. PICPS. How adaptation of the brain to alcohol leads to dependence: A pharmacological perspective [Internet]. U.S. National Library of Medicine; [cited 2021 Oct 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20729980/>
  62. Day E. Facing addiction in America: The surgeon general's report on alcohol, Drugs, and Health U.S. Department of Health and Human Services, office of the surgeon general Washington, DC, USA: U.S. Department of Health and Human Services, 2016 382 pp. online (GRE. Drug and Alcohol Review. 2018; 37(2):283-4. DOI: 10.1111/dar.12580
  63. Solís Sánchez G, Solís Sánchez JL, Díaz González T. Exposición prenatal a drogas y efectos en el neonato. Trastornos Adictivos. 2001; 3(4):256-62. DOI: 10.1016/s1575-0973(01)78572-8
  64. Grant KS, Petroff R, Isoherranen N, Stella N, Burbacher TM. Cannabis use during pregnancy: Pharmacokinetics and effects on child development. Pharmacology & Therapeutics. 2018; 182:133-51. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.08.014
  65. Notice of correction: Ryan Sa, Ammerman SD, o'connor me; AAP Committee on substance use and prevention; AAP section on breastfeeding. marijuana use during pregnancy and breastfeeding: Implications for neonatal and childhood outcomes.pediatrics.2018; 142(3):e20181889. Pediatrics. 2018; DOI: 10.1542/peds.2018-

- 1889a
66. 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 Sciences*. 1995; 56(23-24):2159-68. DOI: 10.1016/0024-3205(95)00203-i
  67. Bausela Herreras E. Funciones Ejecutivas: Nociones del Desarrollo Desde Una perspectiva neuropsicológica [executive function: Notions of development from a neuropsychological perspective]. *Acción Psicológica*. 2015; 11(1):21. DOI: 10.5944/ap.11.1.13789
  68. Smid M, McMillin GA, Metz TD. 55 early prenatal marijuana and nicotine exposure and child neurodevelopmental outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021; 224(2). DOI: 10.1016/j.ajog.2020.12.053
  69. Griffith DR, Azuma SD, Chasnoff IJ. Three-year outcome of children exposed prenatally to drugs. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1994; 33(1):20-7. DOI: 10.1097/00004583-199401000-00004
  70. Corsi DJ, Donelle J, Sucha E, Hawken S, Hsu H, El-Chaâr D, *et al*. Maternal cannabis use in pregnancy and child neurodevelopmental outcomes. *Nature Medicine*. 2020; 26(10):1536-40. DOI: 10.1038/s41591-020-1002-5
  71. Ayonrinde OT, Ayonrinde OA, Van Rooyen D, Tait R, Dunn M, Mehta S, *et al*. Association between gestational cannabis exposure and maternal, perinatal, placental, and childhood outcomes. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. 2020; 12(5):694-703. DOI: 10.1017/s2040174420001166
  72. El REW. Marijuana use and maternal experiences of severe nausea during pregnancy in hawai'i [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 214AD [cited 2021 Oct 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25285255/>
  73. Russo E. Cannabis treatments in obstetrics and gynecology: A historical review. *Journal of Cannabis Therapeutics*. 2002; 2(3-4):5-35. DOI: 10.1300/j175v02n03\_02
  74. Westfall RE, Janssen PA, Lucas P, Capler R. Survey of medicinal cannabis use among childbearing women: Patterns of its use in pregnancy and retroactive self-assessment of its efficacy against 'morning sickness.' *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2006; 12(1):27-33. DOI: 10.1016/j.ctcp.2005.09.006
  75. Je RDM. Drug disposition and effects in the fetus [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 1991 [cited 2021 Oct 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1678754/>
  76. Patrick ME, Wightman P, Schoeni RF, Schulenberg JE. Socioeconomic status and substance use among young adults: A comparison across constructs and Drugs. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*. 2012; 73(5):772-82. DOI: 10.15288/jsad.2012.73.772
  77. Hickey JE, Suess PE, Newlin DB, Spurgeon L, Porges SW. Vagal tone regulation during sustained attention in boys exposed to opiates in utero. *Addictive Behaviors*. 1995; 20(1):43-59. DOI: 10.1016/0306-4603(94)00044-y
  78. Schaefer C, Miller RK, Peters PWJ, editors. *Drugs during pregnancy and lactation* [Internet]. [cited 2021 Oct 5]. Available from: <https://shop.elsevier.com/books/drugs-during-pregnancy-and-lactation/schaefer/978-0-12-408078-2>
  79. Yazdy MM, Mitchell AA, Tinker SC, Parker SE, Werler MM. Periconceptional use of opioids and the risk of neural tube defects. *Obstetrics & Gynecology*. 2013; 122(4):838-44. DOI: 10.1097/aog.0b013e3182a6643c
  80. Sanchez ES, Bigbee JW, Fobbs W, Robinson SE, Sato-Bigbee C. Opioid addiction and pregnancy: Perinatal exposure to buprenorphine affects myelination in the developing brain. *Glia*. 2008; 56(9):1017-27. DOI: 10.1002/glia.20675
  81. de Castro A, Jones HE, Johnson RE, Gray TR, Shakleya DM, Huestis MA. Maternal methadone dose, placental methadone concentrations, and neonatal outcomes. *Clinical Chemistry*. 2011; 57(3):449-58. DOI: 10.1373/clinchem.2010.154864
  82. McQueen K, Murphy-Oikonen J. Neonatal abstinence syndrome. *Obstetric Anesthesia Digest*. 2017; 37(3):152-152. DOI: 10.1097/01.aoa.0000521250.09867.37
  83. Lim S, Prasad MR, Samuels P, Gardner DK, Cordero L. High-dose methadone in pregnant women and its effect on duration of neonatal abstinence syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2009; 200(1). DOI: 10.1016/j.ajog.2008.08.041
  84. Gregory GA, Aiton NR. Intrauterine illicit drug exposure and neurodevelopmental outcomes for children: How current literature informs management and assessment. *Paediatrics and Child Health*. 2017; 27(8):383-7. DOI: 10.1016/j.paed.2017.05.003
  85. McGlone L, Hamilton R, McCulloch DL, Boulton R, Bradnam MS, Weaver LT, *et al*. Neonatal visual evoked potentials in infants born to mothers prescribed methadone. *Pediatrics*. 2013; 131(3). DOI: 10.1542/peds.2012-2113
  86. Nygaard E, Slinning K, Moe V, Walhovd KB. Cognitive function of youths born to mothers with opioid and poly-substance abuse problems during pregnancy. *Child Neuropsychology*. 2015; 23(2):159-87. DOI: 10.1080/09297049.2015.1092509
  87. Hulse GK, Milne E, English DR, Holman CD. Assessing the relationship between maternal opiate use and neonatal mortality. *Addiction*. 1998; 93(7):1033-42. DOI: 10.1046/j.1360-0443.1998.93710338.x
  88. Jones KennethL, Smith DavidW, Ulleland ChristyN, Streissguth A. Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *The Lancet*. 1973; 301(7815):1267-71. DOI: 10.1016/s0140-6736(73)91291-9
  89. Polańska K, Jurewicz J, Hanke W. Smoking and alcohol drinking during pregnancy as the risk factors for poor child neurodevelopment - A review of epidemiological studies. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. 2015; 28(3):419-43. DOI: 10.13075/ijom.1896.00424
  90. Foltran F, Gregori D, Franchin L, Verduci E, Giovannini M. Effect of alcohol consumption in prenatal life, childhood, and adolescence on Child development. *Nutrition Reviews*. 2011; 69(11):642-59. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2011.00417.x
  91. Riley EP, McGee CL. *Fetal Alcohol Spectrum Disorders: An overview with emphasis on changes in brain and behavior*.

- Experimental Biology and Medicine. 2005; 230(6):357-65. DOI: 10.1177/15353702-0323006-03
92. Muggli E, Matthews H, Penington A, Claes P, O'Leary C, Forster D, *et al.* Association between prenatal alcohol exposure and craniofacial shape of children at 12 months of age. *JAMA Pediatrics*. 2017;171(8):771. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.0778
  93. DeJong K, Olyaei A, Lo JO. Alcohol use in pregnancy. *Clinical Obstetrics & Gynecology*. 2019; 62(1):142-55. DOI: 10.1097/grf.0000000000000414
  94. Conry J. Neuropsychological deficits in fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effects. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1990; 14(5):650-5. DOI: 10.1111/j.1530-0277.1990.tb01222.x
  95. Cartwright MM, Smith SM. Increased cell death and reduced neural crest cell numbers in ethanol-exposed embryos: Partial basis for the Fetal Alcohol Syndrome Phenotype. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1995; 19(2):378-86. DOI: 10.1111/j.1530-0277.1995.tb01519.x
  96. Sari Y, Zhou FC. Prenatal alcohol exposure causes long-term serotonin neuron deficit in mice. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2004; 28(6):941-8. DOI: 10.1097/01.alc.0000128228.08472.39
  97. Riikonen RS, Nokelainen P, Valkonen K, Kolehmainen AI, Kumpulainen KI, Könönen M, *et al.* Deep serotonergic and dopaminergic structures in fetal alcoholic syndrome: A study with nor-β-cit-single-photon emission computed tomography and magnetic resonance imaging volumetry. *Biological Psychiatry*. 2005; 57(12):1565-72. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.01.029
  98. Edwards EM, Werler MM. Alcohol consumption and time to recognition of pregnancy. *Maternal and Child Health Journal*. 2006; 10(6):467-72. DOI: 10.1007/s10995-006-0083-1
  99. DW; FRP. Alcohol use prior to pregnancy recognition [Internet]. U.S. National Library of Medicine; [cited 2021 Oct 11]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10490051/>
  100. O'Connor MJ, Frankel F, Paley B, Schonfeld AM, Carpenter E, Laugeson EA, *et al.* A controlled social skills training for children with fetal alcohol spectrum disorders. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2006; 74(4):639-48. DOI: 10.1037/0022-006x.74.4.639
  101. Wells AM, Chasnoff IJ, Schmidt CA, Telford E, Schwartz LD. Neurocognitive habilitation therapy for children with fetal alcohol spectrum disorders: An adaptation of the alert program®. *The American Journal of Occupational Therapy*. 2012; 66(1):24-34. DOI: 10.5014/ajot.2012.002691
  102. Brown RA, Dakkak H, Seabrook JA. Is breast best? examining the effects of alcohol and cannabis use during lactation. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. 2018;11(4):345-56. DOI: 10.3233/npm-17125
  103. Davis E, Lee T, Weber JT, Bugden S. Cannabis use in pregnancy and breastfeeding: The pharmacist's role. *Canadian Pharmacists Journal / Revue des Pharmaciens du Canada*. 2020; 153(2):95-100. DOI: 10.1177/1715163519893395
  104. Reece-Stremtan S, Marinelli KA. ABM Clinical Protocol #21: Guidelines for breastfeeding and substance use or substance use disorder, revised 2015. *Breastfeeding Medicine*. 2015; 10(3):135-41. DOI: 10.1089/bfm.2015.9992
  105. Perez-Reyes M, Wall ME. Presence of delta9-tetrahydrocannabinol in human milk. *New England Journal of Medicine*. 1982 Sept 23; 307(13):819-20. DOI: 10.1056/nejm198209233071311
  106. Baker T, Datta P, Rewers-Felkins K, Thompson H, Kalleem RR, Hale TW. Transfer of inhaled cannabis into human breast milk. *Obstetrics & Gynecology*. 2018; 131(5):783-8. DOI: 10.1097/aog.0000000000002575
  107. Astley SJ, Little RE. Maternal marijuana use during lactation and infant development at one year. *Neurotoxicology and Teratology*. 1990; 12(2):161-8. DOI: 10.1016/0892-0362(90)90129-z
  108. Madaschi V, Mecca TP, Macedo EC, Paula CS. Bayley-III scales of Infant and Toddler Development: Transcultural adaptation and Psychometric Properties. *Paidéia (Ribeirão Preto)*. 2016; 26(64):189-97. DOI: 10.1590/1982-43272664201606
  109. Astley SJ, Little RE. Maternal marijuana use during lactation and infant development at one year. *Neurotoxicology and Teratology*. 1990;12(2):161-8. DOI: 10.1016/0892-0362(90)90129-z
  110. Thompson R, DeJong K, Lo J. Marijuana use in pregnancy: A Review. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2019; 74(7):415-28. DOI: 10.1097/ogx.0000000000000685
  111. Jansson LM. ABM Clinical Protocol #21: Guidelines for breastfeeding and the drug-dependent woman. *Breastfeeding Medicine*. 2009; 4(4):225-8. DOI: 10.1089/bfm.2009.9987
  112. Bernshaw NJ. Website review: American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs: The Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Journal of Human Lactation*. 2002; 18(1):81-2. DOI: 10.1177/089033440201800130
  113. Mennella JA, Garcia-Gomez PL. Sleep disturbances after acute exposure to alcohol in Mothers' milk. *Alcohol*. 2001; 25(3):153-8. DOI: 10.1016/s0741-8329(01)00175-6
  114. Pepino MY, Mennella JA. Advice given to women in Argentina about breast-feeding and the use of alcohol. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2004; 16(6):408-14. DOI: 10.1590/s1020-49892004001200007
  115. Lemoine P, Harousseau H, Borteyru JP, Menuet JC. Children of alcoholic parents—observed anomalies: Discussion of 127 cases. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2003; 25(2):132-6. DOI: 10.1097/00007691-200304000-00002
  116. Mennella JA, Pepino MY. Biphasic effects of moderate drinking on prolactin during lactation. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2008; DOI: 10.1111/j.1530-0277.2008.00774.x
  117. Whittaker A. Guidelines for the identification and management of substance use and substance use disorders in pregnancy by World Health Organization. *Drug and Alcohol Review*. 2015; 34(3):340-1. DOI: 10.1111/dar.12212
  118. Ethanol structure [Internet]. [cited 2021 Nov 27]. Available from:<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ethanol-structure.svg>