

Drogas e embarazo: un reto socio-sanitario infradiagnosticado

Eva González Colmenero
Unidad de Neonatoloxía
Hospital Álvaro Cunqueiro



1. Introducción
2. Historia de nuestro proyecto
3. Principales hallazgos
4. Reflexiones y propuestas



1. **Introducción**
2. Historia de nuestro proyecto
3. Principales hallazgos
4. Reflexiones y propuestas



- El consumo de drogas es tan antiguo como la humanidad.
- Y la exposición intra-útero también....
- Se pensaba que el consumo de opioides no afectaba al feto.



Investigación compleja: Múltiples factores de confusión



- Problema **REAL y GLOBAL** (en todos los países del mundo)
- Efectos deletéreos en la mujer, el recién nacido y el niño
- Está **infradiagnosticado** e infravalorado.

!!! Maltrato prenatal !!!

Necesario OPTIMIZAR su diagnóstico y abordaje



Problema: Cambios en los hábitos de consumo:


- ↑ cocaína, cannabis, alucinógenos y anfetaminas
- ↔ opioides

!!! Dificultad para
reconocer niños de
riesgo !!!



INTRODUCCIÓN



Encuesta	Año	No embarazadas (%)			Embarazadas (%)	
UNODC	2014	243 millones consumo último año				
EMCDDA	2015	Cannabis (75 millones)				
		Drogas ilegales: 11,4 % Alcohol: 55,4 % Tabaco: 24 %			D. Ilegales: 5,4 % Alcohol: 9,4 % Tabaco: 15,4 %	
España (OEDA)	2015 (2019)		15-24	25-34	35-44	No
		Tabaco	22,4 (22,5)	29,4 (29,8)	29,2 (29,4)	
		Alcohol	76,1 (76,7)	73,4 (72,3)	72,6 (73)	
		Cannabis	14,2 (15,1)	8,7 (9,9)	4,6 (4,9)	
		Cocaína	1,6 (0,8)	1,3 (1,8)	1 (1)	
		Opioides	PR	PR	PR	
Galicia (SICRI)	2016	No			Tabaco: 11,9 % Alcohol: 2,7 % Cannabis: 0,7 %	

Análisis	Año	Embarazada (%)			
		Encuesta	Muestra	n	Análisis
Londres (<i>Sherwood</i>)	1999	No	Orina	807	Droga ilegal: 16 % Tabaco: 34,3 %
Sudáfrica (<i>Petersen</i>)	2010/11	Droga Ilegal: 3,6 Alcohol: 36,9	Orina	684	Droga ilegal: 8,8 % Alcohol: 19,6 %
Barcelona (<i>P. Meconio</i>)	2002/04	Cannabis: 1,5 Cocaína: 1,2 Heroína: 0,3	Meconio	1.209	Droga ilegal: 10,9% Cannabis: 5,3 % Cocaína: 2,6 % Heroína: 4,7 %
Ibiza (<i>Friguls</i>)	2010	Droga ilegal: 1,9	Pelo (3ºT) Meconio	107	Droga ilegal: 15,9 % Cannabis: 10,3 % Cocaína: 6,5 %

Diagnóstico	Ventajas	Inconvenientes
Entrevista	Fácil de realizar. Rapidez.	INFRADECLARACIÓN.
Orina	Análisis fácil. Disponibile en todos los centros	Ventana de detección corta. Recogida laboriosa. ↑ Falsos negativos.
Meconio	Ventana detección (3º/final 2º T). Recogida fácil.	Análisis costoso y laborioso. No en todos los centros. No siempre disponible.
Pelo	Ventana detección (1º, 2º y 3º T) Recogida fácil.	No aceptada legalmente. Rechazo materno.
Placenta y Cordon	Recogida fácil, ↑ cantidad. Disponibile al nacimiento. Producto de desecho.	¿?

1. Introducción
- 2. Historia de nuestro proyecto**
3. Principales hallazgos
4. Reflexiones y propuestas



¿Cómo surgió nuestra implicación?

Sospecha de infradiagnóstico

Nuevos perfiles

Métodos ELISA en orina (kit rápido)

Necesidad de dimensionar adecuadamente el problema



Ayudas para la investigación



Laboratorio de toxicología forense

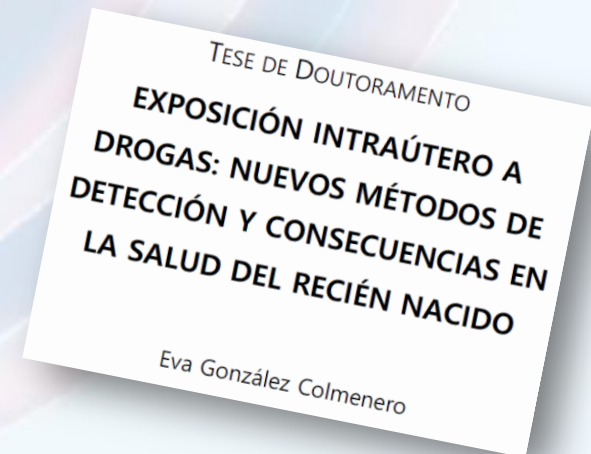
- Proyecto PGIDT06PXIB208016PR. *Xunta Galicia*. **2006**
 - “Detección del consumo de drogas durante el embarazo a través del análisis del pelo materno y/o meconio del neonato”.

- PN285 Ref.2011/097. *Plan Nacional Drogas*. **2011**
 - “La placenta y el cordón umbilical en el estudio de la exposición intra-útero a alcohol y cocaína”.

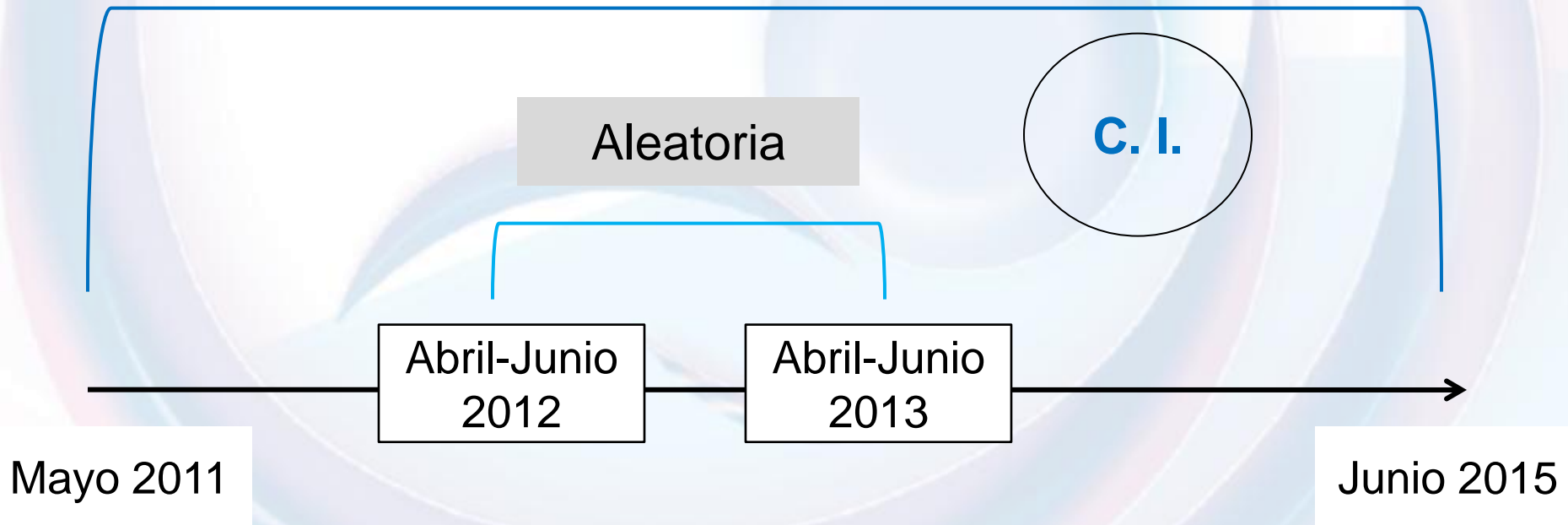


Diseño, Ámbito, Población y Periodo de estudio

- **Diseño:** Estudio prospectivo de cohortes.
- **Población estudio:** Mujeres embarazadas y sus hijos.
 - EOXI-Vigo: 4.030 nacimientos/año.
 - EOXI-Santiago: 2.701 nacimientos/año.
- **Periodo de inclusión:** Mayo 2011-Junio 2015.
- **Criterios de inclusión y exclusión.**



- Mujeres con consumo declarado o sospecha de consumo.
- Neonatos ingresados por sospecha de exposición intraútero.



- Recogida inadecuada de muestras.
- Mujeres con trastornos psiquiátricos graves.
- No firmar el consentimiento informado (madre / tutor legal).

Recogida y almacenaje de muestras



Firma del CI. Encuesta



Análisis de las muestras



Recogida datos clínicos



Análisis de resultados



	MUESTRAS	CONSERVACIÓN
MADRE	Cabello	Tª ambiente/Fotoprotegido
NEONATO	Meconio	Congelado -20°C
MADRE/NEONATO	Placenta Cordón umbilical	Congelado -20°C

INFRADIAGNÓSTICO: Ventana de detección

MECONIO PERMITE ESTUDIO DE ETIL-GLUCURONIDO

¿PLACENTA?

¿CORDÓN?

MECONIO

PELO MATERNO

ORINA MUY BREVE

MESES

SEMANAS

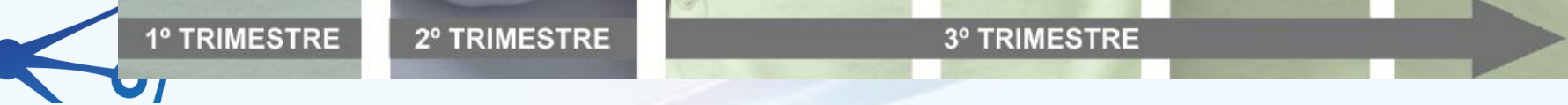
DIÁS

HORAS

1º TRIMESTRE

2º TRIMESTRE

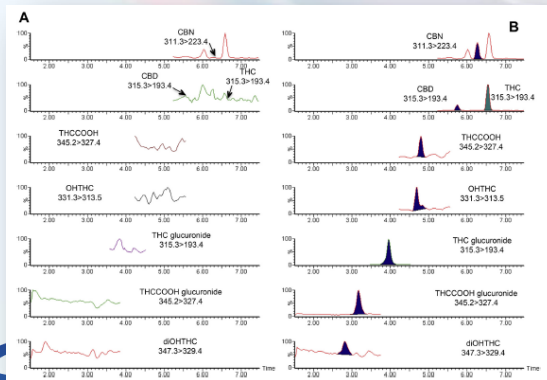
3º TRIMESTRE



	MUESTRAS	CONSERVACIÓN
MADRE	Cabello	T ^a ambiente/Fotoprotegido
NEONATO	Meconio	Congelado -20°C
MADRE/NEONATO	Placenta Cordón umbilical	Congelado -20°C

Métodos validados por FDA, UE, trabajos previos del equipo

ESPECTROSCOPIA
CROMATOGRAFIA
MASAS



Research article

Received: 5 August 2016 Revised: 1 September 2016 Accepted: 1 September 2016

(www.drugtestinganalysis.com) DOI 10.1002/dta.2087

Drug Testing and Analysis
Published online in Wiley Online Library

Bioanalysis for cocaine, opiates, methadone, and amphetamines exposure detection during pregnancy

Marta Concheiro,^{a*} Elena Lendoiro,^b Ana de Castro,^b Eva González-Colmenero,^c Ana Concheiro-Guisan,^c Patricia Peñas-Silva,^d Manuel Macias-Cortiña,^d Angelines Cruz-Landeira,^b and Manuel López-Rivadulla^b

Recogida de datos clínicos

- Antecedentes de interés: Familiares, personales y obstétricos.
- Datos de gestación, perinatales y neonatales.
- Datos de seguimiento (6, 12, 18 y 24 meses).
- Neonatos con SAN: Datos ingreso, socio-familiares.

Base de datos y Análisis de resultados

- SPSS y Epidat 3.1



Análisis estadístico

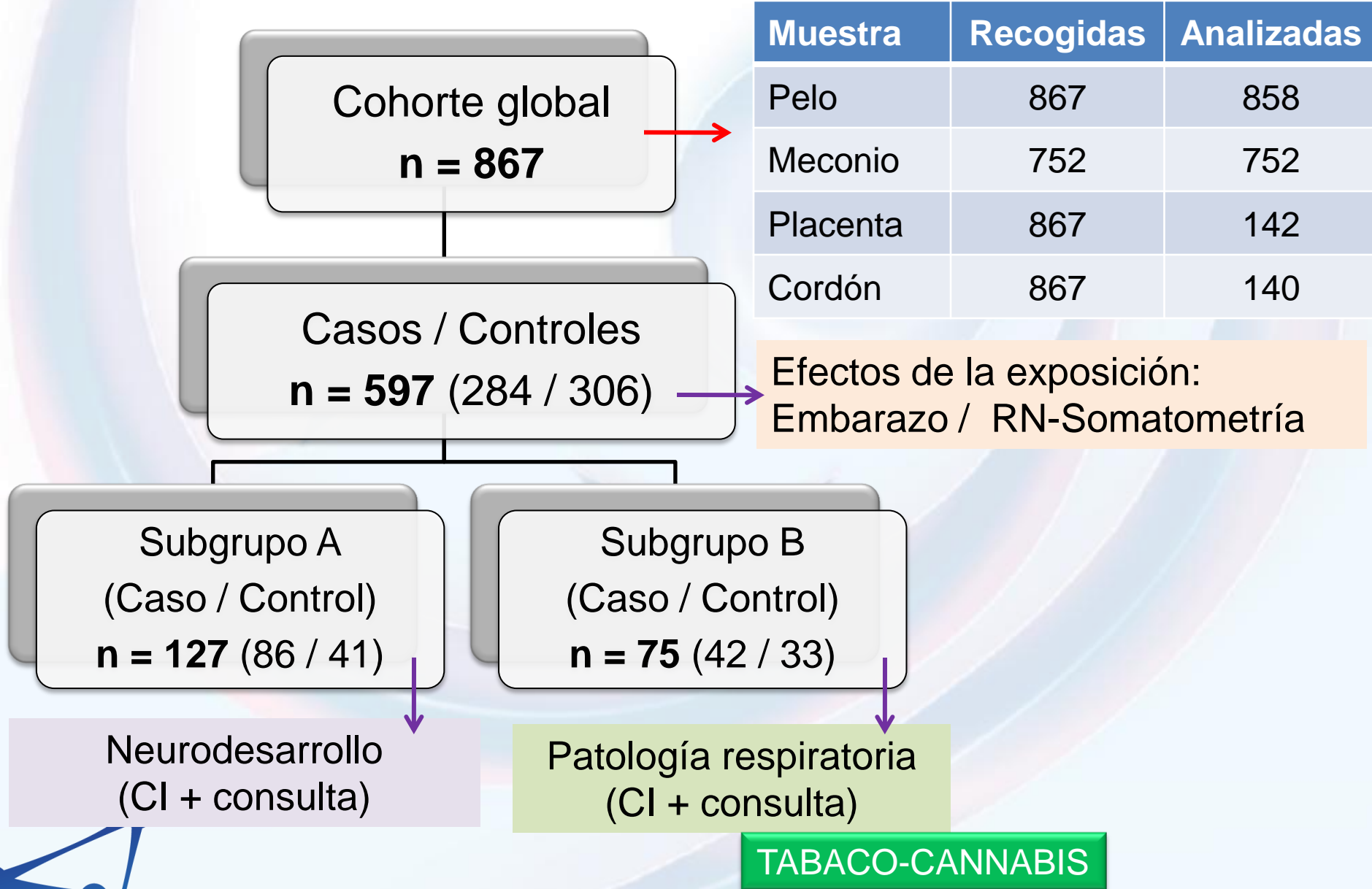
IBM SPSS Statistics 19.0
Epidat 3.1

- Estadística descriptiva:
 - Variables cuantitativas: Media, DE, mediana, mínimo y máximo.
 - Variables cualitativas: Frecuencias absolutas y relativas.
- Estadística comparativa ($p < 0,05$):
 - Test de Mc-Nemar, Prueba de los Rangos, Índice Kappa.
 - Análisis test diagnósticos: S, E, VPP, VPN, RVP, RVN.
 - Análisis bivalente:
 - Cualitativa vs Cualitativa (Test Chi-cuadrado/Exacto de Fisher).
 - Cualitativa vs Cuantitativa: T-Student/U de Mann-Whitney).
 - Cuantitativa vs cuantitativa: Correlación de Pearson.
- Análisis multivariante.



1. Introducción
2. Historia de nuestro proyecto
- 3. Principales hallazgos**
4. Reflexiones y propuestas





Cohorte global
n = 867

**Consumo real
Análisis de matrices**

Casos / Controles
n = 597 (284 / 306)

Efectos de la exposición:
Embarazo / RN-Somatometría

Subgrupo A
(Caso / Control)
n = 127 (86 / 41)

Neurodesarrollo
(CI + consulta)

Subgrupo B
(Caso / Control)
n = 75 (42 / 33)

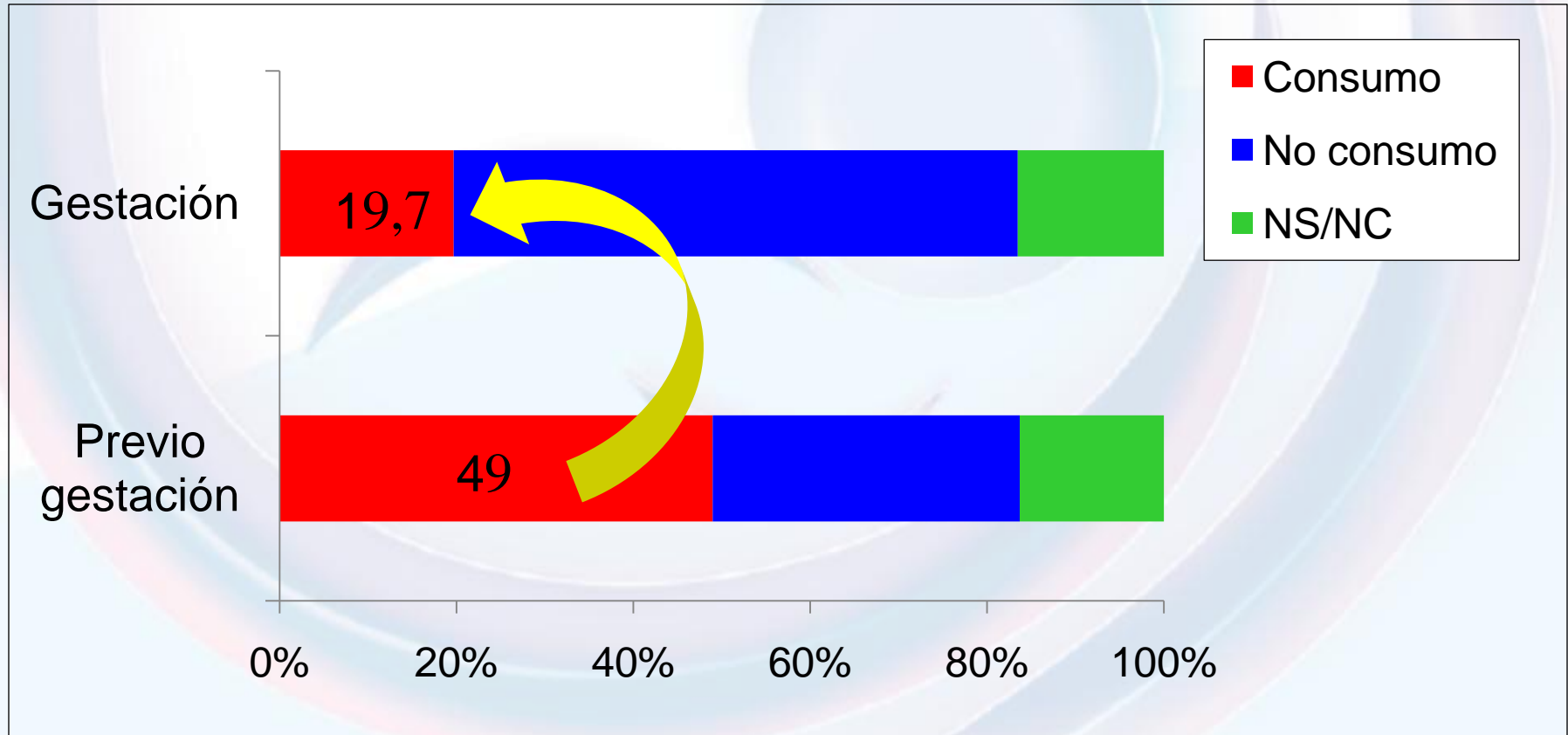
Patología respiratoria
(CI + consulta)

TABACO-CANNABIS

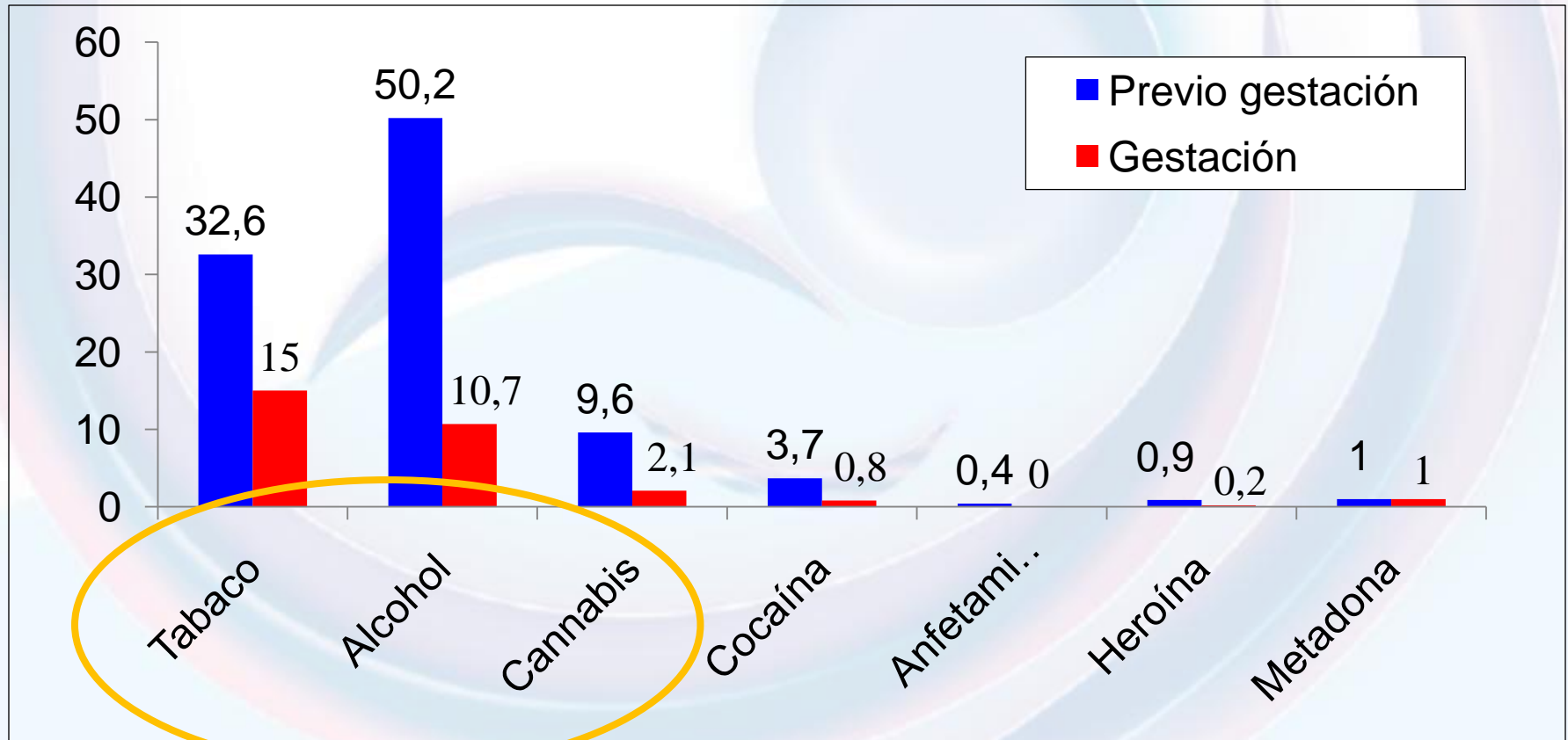
Consumo: Encuesta y Análisis



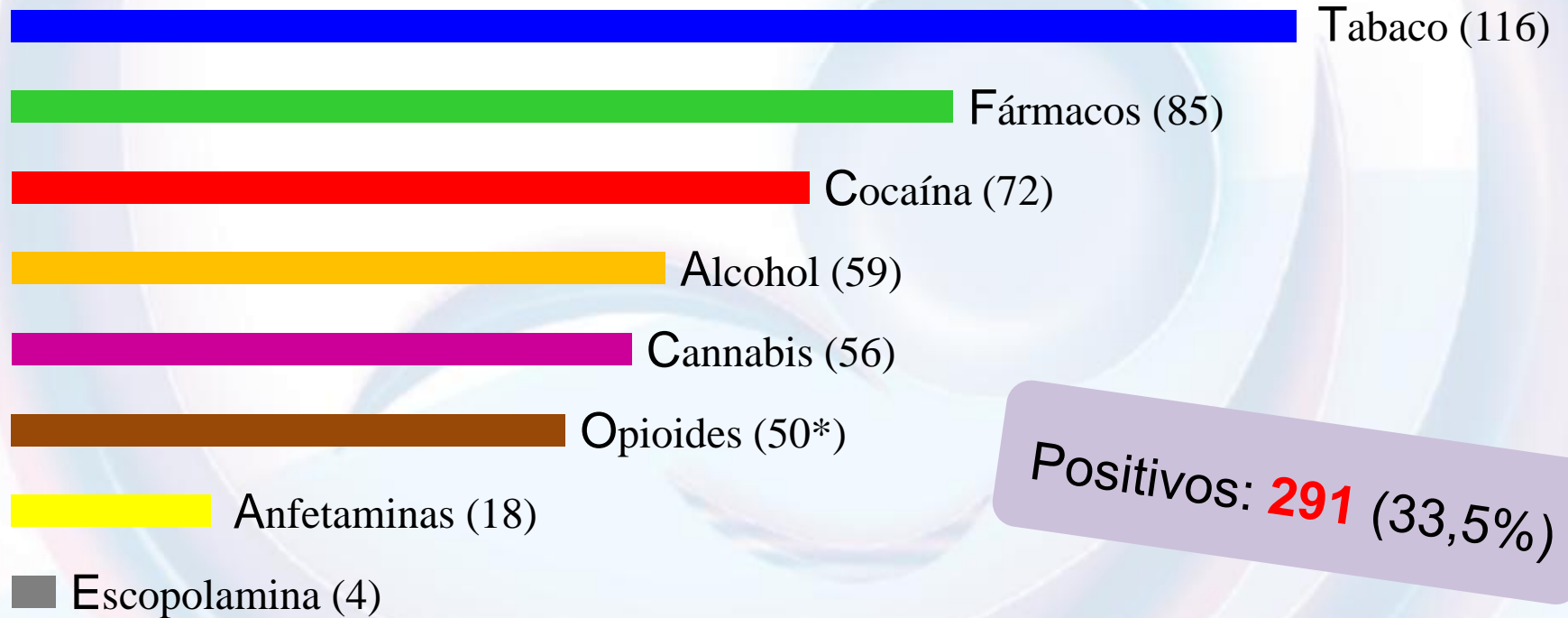
Encuesta [n = 726 mujeres]



Encuesta [n = 726 mujeres]



¿La realidad?: Análisis



- Según la práctica clínica habitual:

Sospecha de consumo en 32 casos (orina: 18 positivos)

- **INFRADIAGNÓSTICO** (32/291)

Segmentado: 494 muestras.
No segmentado: 364 muestras.

	PELO					MECONIO	PLACENTA	CORDÓN	TOTAL n (%)
	S1	S2	S3	SU	Total				
Tabaco	60	65	64	49	116	-	-	-	116 (13,6)
Alcohol	-	-	-	-	-	59	-	-	59 (8,4)
Cannabis	17	19	28	20	49	22	-	-	56 (6,4)
Cocaína	23	35	35	30	70	15	8	8	72 (8,3)
Anfetaminas	1	1	7	9	17	1	0	0	18 (2)
Opioides	11	18	17	13	36	27	22	23	50 (5,7)
Escopolamina	1	0	1	2	4	-	-	-	4 (0,4)
Fármacos	36	43	43	23	85	-	-	-	85 (9,8)

- Placenta y cordón < S y E que meconio para análisis de cocaína y opioides.
- Pelo: Matriz más sensible.

Dimensión del problema: ¿Nos dicen la verdad?



DIMENSIÓN DEL PROBLEMA

Encuesta	Año	No embarazadas	Embarazadas
EEUU (NIDA)	2013	DI: 11,4 Tabaco: 24 Alcohol: 55,4	DI: 5,4 Tabaco: 15,4 Alcohol: 9,4
Galicia (SICRI)	2016	No	Tabaco: 11,9 Alcohol: 2,7 Cannabis: 0,7

Análisis	Año	Muestra	Embarazada
Londres Sherwood	1999	Orina	DI: 16 Tabaco: 34,3
Barcelona García-Algar	2002/04	Meconio	DI: 10,9 Cannabis: 5,3 Cocaína: 2,6 Heroína: 4,7
Ibiza Friguls	2010	Pelo (3 T) Meconio	DI: 15,9 Cannabis: 10,3 Cocaína: 6,5

ESTUDIO	
Gestación	Análisis
ILEGALES	16,8
LEGALES	19
Tabaco	13,6
Alcohol	8,4
Cannabis	6,4
Cocaína	8,3
Opioides	3,8
Fármacos	9,8

CORRELACIÓN TESTIMONIO-ANÁLISIS

Análisis	Algún consumo		Tabaco		Alcohol		Cannabis		Cocaína		Opiáceos		
	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg	
Encuesta	Sí	95	0	58	24	12	18	10	4	7	0	2	0
	No	142	306	23	433	37	439	35	490	45	491	24	517
Índ. Kappa	0,430		0,660		0,249		0,312		0,220		0,000		

??

Falta primer trimestre

INFRADDECLARACIÓN = INFRADIAGNÓSTICO

No problema en reconocer drogas legales (Encuesta positiva, Test negativo)

Perfil y socio-económico de la mujer consumidora



Aspectos socioeconómicos ($p < 0,05$): Perfil mujer consumidora

Mujer < 28 años

Sin estudios universitarios

No trabajo remunerado / Paro

Soltera

Excepción: **ALCOHOL**

Mujer > 28 años

Casada / Pareja de hecho

Otros autores (*García-Algar, Friguls y Joya*):

No encuentran relación entre consumo y aspectos s-e.

Cohorte global
n = 867

Consumo real
Análisis de matrices

Casos / Controles
n = 597 (284 / 306)

**Efectos de la exposición:
Embarazo / RN-Somatometría**

Subgrupo A
(Caso / Control)
n = 127 (86 / 41)

Neurodesarrollo
(CI + consulta)

Subgrupo B
(Caso / Control)
n = 75 (42 / 33)

Patología respiratoria
(CI + consulta)

TABACO-CANNABIS

Efectos clínicos



MUJER

H^a obstétrica:

- Gestaciones
- Abortos

Gestación:

- Ecografías
- APP
- HTA
- Metrorragias
- Infecciosas

PERINATAL

Parto:

- Inducción
- Tipo de parto
- Bienestar fetal

Neonato:

- RCP
- Apgar
- pH umbilical

Sufrimiento perinatal:

(Alt registro y/o Apgar <7 y/o RCP avanzada)

2 AÑOS

Neonato:

- EG
- Somatometría
- Ingreso
- SAN

Lactante:

- Somatometría
- Ingreso

La mujer y su historia obstétrica



- Mayor tasa de aborto espontáneo e ILE entre las consumidoras
- Alcohol y metrorragia
- Cannabis y hallazgos ecográficos fetales
- Infecciones en usuarias de drogas parenterales
- Estudio multivariante (regresión logística): No se sostiene el efecto del consumo sobre complicaciones en la gestación



Periodo perinatal



	Alteración bienestar fetal (Alt. Registro y/o RCP avanzada y/o Apgar 1 min < 7)
Controles vs	13 %
Casos	23,2 %
Tabaco	24,1% (Total) / 28,1% (Polic)
Alcohol	
Cannabis	25% (Total) / 25,6% (Polic)
Cocaína	26,4% (Total) / 33,3% (Monoc) / 24% (Polic)
Anfetaminas	38,9% (Total) / 50% (Monoc)
Opioides	
Fármacos	

2 veces más riesgo

- Fríguls (Ibiza): No diferencias en Apgar ni en pH.
- Mardomingo (Asturias): Expuestos, RCP (9%).
- Ortigosa (Barcelona): Expuestos, RCP (7,7%) / Apgar 1<7 (4,6%).

Multivariante (regresión logística): Consumo, edad gestacional, anestesia, complicaciones obstétricas...

[Alteración bienestar fetal y Depresión neonatal]

Consumo: **1,7 veces** más riesgo de alteración del bienestar fetal

Consumo + mediación (propofol, morfina): **2,5 veces** más riesgo de depresión neonatal



Recién nacido



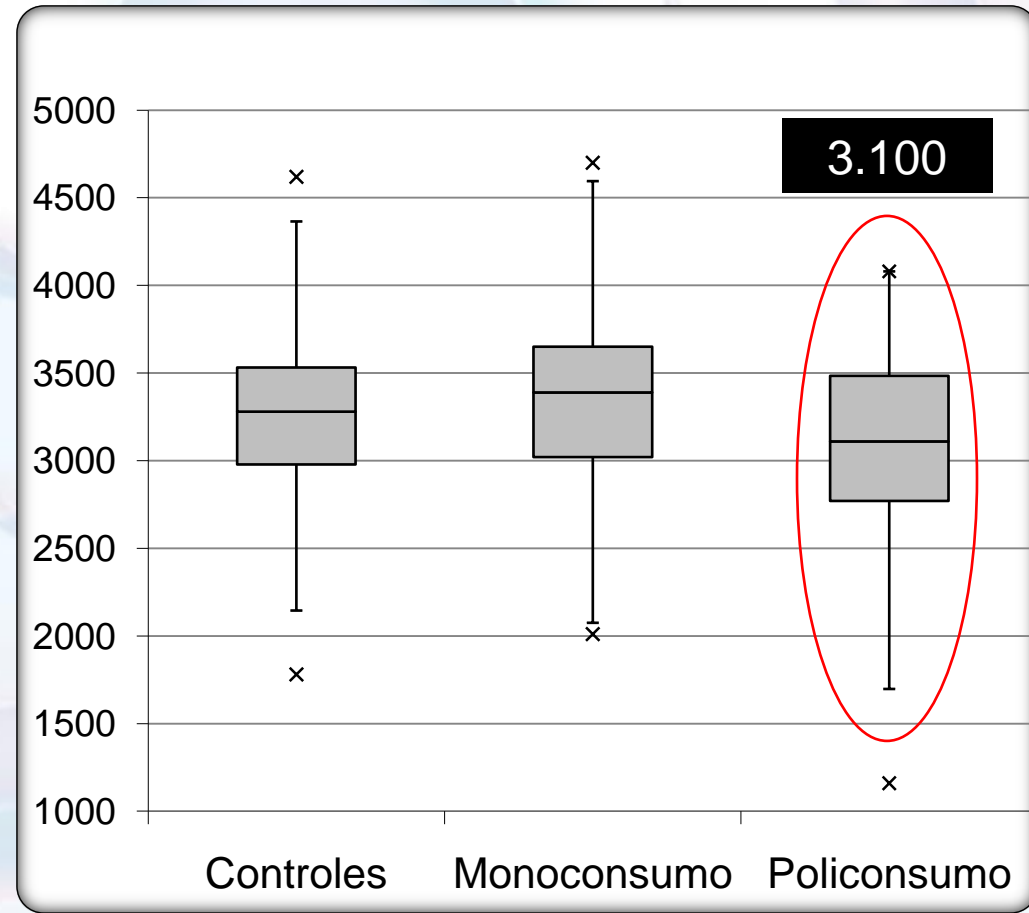
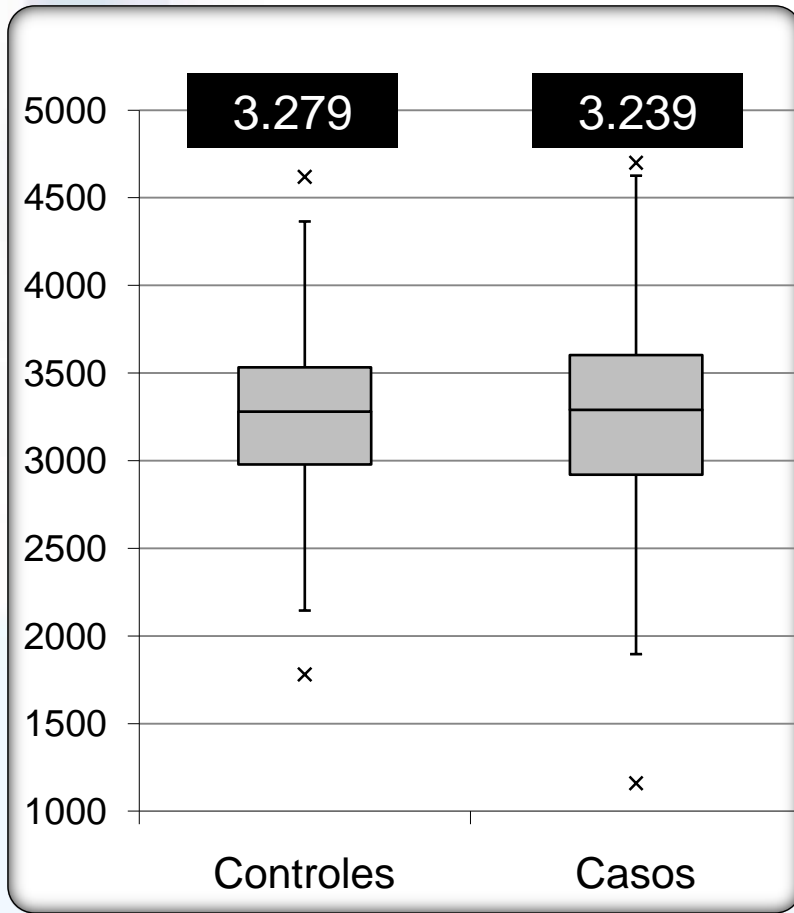
Incremento en 2 veces la tasa de ingreso:

- No diferencias en patologías habituales
- SAN en policonsumo
- Tabaco: Mayor tasa de ingreso por otros motivos:
“deprivación nicotínica” = alteración neuroconductual ??

iii Lactancia en riesgo !!!



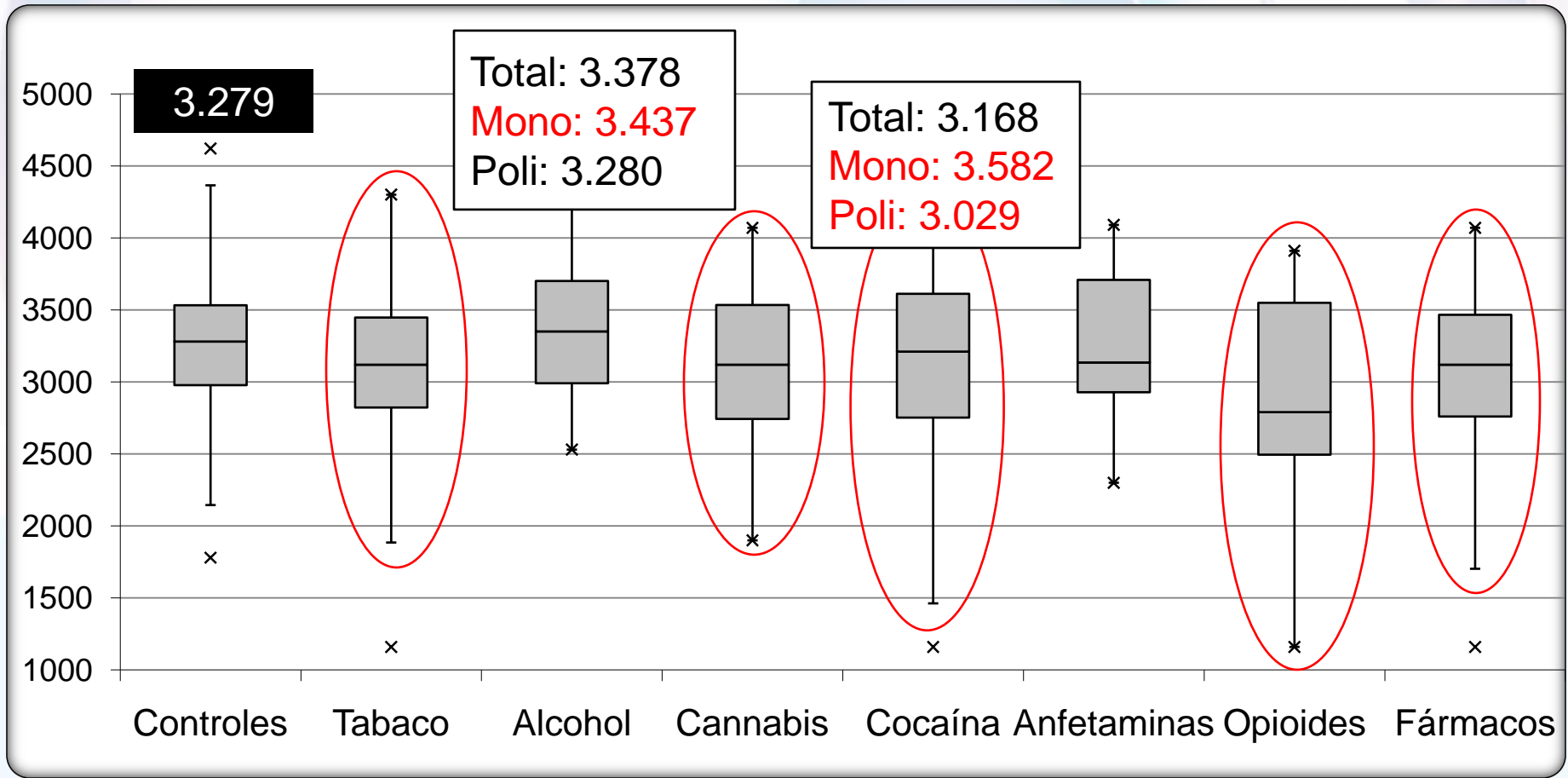
$p < 0,05$



Peso

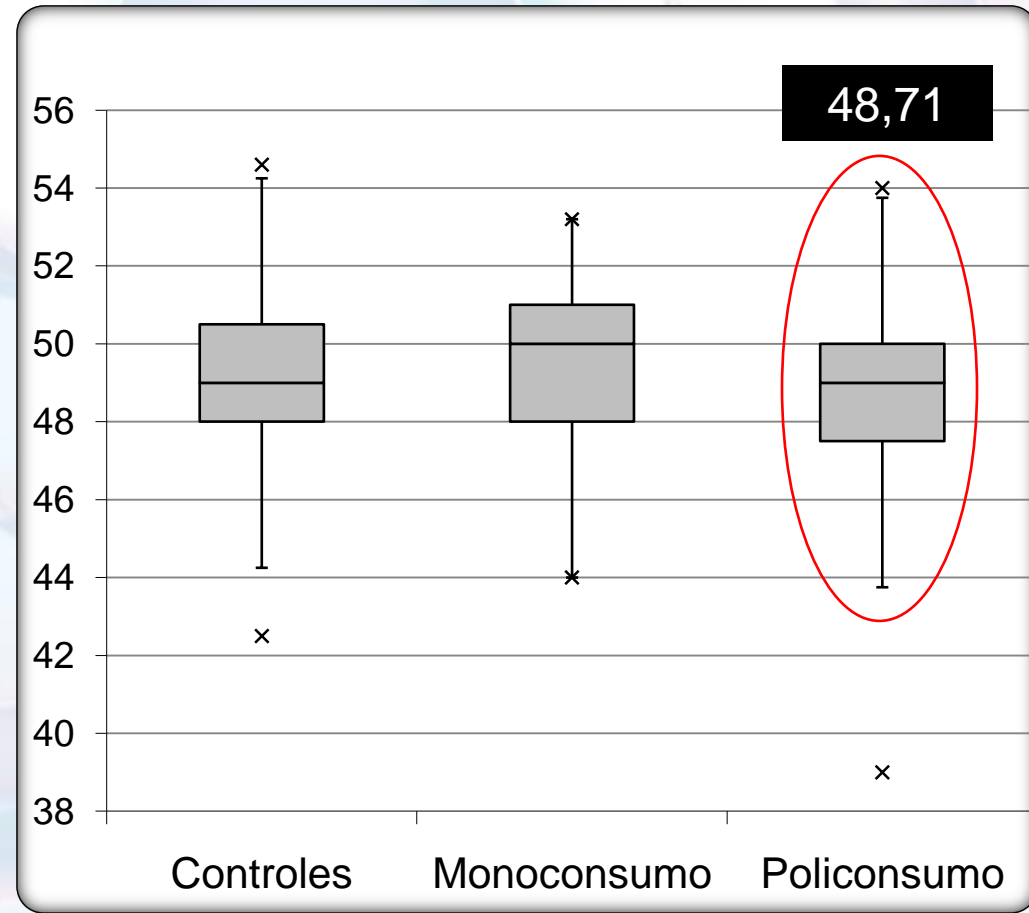
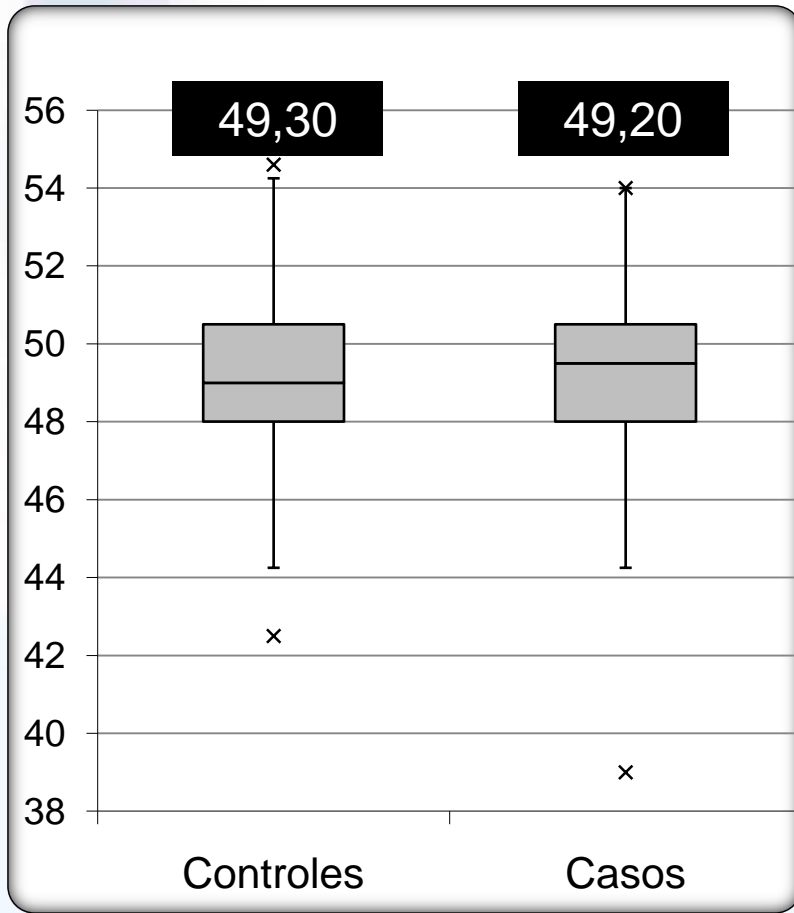


$p < 0,05$



Peso

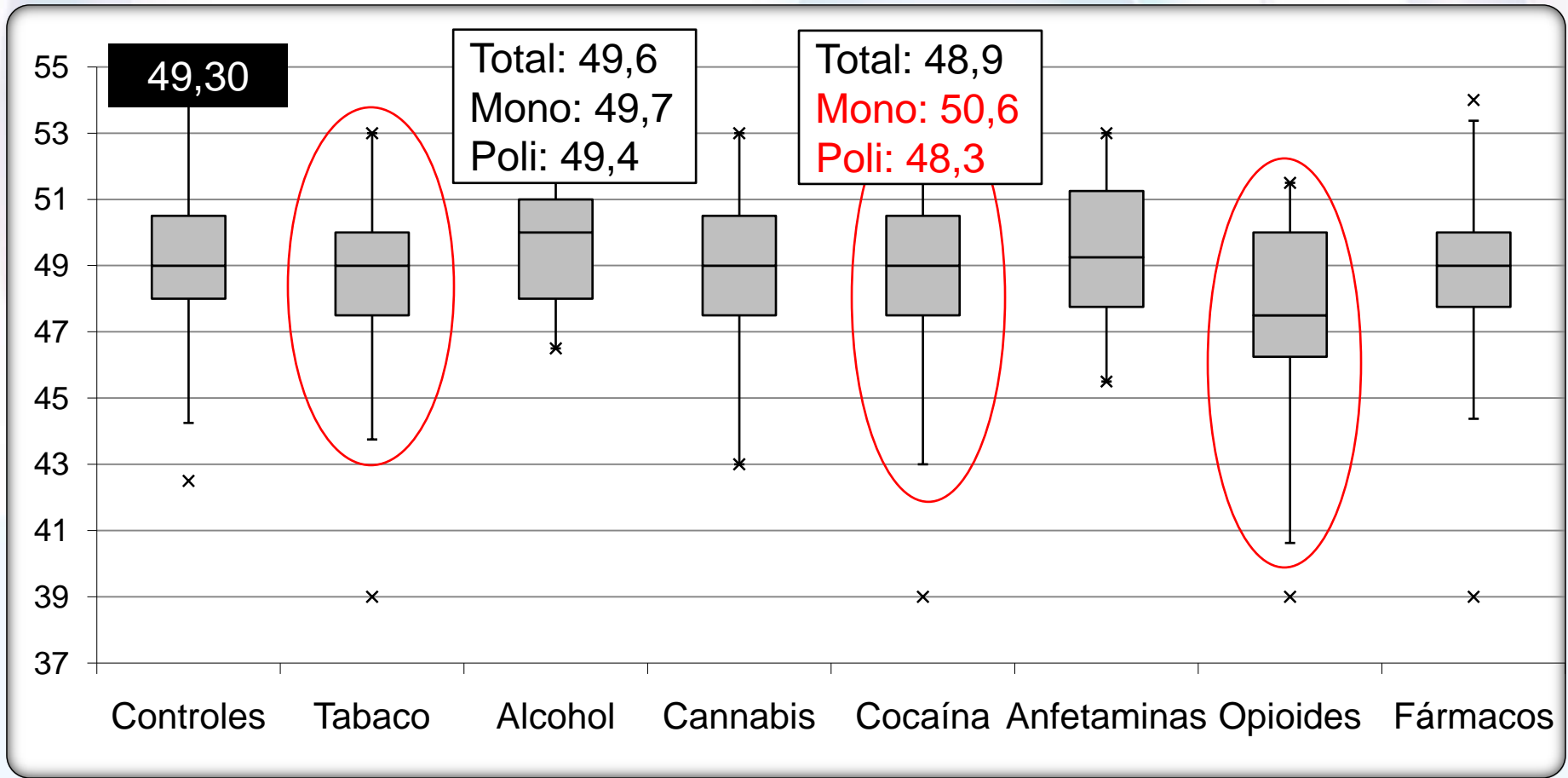
$p < 0,05$



Longitud

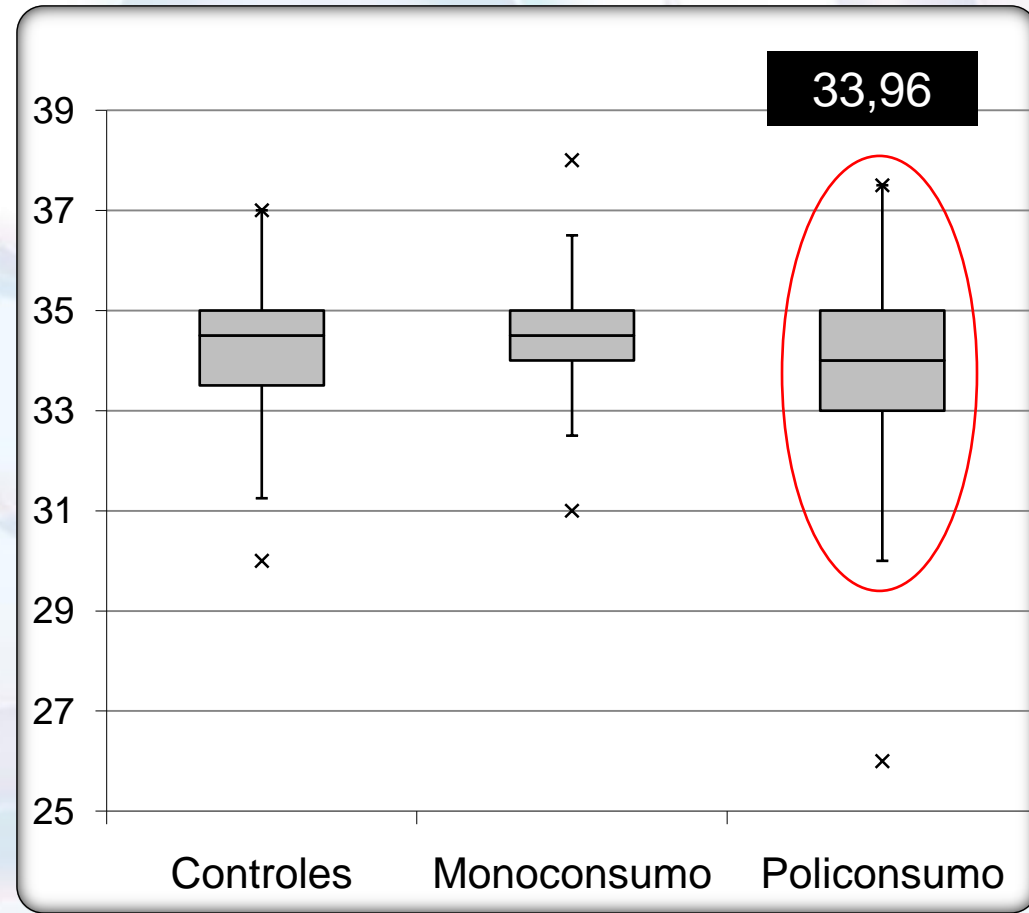
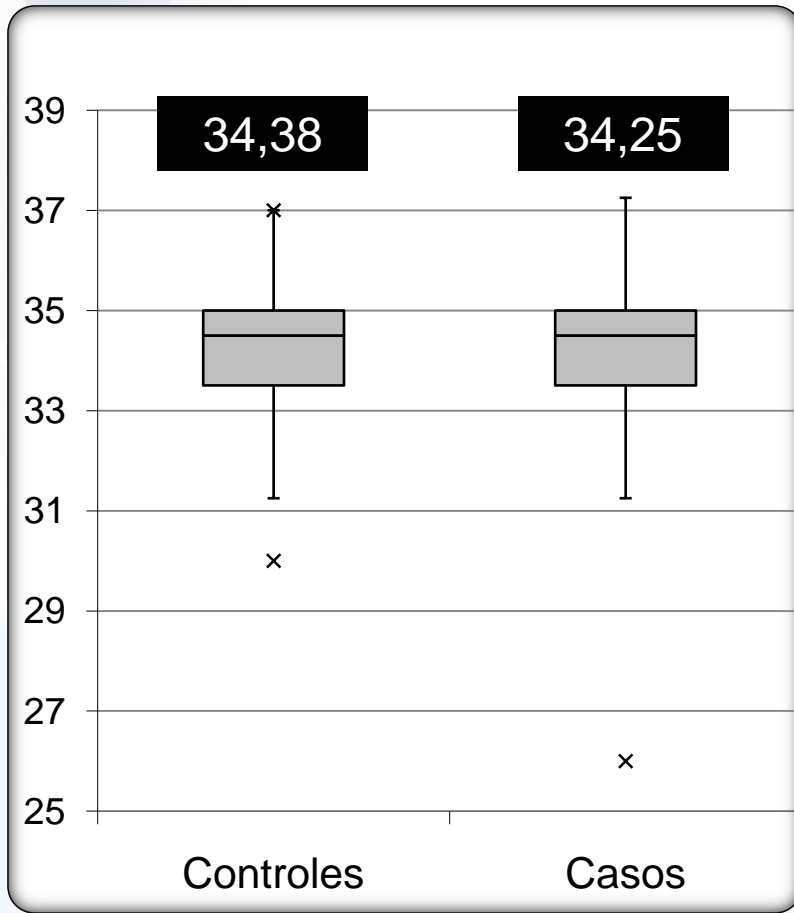


$p < 0,05$



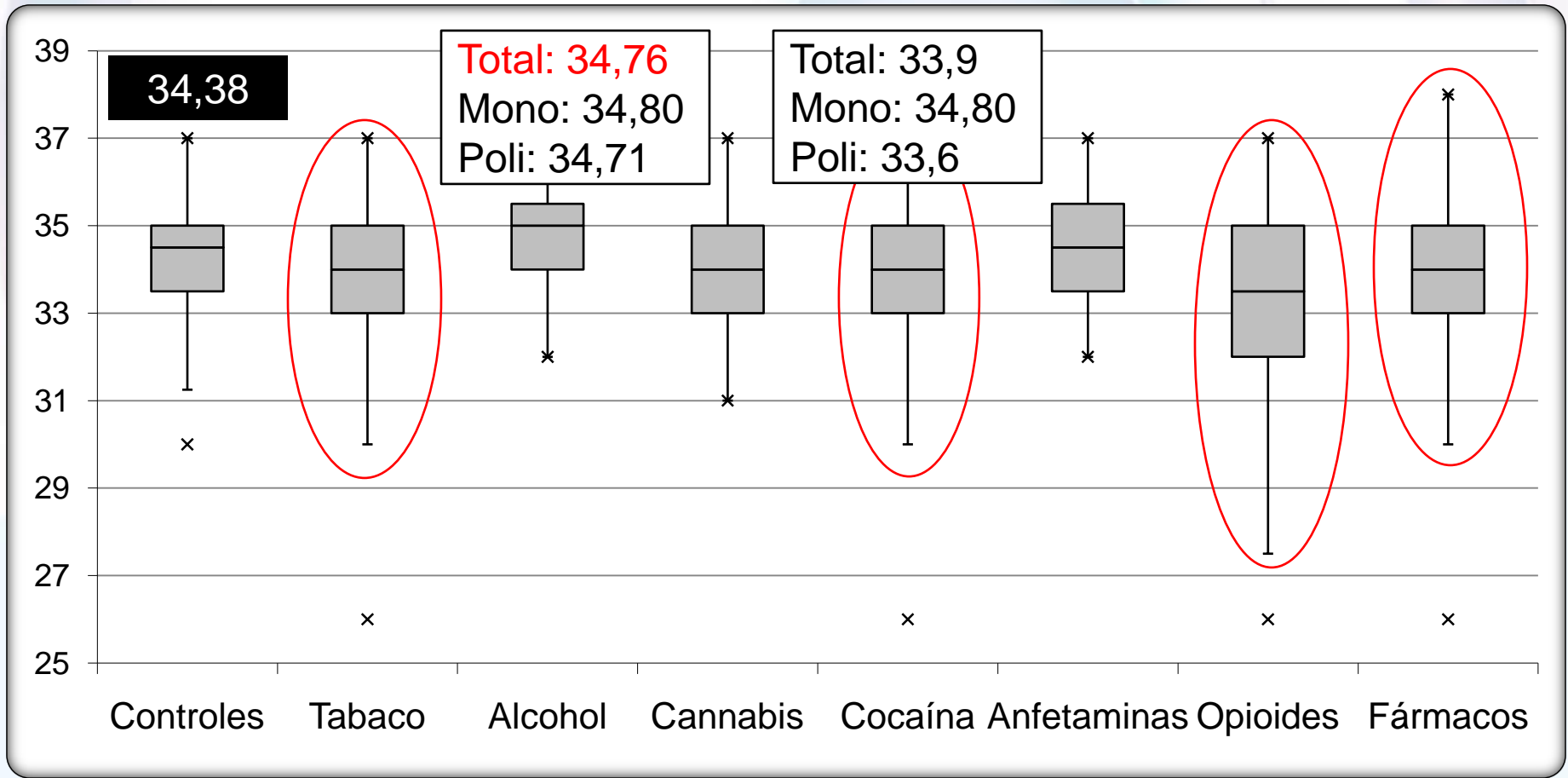
Longitud

$p < 0,05$



Perímetro craneal

$p < 0,05$



Perímetro craneal

	PESO	LONGITUD	P.C.
Estudio	Similar en Casos ↓ Policonsumo (SE)	Similar en Casos ↓ Policonsumo (SE)	Similar en Casos ↓ Policonsumo (SE)
García-Algar (Barcelona)	Menor (SE)	Menor (SE)	Menor (SE)
Friguls (Ibiza)	Similar	Menor (SE)	Similar Cocaína: Menor (SE)
Joya (Canarias)	Cocaína: Menor (No SE)	Cocaína: Menor (No SE)	Cocaína: Menor (No SE)
Piñururi (Chile)	Menor (SE)	Menor (SE)	Menor (SE)



A los 2 años



- Opioides: Menos peso y talla hasta los 2 años
- Cocaína: Menos peso hasta los 18 meses
- Mayor tasa de ingresos en cocaína y opioides (¿tolerancia?)

Opioide/cocaína (policonsumo):
28% vs 13% en controles



Cohorte global
n = 867

Consumo real
Análisis de matrices

Casos / Controles
n = 597 (284 / 306)

Efectos de la exposición:
Embarazo / RN-Somatometría

Subgrupo A
(Caso / Control)
n = 127 (86 / 41)

Subgrupo B
(Caso / Control)
75 (42 / 33)

**Neurodesarrollo
(CI + consulta)**

Patología respiratoria
(CI + consulta)

TABACO-CANNABIS



$p < 0,05$

HAIZEA	Global, %	CASO (n=86), %	CONTROL (n=41), %	$p < 0,05$
Social	8,7	63,6	36,3	
Lenguaje	15	73,7	26,3	Cocaína Fármacos
Manipulación	3,9	100	0	
Motor	7,1	77,8	22,2	

Eiden / Morrow: Alteración del lenguaje en los expuestos a cocaína.

Desarrollo psicomotor

$p < 0,05$

M-CHAT	Global, %	CASO (n=86), %	CONTROL (n=41), %	$p < 0,05$
Alterado	26	72,7	27,3	Opioides

- Prevalencia autismo: 1,5% en países desarrollados.
- Genética vs entorno.
- M-CHAT alterado \neq TEA. (Ver evolución).
- Todos los grupos de consumo: Mayor % de estereotipias ($p < 0,05$).

$p < 0,05$

TDHA	Global, %	CASO (n=86), %	CONTROL (n=41), %	$p < 0,05$
------	-----------	----------------	-------------------	------------

Cuestionario Vaquerizo (2005): No resultados significativos.

Reevaluar en edad escolar

- Importancia: Precocidad presentación TDAH = Mayor severidad.
- Riesgo TDAH:
 - Langley: Doble de riesgo en expuestos a nicotina.
 - Ornoy: Alcohol, FR independiente.
- Dificultad: Conductas fisiológicas de la edad vs síntomas de TDAH.
- Paradoja: Menos alteraciones del sueño en expuestos a tabaco y/o alcohol.
[Estudio polisomnográfico. Muerte súbita del lactante].

A los 3 años



Cohorte global
n = 867

Consumo real
Análisis de matrices

Casos / Controles
n = 597 (284 / 306)

Efectos de la exposición:
Embarazo / RN-Somatometría

Subgrupo A
(Caso / Control)
n = 127 (86 / 41)

Neurodesarrollo
(CI + consulta)

Subgrupo B
(Caso / Control)
n = 75 (42 / 33)

**Patología respiratoria
(CI + consulta)**

TABACO-CANNABIS

Cuestionario ISaaC adaptado + revisión de episodios clínicos:

- ↑ del riesgo de bronquiolitis / sibilancias recurrentes (x2)
- Se mantiene exposición a tabaco en el 87% de los casos

[50% de los padres fuman delante del niño]

!!! CONCIENCIACIÓN !!!



Resumen de efectos



Nicotina

NICOTINA	Grados exposición		
	Alta	Intermedia	Baja
n = 116	66	21	29

- Abortos espontáneos e IVE.
- Alteración del bienestar fetal.
- Ingresos en período neonatal.
- Peso, longitud y PC inferiores al nacer.
- Menor longitud a los 6 meses.
- Menor peso a los 12 meses.
- MCHAT: *Dificultad juego funcional. Más estereotipias.*
- Respiratorio: sibilancias/bronquiolitis.



Alcohol

ALCOHOL	Monoconsumo	Policonsumo
n = 59	37	22

- Abortos espontáneos e IVE.
- Metrorragias.
- Peso y PC mayor al nacer.
- Mayor longitud: 6 y 12 meses.
- Neurodesarrollo: Estereoripias.



Cannabis

CANNABIS	Grados exposición		
	Alta	Intermedia	Baja
n = 56	11	11	34

- Abortos espontáneos e IVE.
- Más alteraciones en ecografía fetal.
- Mayor sufrimiento perinatal.
- Más ingresos en periodo neonatal.
- Peso y PC menor al nacer.
- MCHAT:
 - *Hipersensibilidad al ruido.*
 - *Estereotipias.*



Cocaína

COCAÍNA	Grados exposición		
	Alta	Intermedia	Baja
n = 72	22	5	45

- Abortos espontáneos e IVE.
- Alteración del bienestar fetal.
- Menor edad gestacional.
- Más ingresos: Neonato y < 2 años.
- Menor peso, longitud y PC al nacer.
- Peso menor a los 6, 12 y 18 meses.
- Longitud menor a los 6 y 12 meses.
- Neurodesarrollo:
 - Problemas motores y del lenguaje.
 - Dificultades para el juego funcional
 - Estereotipias



Opioides

OPIOIDES	Grados exposición		
	Alta	Intermedia	Baja
n = 33	17	6	10

- Abortos espontáneos e IVE.
- Menor edad gestacional.
- Más ingresos neonatales y < 2 años.
- Menor peso, Longitud y/o PC: Hasta 18-24 meses
- Neurodesarrollo, M-CHAT:
 - *Hipersensibilidad al ruido.*
 - *Dificultad para conductas de imitación.*
 - *Dificultad para juego funcional.*
 - *Estereotipias.*
 - *Falta de interacción social.*
 - *Alteraciones motoras.*



FORTALEZAS

- Tamaño muestral significativo.
- Diagnóstico de consumo en base a datos objetivos.
- Pelo como matriz diagnóstica: Consumo toda la gestación.

LIMITACIONES

- Sesgo de recogida de muestras.
- Elevado número de factores de confusión. **POLICONSUMO.**
- Análisis de alcohol solo en meconio.

[no analizado el consumo en primer trimestre]



1. Introducción
2. Historia de nuestro proyecto
3. Principales hallazgos
- 4. Reflexiones y propuestas**



1

INFRADIAGNÓSTICO:

- Cambios de consumo
- Clínica neonatal inespecífica
- No perfil específico de riesgo
- Limitaciones de los métodos (entrevista, orina)

- ✓ Mejora en el protocolo de detección (prenatal).
- ✓ Meconio estandarizado (postnatal).
- ✓ Nuevas matrices.

REPERCUSIONES:

- Alteración del curso del embarazo
- Alteración del desarrollo del niño (todas las etapas)

Seguimiento en edad escolar para evaluar desarrollo neuro-cognitivo (TEA, TDAH).

3

CONCIENCIACIÓN:

- Población.
 - Profesionales sanitarios.
-
- ✓ Divulgación de los efectos negativos del consumo.
 - ✓ Campañas y actividades formativas con los profesionales.
 - ✓ Desarrollo de protocolos coordinados.



Muchas gracias por vuestra atención...