



MINISTERIO DE SANIDAD,
SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

SECRETARÍA DE ESTADO
SERVICIOS SOCIALES E
IGUALDAD

DELEGACIÓN DEL GOBIERNO
PARA EL PLAN NACIONAL
SOBRE DROGAS

JUSTIFICACION DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN DROGODEPENDENCIAS

MEMORIA CIENTÍFICA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

1ª ANUALIDAD 2ª ANUALIDAD 3ª ANUALIDAD FINAL

Número Expediente:

Investigador Principal: MANUEL LOPEZ-RIVADULLA LAMAS

Otros Investigadores:

33251362D. Angelines Cruz Landeira Doctora Profesora Titular
34249053Y. Manuel Macias Cortiña. Doctor. Profesor Titular
44819695D. Marta Concheiro Guisan. Doctora. Investigadora Contratada
32665725K. Ana De Castro Rios Doctora. Investigadora Contratada
33293772F. Ana Concheiro Guisán. Doctora
53106012R. Eva González Colmenero. Licenciada
20194754H. Patricia Peñas Silva. Licenciada
47351360D. Elena Lendoiro Belío. Licenciada

Título Proyecto o subproyecto

**LA PLACENTA Y EL CORDÓN UMBILICAL EN EL ESTUDIO DE LA
EXPOSICIÓN INTRA-ÚTERO A ALCOHOL Y COCAINA**

Título Proyecto coordinado en el que se integra (Sólo en caso de ser un subproyecto)

Organismo: UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Centro: FACULTAD DE MEDICINA

Departamento: ANATOMIA PATOLOGICA Y CIENCIAS FORENSES

Comunidad Autónoma: GALICIA

Duración: 3 AÑOS

Fecha de inicio: 2011

Fecha de finalización: 2013

Año Convocatoria: 2011

Área Temática: Comorbilidad y complicaciones derivadas del consumo de cocaína y de alcohol

Palabras Clave: cocaína, alcohol, muestras materno-fetales



RESUMEN: El consumo de alcohol, drogas y/o fármacos de abuso durante el embarazo constituye un grave problema de salud pública, además de un importante gasto económico para el sistema sanitario. Los niños expuestos a drogas en el útero presentan degradadores efectos tanto a corto como a largo plazo, destacando el síndrome de abstinencia neonatal, y alteraciones neurológicas que impiden un correcto desarrollo. Un tratamiento adecuado a tiempo podría evitar muchos de estos problemas.

En la actualidad el método más común para determinar el consumo de drogas por parte de mujeres gestantes, es la entrevista personal, la cual no suele ser fiable debido al temor de las madres ante las repercusiones tanto judiciales como sociales que se derivarían si confiesan sus problemas de adicción. La determinación de las drogas y/o metabolitos en matrices biológicas procedentes de la madre (orina, pelo) y del niño (orina, pelo, meconio) ofrecen una alternativa más objetiva como indicadores de exposición. Las muestras procedentes del recién nacido indicarían la verdadera exposición fetal a estas sustancias, no obstante tanto el pelo del niño como el meconio, que son las matrices con la ventana de detección más amplia, presentan una serie de importantes desventajas. El pelo es una muestra difícil de recoger en algunos casos debido a la poca cantidad presente, o al rechazo por parte de los padres por motivos religiosos o culturales. Por otra parte, el meconio no puede ser recogido hasta uno o tres días postparto, en muchas ocasiones la cantidad recogida no es suficiente para el análisis, o puede no estar disponible por defecación del niño antes del nacimiento.

El presente proyecto propone el estudio de la placenta y el cordón umbilical, presentes en el momento del parto y en alta cantidad, como matrices alternativas para la detección de la exposición intra-útero a Alcohol Etilico y Cocaína. Otro importante objetivo de este proyecto es el estudio de la posible correlación entre las concentraciones de las sustancias halladas en estas matrices y el estado clínico de los neonatos. De existir, esta correlación podría ser de gran interés para los neonatólogos ya que además de establecer el diagnóstico, les permitiría predecir la evolución clínica de estos frágiles pacientes, tomando las medidas de tratamiento oportunas.



ARTÍCULOS PUBLICADOS COMO CONSECUENCIA DE LA ACCIÓN: (Se adjuntarán tres separatas de cada uno de ellos)
Se han presentado DOS Comunicaciones orales en el Congreso de la SOHT(Society of Hair Testing), celebrado en TORONTO CANADA, del 26 al 28 de Junio, por parte de dos miembros del equipo investigador.:



MONDAY, JUNE 25TH 1900 - 2100: SOHT 2012 Welcome Reception at the Delta Chelsea Hotel (Scott Room, 3rd Floor) *Hors d'oeuvres & wine to be served*

17TH MEETING OF THE SOCIETY OF HAIR TESTING
TORONTO, CANADA: JUNE 25-28, 2012
Daniels Hollywood Theatre - Hospital for Sick Children - 555 University Avenue
CONFERENCE PROGRAM: TUESDAY, JUNE 26TH

0900-0920	WELCOME ADDRESS	Dr. Gideon Koren Dr. Pascal Kintz	Director, Motherisk Program, Hospital for Sick Children President, Society of Hair Testing
0920-1115	SYMPOSIUM: The Use of Hair Analysis to Detect Drug-Related Risk in Children		
0920-0945	Neonatal hair analysis; the clinician's perspective		Gideon Koren, Canada
0945-1010	Hair analysis of newborns and children to determine medical and social risk: the experience of Barcelona Hospital del Mar		Simona Pichini, Italy
1010-1025	COFFEE/NUTRITION BREAK, Rotunda - Black Wing		
1025-1050	Methadone and illegal drugs in children hair -- a mirror of endangering drug use in children's environment		Fritz Pragst, Germany
1050-1115	The crossroads of medicine and child endangerment: Experiences in child hair analysis		Joey Gareri, Canada
1115-1200	ORAL PRESENTATIONS: Hair Testing in Paediatric Populations		
1115-1130	Detection of midazolam in children's hair after administration of a single dose		Markus Baumgartner, Switzerland
1130-1145	Maternal hair analysis for the detection of illicit drugs, medicines and alcohol exposure during pregnancy		Elena Lendoiro, Spain
1145-1200	Alternative matrices for cocaine, opioids and methadone in utero drug-exposure detection		Marta Concheiro, USA

Una (1) comunicacion oral **18th Scientific Meeting of the Society of Hair Testing (SoHT) Geneva, Switzerland, August 28–30, 2013**

PUBIC HAIR FOR THE DETECTION OF DRUGS OF ABUSE, TOBACCO, ALCOHOL AND MEDICINES EXPOSURE DURING PREGNANCY.

Elena Lendoiro, Ana de Castro, Patricia Peñas, Eva González-Colmenero, Manuel Macía, Ana Concheiro-Guisán⁴, Marta Concheiro, Angelines Cruz¹, Manuel López-Rivadulla

Asimismo se han publicado tres trabajos en los que constan que los mismos se han llevado a cabo con la subvención del Plan Nacional sobre Drogas, y de los que se adjuntan copias de las pruebas, ya que es en la situación en que se encuentran los trabajos actualmente: en fase de publicación

1. Simultaneous Determination of Opiates, Methadone, Amphetamines, Cocaine, and Metabolites in Human Placenta and Umbilical Cord by LC-MS/MS

Ana de Castro, Ariana Diaz, Beatriz Piñeiro, Elena Lendoiro, Angelines Cruz, Manuel López-Rivadulla, Marta Concheiro. Publicado en el **Analytical and Bioanalytical Chemistry**. **Anal Bioanal Chem.** 2013 May;405(12):4295-305. doi: 10.1007/s00216-013-6784-6.

2. Maternal hair analysis for the detection of illicit drugs, medicines and alcohol exposure during pregnancy.



Elena Lendoiro, Eva Gonzalez, Ana Concheiro, Ana de Castro, Angelines Cruz, Manuel Lopez-Rivadulla y Marta Concheiro: **Publicado en Therapeutic Drug Monitoring. Ther Drug Monit _ Volume 35, Number 3, June 2013**

3. Alternative matrices for cocaine, heroin and methadone in utero drug exposure detection

Marta Concheiro,; Eva González-Colmenero, Elena Lendoiro, Ana Concheiro-Guisán, , Ana de Castro, Angelines Cruz-Landeira y Manuel López-Rivadulla. **Publicado en Therapeutic Drug Monitoring. Ther Drug Monit _ Volume 35, Number 4, August 2013**

MODIFICACIONES DE LA METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO SOBRE LOS PROYECTADOS Y SU JUSTIFICACIÓN:

Tanto el plan de trabajo como la metodología no han sido modificados y siguen las pautas planteadas

OBJETIVOS PLANTEADOS :(Transcribir los del proyecto original)

- Se desarrollarán y validarán métodos analíticos para la determinación de cocaína y sus correspondientes metabolitos la Benzoilecgonina y la ecgonina metilester, así como dos de los principales metabolitos del alcohol el etilglucuronido y el sulfato, en muestras de placenta, cordón umbilical y meconio, con elevada sensibilidad y especificidad.
- La técnica empleada para realizar estas determinaciones serán preferentemente la cromatografía de líquidos acoplada a la espectrometría de masas (LC-MSMS).
- Los principales compuestos detectados en las muestras de placenta y de cordón umbilical serán los metabolitos de las sustancias a estudiar, Cocaína y Alcohol. Los metabolitos con características más apolares predominarán en la placenta, y los más polares en el cordón umbilical.
- Las ventanas de detección de la placenta y del cordón umbilical serán de varios meses anteriores al parto, ya que ambas matrices están presentes a lo largo de toda la gestación. La amplitud de la ventana de detección serán dependiente del grado de consumo por parte de la madre de una determinada sustancia.
- Las concentraciones de la droga madre y/o de sus metabolitos detectados en la placenta y en el cordón umbilical se correlacionarán con los distintos parámetros que determinan el estado del recién nacido (peso, perímetro cefálico, longitud, edad gestacional, días de permanencia en el hospital, síndrome de abstinencia neonatal). Esta correlación ayudará a la realización del diagnóstico y a las decisiones de tratamiento por parte de los pediatras neonatólogos.

OBJETIVOS CONCRETOS ALCANZADOS:

- Se han desarrollado y validado los métodos analíticos para la determinación de cocaína y sus correspondientes metabolitos la Benzoilecgonina y la ecgonina metilester, en el cordón umbilical y la placenta, tal y como aparece en la primera de las publicaciones, en la que además hemos conseguido incluir también otro tipo de sustancias de abuso como Opiáceos, Anfetaminas y Metadona. En este caso hemos conseguido llegar a



límites de detección y cuantificación (LOD y LOQ) que figuran en la siguiente tabla, en los que hemos incluido además dos metabolitos más la Hidroxibenzoilecgonina, y el Cocaetileno, éste, formado sólo cuando se consumen simultáneamente Cocaína y alcohol etílico

Analito	Matriz Biológica	LOD (ng/g)	LOQ (ng/g)	Linearidad (ng/g)
EME	PL	0.75	2.5	2.5-500
	UC	0.5	1	1-500
BE-OH	PL	0.5	1	1-500
	UC	0.75	1	1-500
BE	PL	0.5	1	1-500
	UC	0.5	1	1-500
Cocaína	PL	0.5	1	1-500
	UC	0.5	1	1-500
Cocaetileno	PL	0.5	1	1-500
	UC	0.5	1	1-500

➤ EME: ecgonina metil ester; BE-OH: hidroxibenzoilecgonina; BE: benzoilecgonina;

➤ Se han desarrollado y validado el método analítico para la determinación de etilglucuronido, para el meconio y el pelo púbico; la razón de elección del pelo púbico ha sido la no disponibilidad del pelo capilar al haber sido usado en el análisis de la Cocaína y sus metabolitos. No hemos conseguido incluir también el etilsulfato como habíamos planeado ya que hemos podido resolver los problemas cromatográficos que exigían su correcta determinación. Para el Etilglucuronido hemos conseguido llegar a límites de detección y cuantificación (LOD y LOQ) que figuran en la siguiente tabla. En el caso del Etilsulfato lo hemos logrado solo en el meconio, pero el método no ha podido ser validado, como el caso del Etilglucuronido, por no tener una buena resolución cromatográfico como hemos mencionado.

ANALITO	MATRIZ BIOLÓGICA	LOQ (ng/g)	LOD (ng/g)	LINEARIDAD (ng/g)
ETILGLUCURONIDO	PLACENTA	25	15	25-500
	CORDÓN	25	15	25-500
	MECONIO	10	5	10-500
ETILSULFATO	PLACENTA	-----	-----	
	CORDÓN	-----	-----	
	MECONIO	10	5	10-500

➤ Una vez validados los métodos de análisis reseñados, se ha procedido a su aplicación en el conjunto de todas las muestras que se han recibido. En las tablas siguientes



aparecen reflejadas todas las muestras así como sus características que han permitido la aplicación de los métodos desarrollados.

MUESTRAS RECIBIDAS:

MATRIZ	VIGO 2012	VIGO 2013	SANTIAGO	TOTAL
Pelo	456	83	169	708
Meconio	344	83	162	589
Placenta	455	83	169	707
Cordón	454	83	169	706
Pelo púbico	303	30	149	482

MUESTRAS RECIBIDAS (“COMPLETAS Y QUE ADMITEN”):

MATRIZ	VIGO 2012	VIGO 2013	SANTIAGO	TOTAL
Pelo	360	83	159	602
Meconio	343	83	159	585
Meconio_EtG	304	82	153	539
Placenta	359	83	160	602
Cordón	358	83	160	601
Pelo púbico	246	29	140	415



RESULTADOS

MUESTRAS ANALIZADAS:

MATRIZ	VIGO 2012	VIGO 2013	SANTIAGO	TOTAL	PORCENTAJE
Pelo	360	83	155	598	99,3%
Meconio	343	83	154	580	99,1%
Meconio_EtG	248	36	78	362	67,2%
Placenta	64	0	11	75	12,5%
Cordón	63	0	11	74	12,3%
Pelo público	36	1	122	159	38,3%

MUESTRAS POSITIVAS A COCAÍNA:

MATRIZ	VIGO 2012	VIGO 2013	SANTIAGO	TOTAL	PORCENTAJE
Pelo	26	8	7	41	6,9%
Meconio	4	3	4	11	1,9%
Placenta**	2	NA	2	4	5,3%
Cordón**	4	NA	1	5	6,8%

MUESTRAS POSITIVAS A COCAÍNA, CON CONCENTRACIONES EN EL PELO MAYORES A LOS CUT-OFFS RECOMENDADOS POR LA Society Of Hair Testing (SOHT):

MATRIZ	VIGO 2012	VIGO 2013	SANTIAGO*	TOTAL	PORCENTAJE
Pelo	6	6	3	15	2,5%
Meconio	3	3	3	9	1,6%
Placenta**	2	NA	1	3	4,0%
Cordón**	3	NA	0	3	4,0%

MUESTRAS POSITIVAS A ALCOHOL (ETILGLUCURONIDO):

MATRIZ	VIGO 2012	VIGO 2013	SANTIAGO	TOTAL	PORCENTAJE
Meconio	16	3	11	30	8,3%
Pelo público	1	0	3	4	2,5%

**Sólo se analizaron las muestras con un positivo previo a cocaína y/o otras sustancias en pelo y/o meconio.

DATOS ANALÍTICOS

De todas las muestras recibidas, se analizaron las muestras biológicas de **344 diadas** madre-recién nacido consistentes en:

- **Por parte materna:** fragmento de cabello (n=344) (estratificado posteriormente por trimestres), vello público (n=68), restos placentarios (n=43) y cordón umbilical (n=43)
- **Por parte del recién nacido:** primera deposición meconial (n=340).



Los compuestos analizados fueron cocaína y sus metabolitos tal y como comentamos anteriormente y el etilglucuronido como biomarcador de consumo o exposición a alcohol.

- *Las matrices biológicas utilizadas para la detección de cocaína fueron: pelo, meconio, placenta y cordón umbilical.*
- *Las matrices biológicas utilizadas para la detección de alcohol fueron: meconio y pelo púbico.*

La cocaína y sus metabolitos (Benzoilecgonina, Ecgonina metil ester, Hidroxibenzoilecgonina y Cocaetileno) fueron estudiados en **344 diadas madre/hijo**. En 344 muestras de pelo, 340 muestras de meconio, 43 muestras de placenta y 43 cordones umbilicales.

El etilglucuronido fue estudiado en **265 diadas madre/hijo**. En 259 muestras de meconio y en 68 muestras de pelo púbico.

Comentario [EL1]: Para el meconio, placenta y cordón los metabolitos estudiados también incluían la BE-OH y la EME.

CONCEPTO DE RESULTADO POSITIVO

En relación a la Cocaína, cuando en la muestra se confirma la presencia del principio activo, o de uno de sus metabolitos, se consideró el resultado POSITIVO. En el caso del Alcohol, la presencia del Etilglucuronido, es el marcador de resultado positivo. Siempre se consideraron los valores iguales o superiores a nuestros LOQ's.

Así pues para la **COCAÍNA**, se obtuvieron un resultado positivo para el **11%** (38/344 diadas madre-hijo) y para el **ALCOHOL un 14.3%** (38/265 diadas).

RESULTADOS POSITIVOS A COCAÍNA/ALCOHOL DE MODO AISLADO O ASOCIADO A OTRAS DROGAS DE ABUSO.

	<i>Aislada</i>	<i>Alcohol-Cocaína</i>	<i>Asociado a otras drogas*</i>
Cocaína	7/38	11/38	14/38
Alcohol	24/38	11/38	3/38



DETECCIÓN DE METABOLITOS DE COCAÍNA Y ALCOHOL EN LAS DISTINTAS MATRICES BIOLÓGICAS ANALIZADAS (EXPRESADO COMO Nº CASOS Y PORCENTAJES)

RESULTADOS PARA LA COCAINA Y SUS METABOLITOS

<i>Cocaína</i> (<i>Metabolitos</i>)	<i>Pelo</i> <i>S1</i> (<i>3T</i>)	<i>Pelo</i> <i>S2</i> (<i>2T</i>)	<i>Pelo</i> <i>S3</i> (<i>1T</i>)	<i>Pelo</i> <i>SU*</i>	<i>Meconio</i>	<i>Placenta</i>	<i>Cordón</i>
38 diadas positivas	13/217 (5.99%)	20/217 (9.21%)	19/211 (9%)	15/127 (11.81%)	9/340 (2.64%)	3/43 (6.97%)	5/43 (11.62%)

S1: 3^{ER} Trimestre; S2: 2^o Trimestre; S3: 1^{ER} Trimestre; SU segmento único, aplicado cuando la cantidad del cabello no permite su segmentación por trimestres.*

RESULTADOS PARA EL ETILGLUCURONIDO (ALCOHOL)

<i>Etilglucurónido</i> (<i>Alcohol</i>)	<i>Pelo púbico</i>	<i>Meconio*</i>
38 diadas positivas	3/68 (4.41%)	36/259 (13.89%)

ENCUESTA DE HÁBITOS DE CONSUMO

Además del análisis toxicológico se realizó a las madres una encuesta sobre hábitos de consumo de tóxicos previo y durante la gestación. Contestaron la encuesta 282/344 (81,9%) de las madres.

CONSUMO DE TÓXICOS PREVIO AL EMBARAZO:

De los resultados de esta encuesta se desprende que 184 madres (65.2% de las encuestadas) referían consumo de alguna sustancia tóxica previo al embarazo. De ellas 107 madres (37.9%) referían consumo de tabaco aislado o asociado a drogas/alcohol. En cuanto al consumo de alcohol lo refieren 184 madres (65,2%) aislado o asociado. De ellas 54/184 consumen



exclusivamente alcohol de baja graduación. El consumo de cocaína aislado o combinado fue referido por 14 madres (4,9%).

CONSUMO DE TÓXICOS DURANTE LA GESTACIÓN:

De los resultados de esta encuesta se desprende que 37 madres (13.12% de las encuestadas) referían consumo de alguna sustancia tóxica durante el embarazo. De ellas 34 madres (12%) referían consumo de tabaco aislado o asociado a drogas/alcohol. En cuanto al consumo de alcohol lo refieren 37 madres (13%) aislado o asociado, todas de modo esporádico. El consumo de cocaína aislado o combinado fue referido por 4 madres (1,4 %) de modo esporádico.

<i>Sustancias</i>	<i>Expuestas pregestacional</i>	<i>Expuesta durante gestación</i>
<i>Cocaína</i>	<i>4,9%</i>	<i>1,4%</i>
<i>Alcohol</i>	<i>65,2%</i>	<i>13%</i>
<i>Baja graduación</i>	<i>29,3%</i>	<i>59,4%</i>
<i>Alta graduación</i>	<i>35,86%</i>	<i>5,4%</i>
<i>No especificado</i>	<i>34,78%</i>	<i>35%</i>
<i>TABACO</i>	<i>37,9%</i>	<i>12%</i>

CORRELACIÓN RESULTADOS ENCUESTA-RESULTADOS BIOLÓGICOS POSITIVOS

Al correlacionar los hallazgos analíticos con el testimonio materno recogido mediante encuesta anónima, se encontró que el 83.33% (20/24) de las madres encuestadas y con resultado positivo a **COCAÍNA NO reconocían su consumo** durante la gestación.

Todas las madres que habían reconocido el consumo esporádico de cocaína durante la gestación en encuesta anónima tuvieron resultado positivo.

En cuanto al consumo de alcohol un 72.41% (21/29) de las madres que fueron encuestadas y que tienen resultado positivo a **ALCOHOL NO reconocen su consumo** durante la gestación.



Por otra parte, entre las madres que sí habían reconocido el consumo esporádico de **ALCOHOL** durante la gestación 24/31 (74.41%) tuvieron un resultado analítico **NEGATIVO**, incluidas las 2 madres que referían consumo de alcohol de mayor graduación.

PARTE CLÍNICA

COMPLICACIONES DEL CURSO DE LA GESTACION

Entre las madres consumidoras se estudió la incidencia de complicaciones ligadas a la gestación tales como **Abortos**, **Hipertensión Arterial (HTA)**, **Crecimiento Intrauterino Fetal Retardado (CIR)**, **Diabetes Mellitus Gestacional (DMG)**, **Sangrado-Metrorragia**, **Amenaza de Parto Pretérmino (APP)** y **Anomalías Ecográficas Fetales (alt. eco)**.

CONSUMO DE COCAÍNA/ALCOHOL DURANTE LA GESTACIÓN Y COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS

	Controles (n = 199)	Cocaína (n = 38)		Alcohol (n = 38)	
		Asociada, sin alcohol* (n = 14)	Sola** (n = 7)	Asociado, sin cocaína* (n = 3)	Solo** (n = 24)
Abortos (IVE)	46/199 (23.1%) (IVE: 8/46)	7/14 (50%) (IVE: 2/7)	2/7 (28.5%) (IVE: 1/2)	0/3 (IVE: 0)	11/24 (45.8%) (IVE: 5/11)
CIR	9/197 (4.5%)	1/13 (7.6%)	0/7	0/3	0/24
HTA	11/197 (5.5%)	0/13	0/7	0/3	1/24 (4.1%)
DM	22/197 (11.1%)	1/13 (7.6%)	1/7 (14.2%)	1/3 (33.3%)	3/24 (12.5%)
Sangrado	5/197 (2.5%)	0/13	0/7	0/3	5/24 (20.8%)
APP	14/197 (7.1%)	0/13	0/7	0/3	2/24 (8.3%)
Alt. eco	9/197 (4.5%)	0/13	0/7	0/3	3/24 (12.5%)

*Asociado: detección de cocaína/alcohol en presencia de otras drogas de abuso (tabaco, cannabis, heroína, metadona, MDMA) excepto cocaína en el caso de alcohol y alcohol en el caso de detección positiva de cocaína.

**Solo/a: detección exclusiva de cocaína o alcohol.



Se realizó análisis estadístico comparativo mediante tabla de contingencia *Chi Cuadrado* (SPSS v. 19) de las complicaciones obstétricas entre las madres consumidoras de **ALCOHOL** con respecto a las madres no expuestas a ninguna de las sustancias. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a presencia de **retraso de crecimiento**, **hipertensión arterial**, **diabetes gestacional** y **amenaza de parto prematuro**. Sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a incidencia de **abortos**, siendo ésta mayor en el grupo de consumidoras de alcohol, tanto conjuntamente con otras drogas ($p=0.008$), como en el caso de consumo exclusivo de alcohol ($p=0.02$). La presencia de **sangrado-metrorragia** en algún momento de la gestación también fue significativamente superior en las madres con consumo de alcohol ($p=0.000$). Igualmente se encontró un mayor porcentaje de alteraciones en las **ecografías prenatales (agenesia renal, hidronefrosis, arteria umbilical única, anomalías de extremidades etc...)** en el grupo de madres consumidoras de alcohol, si bien no se alcanza la significación estadística.

Se realizó también el análisis estadístico comparativo entre madres expuestas a **COCAÍNA** frente a **madres no expuestas a sustancias** psicoactivas y sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de **aborto** ($p=0.002$), en el grupo de madres positivas a cocaína y otras drogas, aunque no en el grupo de cocaína sólo.

COMPLICACIONES PERINATALES

Pérdida de bienestar fetal: la situación de stress o pérdida de bienestar fetal se considera que está presente si existe una alteración en la monitorización fetal (registro cardio-tocográfico, eco-doppler fetal etc...), test de APGAR <7 y/o necesidad de reanimación del recién nacido (RCP) que incluya ventilación y/o adrenalina.

PÉRDIDA DE BIENESTAR FETAL Y CONSUMO DE COCAÍNA/ALCOHOL EN GESTACIÓN

Consumo	Pérdida bienestar fetal	Valor p
Cocaína (n=38)	10/38 (26,31%)	$p=0,022$
Controles (n=199)	24/199 (12.06%)	



No se encuentran diferencias significativas entre el consumo de alcohol y la pérdida de bienestar fetal definida con anterioridad.

Analizada de modo individual la alteración de la monitorización fetal (parámetro objetivo con respecto a las otras dos valoraciones como test de APGAR del recién nacido y/o inicio de RCP) se objetivan diferencias significativas, tanto para el consumo de cocaína asociada a otras drogas ($p=0.009$), como para el alcohol puro ($p=0.017$).

La pérdida de bienestar fetal también puede valorarse a través de la presencia de acidosis fetal medida a partir del pH de la arteria umbilical tras clampaje del cordón.

VALORES DE pH ARTERIA UMBILICAL Y CONSUMO DE COCAÍNA/ALCOHOL.

pH arteria umbilical	Cocaína Pura	Cocaína asociada	Alcohol Puro	Alcohol asociado	Controles
Rango	7.16-7.33	7.09-7.33	7.05-7.39	7.05-7.39	7.03-7.45
pH<7.2	2/6	8/33 (24.2%)	4/17	8/30 (26.6%)	27/170 (15.8%)
media	7.24	7.23	7.25	7.24	7.25
Desviación típica	0.068	0.060	0.083	0.079	0.067

EVOLUCIÓN NEONATAL

PREMATURIDAD

COCAÍNA. Aunque no se encontraron diferencias significativas en la tasa de prematuridad hay que destacar la baja tasa de prematuridad global de esta serie de pacientes (3,4%) cuando la tasa de nuestra población es alrededor del 10%, teniendo en cuenta este dato la tasa de prematuridad es más del doble en el grupo de consumidores

EDAD GESTACIONAL Y CONSUMO DE COCAÍNA/ALCOHOL ASOCIADOS A OTRAS DROGAS

Edad Gestacional	Cocaína	Alcohol	Controles
Rango	31-42	34-41	33-42
Media	39 semanas	39 (5.2%)	39 semanas



EG<37 semanas	3/38 (7.8%)	2/38	7/199 (3.5%)
---------------	-------------	------	--------------

BAJO PESO AL NACIMIENTO

Se considerará bajo peso al nacimiento aquel que se encuentra por debajo del percentil 10 para la edad gestacional. Se ha excluido el consumo de tabaco tanto en el grupo control como en el grupo de casos de consumo de cocaína/alcohol dado el efecto negativo conocido del tabaco sobre el crecimiento fetal.

Percentiles de peso al nacimiento y consumo de cocaína o alcohol no asociados a otras sustancias.

PERCENTILES DE PESO AL NACIMIENTO Y CONSUMO DE COCAÍNA O ALCOHOL NO ASOCIADOS A OTRAS SUSTANCIAS.

Peso nacimiento	Cocaína	Alcohol	Controles (n=199)
Rango	2910-4280 gr	2530-4330 gr	2130 - 4310 gr
Media	3680 gr	3465 gr	3281.06 ± 428.125 g
<p25	1/7	2/24	59/199
<p10	1/7 (14.2%)	1/24 (4.1%)	17/199 (8.5%)
<p3	0/7	1/24	5/199

No se encontraron diferencias en la media del peso de recién nacido ni en la incidencia de bajo peso al nacimiento y el **consumo de cocaína**. Un 14.28% de los hijos de madre consumidora de cocaína fue de bajo peso frente a un 8.5% de los controles.

No se encontraron diferencias en la media del peso de recién nacido ni en la incidencia de bajo peso al nacimiento y el **consumo de alcohol**. Un 4.1% de los hijos de madre consumidora de alcohol fue de bajo peso frente a un 8.5% de los controles.



LONGITUD AL NACIMIENTO.

PERCENTILES DE LONGITUD AL NACIMIENTO Y CONSUMO DE COCAÍNA O ALCOHOL NO ASOCIADOS A OTRAS SUSTANCIAS.

Peso nacimiento	Cocaína	Alcohol	Controles (n=198)
Rango	47-53 cm	46.5-53 cm	44-53.5 cm
Media	50.4 cm	49.72 cm	49.23 ± 1.73 cm
<p25	2/7	6/24	81/198
<p10	1/7 (14.2%)	4/24 (16.6%)	28/198 (14.1%)
<p3	0/7	1/24	5/198

No se encontraron diferencias en la longitud del recién nacido y el consumo de cocaína. Un 14.2% de los hijos de madre consumidora de cocaína presentó longitud <p10 frente a un 14.1% de los controles.

No se encontraron diferencias en la longitud del recién nacido y el consumo de alcohol. Un 16.6% de los hijos de madre consumidora de alcohol presentó longitud <p10 frente a un 14.1% de los controles.

PERIMETRO CRANEAL

PERCENTILES DE PERÍMETRO CRANEAL AL NACIMIENTO Y CONSUMO DE COCAÍNA O ALCOHOL NO ASOCIADOS A OTRAS SUSTANCIAS

Peso nacimiento	Cocaína	Alcohol	Controles (n=198)
Rango	33-37 cm	32.5-38 cm	30-37 cm
Media	35 cm	35.1 cm	34.34 ± 1.23 cm
<p25	3/7	7/24	109/198
<p10	2/7 (28.5%)	2/24 (8.3%)	33/198 (16.6%)
<p3	0/7	0/24	10/198

No se encontraron diferencias en el perímetro craneal del recién nacido y el consumo de cocaína. Un 28.5% de los hijos de madre consumidora de cocaína presentó un perímetro craneal <p10 frente a un 16.6% de los controles.



MINISTERIO DE SANIDAD,
SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

SECRETARÍA DE ESTADO
SERVICIOS SOCIALES E
IGUALDAD

DELEGACIÓN DEL GOBIERNO
PARA EL PLAN NACIONAL
SOBRE DROGAS

No se encontraron diferencias en el perímetro craneal del recién nacido y el consumo de alcohol. Un 8.3% de los hijos de madre consumidora de alcohol presentó un perímetro craneal $<p10$ frente a un 16.6% de los controles.



DESARROLLO ANTROPOMÉTRICO A 6,12, 18 y 24 MESES

DESARROLLO ANTROPOMÉTRICO (PERCENTILES DE PESO, LONGITUD Y PERÍMETRO CRANEAL (PC) A LOS 6 MESES Y CONSUMO DE COCAÍNA/ALCOHOL, NO ASOCIADOS A OTRA SUSTANCIA.

SUSTANCIA	Peso <p10	Longitud <p10	PC <p10
Cocaína	0/7	1/7	0/6
Alcohol	0/22	0/21	0/19
Controles	7/178	8/179	12/170

DESARROLLO ANTROPOMÉTRICO (PERCENTILES DE PESO, LONGITUD Y PERÍMETRO CRANEAL (PC) A LOS 12 MESES Y CONSUMO DE COCAÍNA/ALCOHOL, NO ASOCIADOS A OTRA SUSTANCIA.

SUSTANCIA	Peso <p10	Longitud <p10	PC <p10
Cocaína	0/5	0/5	0/5
Alcohol	1/19	1/19	1/17
Controles	14/164	8/162	12/155

DESARROLLO ANTROPOMÉTRICO (PERCENTILES DE PESO, LONGITUD Y PERÍMETRO CRANEAL (PC) A LOS 18 MESES, Y CONSUMO DE COCAÍNA/ALCOHOL, NO ASOCIADOS A OTRA SUSTANCIA.

SUSTANCIA	Peso <p10	Longitud <p10	PC <p10
Cocaína	0/5	0/5	0/4
Alcohol	0/13	0/13	1/11
Controles	20/158	7/158	9/148



DESARROLLO ANTROPOMÉTRICO (PERCENTILES DE PESO, LONGITUD Y PERÍMETRO CRANEAL (PC) A LOS 24 MESES, Y CONSUMO DE COCAÍNA/ALCOHOL, NO ASOCIADOS A OTRA SUSTANCIA.

SUSTANCIA	Peso <p10	Longitud <p10	PC <p10
Cocaína	0/4	0/4	0/4
Alcohol	1/8	1/8	1/7
Controles	11/122	13/122	8/99

No se encontró ninguna diferencia significativa entre el hecho de que las madres hubiesen consumido cocaína/alcohol durante la gestación y el desarrollo antropométrico (peso, longitud y perímetro craneal) de los niños, a los 6, 12, 18 y 24 meses.

MALFORMACIONES CONGENITAS (génito-urinarias, cardiopatías, malformaciones de extremidades...).

No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de malformaciones congénitas entre los grupos estudiados.

No se detectaron malformaciones congénitas graves. El espectro de malformaciones menores incluye anomalías de extremidades (sindactilia, clinodactilia, pies zambos....), disrafismo leve, anomalías genitales menores, cardiopatía congénita no severa....

MALFORMACIONES CONGÉNITAS Y CONSUMO .

SUSTANCIA	<i>Malformaciones menores (nº)</i>	<i>Malformaciones menores (%)</i>
Cocaína	2/38	5.26
Alcohol	5/38	13.15
Controles	16/197	8.12



INGRESO EN UNIDAD NEONATAL

TASA DE INGRESO:

	Consumo cocaína puro	Consumo cocaína + drogas	Controles sin consumo alguno
Ingreso Neo (%)	1/7 (14.2%)	11/38 (28.9%)	24/197 (12.1%)
	Consumo alcohol puro	Consumo alcohol + drogas	Controles sin consumo alguno
Ingreso Neo (%)	3/24 (12.5%)	8/38 (21%)	24/197 (12.1%)

Un 28.9% de hijos de madre consumidora de cocaína asociada o no a otras drogas y un 21% de los hijos de madre consumidora de alcohol asociado o no a otras drogas, precisaron ingreso hospitalario al nacimiento, frente a un 12.1% de los niños del grupo control. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la necesidad de ingreso al nacimiento y el consumo de cocaína asociada o no a otras drogas ($p=0.024$).

MOTIVOS DE INGRESO

Se han clasificado los motivos de ingreso del recién nacido en la Unidad de Neonatal en tres categorías que son las siguientes:

1. **PATOLOGIA GRAVE** (que implica riesgo importante para la salud del recién nacido)
2. **SÍNDROME de MALADAPTACION a la VIDA EXTRAUTERINA**: incluye problemas respiratorios no graves, atragantamiento, hipoglucemias, poliglobulia, ictericia, arritmia sin compromiso vital...
3. **Síndrome de ABSTINENCIA**. Incluye la presencia de abstinencia en el neonato o el riesgo de desarrollarla.
4. **OTROS MOTIVOS** (causa infecciosa...)



**MOTIVOS DE INGRESO EN EL PERÍODO NEONATAL Y CONSUMO DE COCAÍNA/ALCOHOL
ASOCIADOS O NO A OTRAS DROGAS**

MOTIVOS	Cocaína pura	Cocaína asociada	Alcohol puro	Alcohol asociado	Controles
Patología grave	0/7	0/38	0/24	0/38	0/197
Maladaptación vida extrauterina	1/7	1/38	3/24	3/38	20/197
Abstinencia/Hijo de madre consumidora	0/7	7/38	0/24	3/38	0/197
Otros motivos	0/7	3/38	0/24	2/38	5/197

Es de destacar la ausencia de casos de abstinencia neonatal que precisa ingreso en período neonatal en relación al consumo aislado de cocaína o alcohol.

**NECESIDAD DE INGRESO HOSPITALARIO POSTERIOR AL ALTA NEONATAL
VALORADO A LOS 24 MESES**

**NÚMERO DE INGRESOS HOSPITALARIOS POR DIFERENTES MOTIVOS EN LOS HIJOS DE
MADRES CONSUMIDORAS DURANTE LA GESTACIÓN, DE COCAÍNA/ALCOHOL ASOCIADOS
O NO A OTRAS DROGAS , Y DEL GRUPO CONTROL.**

SUSTANCIA	<i>Ingreso hospitalario (nº)</i>	<i>Ingreso hospitalario (%)</i>
Cocaína SOLA	2/7	28.57
Cocaína Asociada	9/38	23.68
Alcohol SOLO	3/24	12.5
Alcohol Asociado	4/38	10.52
Controles	21/185	11.35

Un 23.68% de hijos de madre consumidora de cocaína asociada o no a otras drogas y un 10.52% de los hijos de madre consumidora de alcohol asociado o no a otras drogas, precisaron ingreso hospitalario antes de los 24 meses de vida, frente a un 11.35% de los niños del grupo control. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la necesidad de



ingreso posterior al nacimiento y antes de los 24 meses de vida, y el consumo de cocaína asociada o no a otras drogas ($p=0.042$).

APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS EN EL ÁREA DE LAS DROGODEPENDENCIAS. (En caso de memoria final)

Como habíamos planteado en la introducción del Proyecto, el estudio de la presencia de Alcohol Etílico y la Cocaína, en las muestras materno-fetales, nos ha permitido realizar una evaluación un poco más precisa de la prevalencia del consumo de estas sustancias durante el período de gestación por motivos que expondremos a continuación, así como poder establecer ciertas hipótesis sobre las consecuencias que el consumo de estas sustancias tienen sobre el desarrollo posterior del recién nacido. Destacar en primer lugar que el uso de las muestras materno-fetales para constatar de forma rigurosa la presencia de este tipo de sustancias se ha mostrado eficaz. En el caso de la Cocaína se han utilizado cuatro tipos de muestras: **pelo, meconio, placenta y cordón umbilical** para conocer en primer lugar la distribución del principio activo y de sus metabolitos en ellas, Hay que resaltar que en la primera de las muestras, pelo, todas las muestras que resultaron positivas lo fueron al principio activo y a su metabolito mayoritario, la Benzoilecgonina, mientras que en la placenta y el cordón umbilical se constató además, la presencia de BE-OH y Ecgonina MetilEster (EGME), metabolitos minoritarios; la mera presencia de estos agentes confirman de manera inequívoca la exposición a Cocaína durante la gestación. El hecho de que en el meconio hubiésemos constatado la presencia de estos compuestos demuestra que el feto estuvo expuesto a la sustancia.

Un dato relevante que permite el estudio de las muestras materno-fetales, es el que se obtiene comparando las respuestas en una encuesta anónima recogida a través del testimonio de las madres con los datos analíticos. Más del 80% de las madres encuestadas no reconocieron ese consumo durante la gestación, con lo cual los datos obtenidos en la encuesta deben de ser tratados con prudencia. El resto de las madres que habían reconocido el consumo esporádico de cocaína durante la gestación en encuesta anónima, tuvieron resultado positivo. Por tanto podemos afirmar que la realización de estos análisis tiene, a pesar de su complejidad y laboriosidad, una consecuencia importante en lo que se refiere a la constatación inequívoca del consumo de las sustancias por parte de las embarazadas. A destacar en el caso conjunto del alcohol y la cocaína que la presencia de COCAETILENO, metabolito que se origina exclusivamente con la copresencia de ambas sustancias fué detectado en todas las muestras materno-fetales, coincidentes con el consumo de ambas sustancias.



Para el caso del consumo de Alcohol etílico, destacar en primer lugar la imposibilidad de encontrar una solución para uno de los marcadores propuestos, el EtilSulfato(EtS); las primeras pruebas realizadas en meconio nos permitieron lograr un límite de Cuantificación idóneo, pero no hemos sido capaces de resolver cromatográficamente con parámetros de validación. Por tanto hemos obviado el EtS, y nos hemos dedicado a la detección del Etilglucuronido (EtG), como marcador de consumo de Alcohol. En este caso destacar que la detección del EtG, se ha llevado a cabo en dos muestras, el meconio y el pelo púbico de las madres, obtenido una vez que constatamos, que el capilar no era suficiente para realizar los dos análisis. El EtG fue detectado en ambas muestras, aunque los niveles fueron más altos en meconio, lo que ha demostrado una exposición al alcohol etílico del feto. En relación a la encuesta más de un 70% de las madres que fueron encuestadas y que tienen resultado positivo al biomarcador EtG **NO** reconocen su consumo durante la gestación. Es un valor un poco más bajo que el de la Cocaína, pero altamente significativo del valor relativo de la encuesta.

En relación a la parte clínica los resultados que parecen en este informe y que ya están recogidos en el tercero, son también destacables. No hemos encontrado diferencias altamente significativas en cuanto a presencia de *retraso de crecimiento, hipertensión arterial, diabetes gestacional y amenaza de parto prematuro*, pero sí se encontraron en cuanto a incidencia de **abortos**, tanto en consumo aislado como conjunto con otras sustancias. Asimismo, la presencia de **sangrado-metrorragia** en algún momento de la gestación también fue significativamente superior en estos casos. Aunque no se alcanzó una significación estadística, se encontró un mayor porcentaje de alteraciones en las **ecografías prenatales (agenesia renal, hidronefrosis, arteria umbilical única, anomalías de extremidades etc...)** en el grupo de madres consumidoras de alcohol.

En relación al análisis estadístico comparativo entre madres expuestas a **COCAÍNA** frente a **madres no expuestas** sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de **aborto** ($p=0.002$), en el grupo de madres positivas a consumos conjuntos, no constatándose cuando se consume la cocaína sólo. Si se han presentado diferencias significativas en el análisis de modo individualizado de la monitorización fetal, tanto en la cocaína como en el alcohol etílico



En los parámetros de la evolución neonatal, destacar una baja tasa de prematuridad global en las series analizadas un 3,4%, frente a un 10% de la población, con datos de nuestra Comunidad Autónoma.

Longitud y peso no fueron objeto de diferencias estadísticamente significativas, pero en el caso de la Cocaína se han encontrado diferencias en el peso que hay que destacar (14,8% frente al 8,5% en los controles). Con relación al perímetro craneal no se han encontrado diferencias significativas entre el consumo de cocaína y/o alcohol durante la gestación y el desarrollo antropométrico de los niños a los 6,12,18 y 24 meses.

Las malformaciones congénitas graves no han sido detectadas durante el estudio, pero sí un amplio espectro de malformaciones menores que han incluido anomalías de extremidades (sindactilia, clinodactilia, pies zambos....), disrafismo leve, anomalías genitales menores, e incluso cardiopatía congénita no severa.

Un 28.9% de hijos de madre consumidora de cocaína asociada o no a otras drogas y un 21% de los hijos de madre consumidora de alcohol asociado o no a otras drogas, precisaron ingreso hospitalario al nacimiento, frente a un 12.1% de los niños del grupo control. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la necesidad de ingreso al nacimiento y el consumo de cocaína asociada o no a otras drogas ($p=0.024$). Asimismo destacar que antes de los 24 meses de vida, un 23,68% de hijos de madres consumidoras de cocaína, asociada o no, precisaron ingreso hospitalario, frente al 11,35% de niños del grupo control.

En los Hospitales que han participado en el estudio, se ha incluido como consecuencia del mismo, un criterio de uso del meconio para evaluar la exposición del recién nacido a las drogas y el alcohol, y parte de algunas consideraciones planteadas en este apartado se han incluido en los mecanismos de prevención que deben adoptar las madres gestantes.

PATENTES U OTROS RESULTADOS EXPLOTABLES COMERCIALMENTE QUE SEAN CONSECUENCIA DEL PROYECTO. (En caso de memoria final)

OTRAS SUBVENCIONES O RECURSOS (INCLUIDOS FONDOS PROPIOS) QUE FINANCIAN ESTE PROYECTO O PENDIENTES DE RESOLUCIÓN: importe, procedencia y aplicación
NINGUNA

SUBVENCIONES O AYUDAS SOLICITADAS PARA ESTE PROYECTO Y NO CONCEDIDAS: organismo, convocatoria y cantidad.



MINISTERIO DE SANIDAD,
SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

SECRETARÍA DE ESTADO
SERVICIOS SOCIALES E
IGUALDAD

DELEGACIÓN DEL GOBIERNO
PARA EL PLAN NACIONAL
SOBRE DROGAS

NINGUNA
OTRAS CONSIDERACIONES QUE SE DESEE HACER CONSTAR

En esta fecha se remite también por correo electrónico, a la dirección pndinvestigacion@msssi.es la presente memoria.

En Santiago de Compostela. a 14 de Julio de 2014

FIRMA