

# Informe final publicable de proyecto

## Riesgos en la primera infancia del consumo de cocaína en el embarazo: estudio de la inervación del cordón umbilical del recién nacido.

Código de proyecto ANII: FSPI\_X\_2020\_1\_162170

21/06/2022

**RICHERI CORRAL, Analía** (Responsable Técnico - Científico)

**BLASINA VIERA, Fernanda** (Investigador)

**FAGETTI METHOL, Jimena** (Investigador)

**MARTÍNEZ, Gaby** (Investigador)

**SCORZA ARLO, Ma. Cecilia** (Investigador)

**STANLEY GALLI, Sofía** (Investigador)

**VIETTRO, Sandra Lorena** (Co-Responsable Técnico-Científico)

---

MINISTERIO DE EDUCACIÓN Y CULTURA. INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS "CLEMENTE ESTABLE"

(Institución Proponente) \\ UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA. FACULTAD DE MEDICINA \\

FUNDACIÓN DE APOYO AL INSTITUTO CLEMENTE ESTABLE

## **Resumen del proyecto**

Un equipo multidisciplinario de investigadores abordó el estudio del impacto del consumo de drogas de abuso como un factor crítico en torno a las alteraciones del desarrollo en la primera infancia

Los primeros resultados obtenidos en el Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE) mostraron que existe una sub-población de niños recién nacidos en el Hospital de Clínicas, de madres consumidoras de cocaína que presentan una inervación simpática exacerbada en los vasos sanguíneos de su cordón umbilical.

El proyecto "Riesgos en la primera infancia del consumo de cocaína en el embarazo: estudio de la inervación del cordón umbilical del recién nacido" propone correlacionar los datos generados en IIBCE con datos cuantitativos recabados por la Encuesta de Nutrición, Desarrollo Infantil y Salud (ENDIS) 2018. El establecimiento de una asociación entre variables clínico-básicas del recién nacido con los datos de la ENDIS contribuirá a la generación de políticas públicas basadas en evidencias tendientes a resolver problemas de la primera infancia en Uruguay

El proyecto fue apoyado a través del Fondo Sectorial de Salud en Primera Infancia junto al Programa "Uruguay Crece Contigo" del Ministerio de Desarrollo Social.

**Ciencias Médicas y de la Salud / Otras Ciencias Médicas / Otras Ciencias Médicas / Neonatología y Neurobiología celular y molecular**

**Palabras clave: consumo de cocaína durante el embarazo / cordón umbilical / inervación vasos umbilicales y riesgos primera infancia /**

## **Introducción**

Consumo de drogas en el embarazo: problemática mundial en salud

El impacto en el desarrollo de niños expuestos a sustancias de abuso durante su gestación representa una preocupación que ha ganado la atención de expertos a nivel mundial (1-3). Falta conocimiento específico acerca del alcance que tiene el consumo de drogas de abuso en el embarazo sobre los niños nacidos vivos expuestos a diversas drogas de abuso. Preocupan los riesgos a largo plazo que el consumo pueda tener en la primera infancia de niños expuestos a drogas in útero en su gestación. Los registros de salud, en particular de Estados Unidos sobre el problema emergente en torno a esta temática muestran que, el número de mujeres en edad reproductiva (15-44 años) que reporta haber consumido heroína (droga altamente adictiva) en el último mes aumentó un 31% en tan sólo un par de años (2011-2012 vs 2013-2014) (3). Además de la conocida emergencia sobre el aumento significativo en el consumo de opioides que se prescriben formalmente, se ha identificado la aparición de un aumento de más del doble, entre 1998 y 2011 (4), en el desorden en el uso de opiodes (OUD, del inglés Opioid Use Disorder). Más aún, existen evidencias que indican que el consumo de drogas psicoestimulantes como la cocaína, en mujeres se inicia a una edad menor que los hombres.

Impacto del consumo de drogas en el periodo neonatal

En las últimas décadas, se han realizado varios estudios a nivel nacional e internacional enfocados en los efectos del consumo de drogas de abuso en el embarazo en torno al impacto inmediato en el período neonatal (1, 5-16). Estudios nacionales en niños recién nacidos (RN) de madres consumidoras de drogas permitieron la identificación de algunos indicadores o parámetros claves que podrían tener una fuerte asociación con el consumo de drogas. Dichos parámetros incluyen una restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), menor talla y circunferencia craneal, bajo peso al nacer (BPN), niños pequeños para la edad gestacional (PEG) así como partos pre-términos (PT) (9-12). Si bien estos parámetros son relevantes dado que su impacto podría condicionar fuertemente el desarrollo futuro del niño, algunos otros factores de riesgo social, tales como pobreza, estrés, depresión, malnutrición, no se pueden desestimar (9).

Impacto del consumo de drogas en primera infancia

Actualmente se han comenzado a identificar factores de riesgo vinculados al consumo materno de drogas de abuso en el embarazo no sólo desde la óptica del impacto en el neurodesarrollo, y los déficits cognitivos que pueden generar a corto plazo, y verse manifestados en el RN, sino también en aquellos casos que, habiendo ausencia de secuelas en el período neonatal, éstas se manifiestan recién en la primera infancia (1, 3).

Estudios recientes que abordan la interrogante del impacto de las drogas a largo-plazo en la primera infancia han comenzado a ser publicados a nivel mundial (3, 21-23). Sin embargo, los datos son escasos y continúan siendo muy necesarios todos aquellos estudios que evalúen los riesgos que tiene el consumo de drogas de abuso en el embarazo sobre la primera infancia.

Publicaciones recientes sobre esta preocupación mundial han comenzado a revelar asociaciones entre la exposición prenatal, intrauterina a drogas de abuso y consecuencias neurocognitivas adversas a largo plazo, alteraciones en el desarrollo del niño y su vulnerabilidad a desarrollar a su vez, desórdenes en el uso de sustancias (SUD) tempranamente en la adolescencia. Por ejemplo, Singer y colaboradores reportan un estudio en el cual siguieron a niños expuestos a drogas in útero en su gestación (NEDemb) haciendo un reporte a los 2 y a los 4 años de edad, y lograron terminar con un estudio de una subpoblación de los NEDemb en la adolescencia (15 años). Estos autores demostraron que los NEDemb, en particular a cocaína, son más vulnerables a desarrollar desórdenes de uso de sustancias en la adolescencia (2, 21-23). Asimismo, otro estudio señala que los niños NEDemb, en particular a opioides, diagnosticados con síndrome de abstinencia neonatal (una de las secuelas más común del consumo de opioides durante el embarazo), tenían el doble de riesgo de manifestar desórdenes de conducta, déficits atencionales/hiperactividad, y discapacidades intelectuales. Estos niños mostraron un riesgo 1.5 veces mayor de ser diagnosticados con retrasos en el desarrollo, ansiedad, desórdenes emocionales y desórdenes del espectro autista en comparación a niños no expuestos a drogas de abuso durante el embarazo (NNEemb).

Sin embargo, cabe mencionar que existen también estudios realizados en los últimos años con algunas falencias, dado que algunos carecen de grupos control u otros estudios que no consideran factores del ambiente donde fueron criados los niños en estudio, status socio-económico, así como otras variables que podrían influir en la vulnerabilidad indicada (3).

Entre estas otras variables a considerar, hemos identificado previamente una variable biológica que involucra la inervación de los vasos sanguíneos del cordón umbilical, como órgano clave en las funciones de respiración y nutrición del feto. Según nuestra hipótesis de trabajo, dicha variable podría representar un indicador o marcador biológico de vulnerabilidad en la primera infancia de ese RN. Consideramos que, además de variables ambientales, sociales y clínicas, el análisis de las variables biológicas deberían ser consideradas en profundidad dado que podrían ayudar a identificar una subpoblación de hijos de madres consumidoras de drogas que aunque no muestren un impacto valorable a nivel clínico y social, podrían desarrollar los efectos deletéreos a largo-plazo de la exposición a drogas durante el embarazo.

Antecedentes del equipo de trabajo:

La colaboración con los médicos del HC facilitó la obtención de muestras de CU, muestras que han sido donadas por las usuarias con su consentimiento informado y la aprobación de comité de ética de cada institución. Notablemente, el principal hallazgo de este estudio fue la demostración de una inervación simpática significativamente mayor en los vasos sanguíneos del CU de una sub-población de niños de madres consumidoras en comparación con los correspondientes de madres controles. Este hallazgo demostró dos hechos relevantes:

1) la existencia de inervación perivascular en el CU, cuestionada en literatura (27), y 2) la confirmación de que la exposición a drogas de abuso (en particular a cocaína) cambia la inervación del CU (28-30).

Específicamente, el abuso materno de cocaína se ha asociado con una serie de resultados adversos en el embarazo, incluido el parto prematuro, la ruptura prematura de membranas y otros síndromes relacionados con la placenta (ej. desprendimiento de la placenta, infarto de placenta y preeclampsia) (7,9,15,32). Durante el embarazo se incrementa de forma considerable la circulación uterina, favoreciendo el adecuado crecimiento fetal. Algunas patologías (ej. preeclampsia) o el consumo de cocaína en forma crónica implican mecanismos de vasoconstricción (5,6). La cocaína, una vez consumida, es transportada a la placenta elevando los niveles circulantes de catecolaminas (dopamina, noradrenalina y adrenalina), las cuales producen vasoconstricción y aumentan la contractilidad uterina (11). Este fenómeno es controlado por la inervación simpática de los vasos sanguíneos que posee un rol clave en regular la presión arterial y el flujo sanguíneo en respuesta al ambiente (33). La cocaína actúa como una droga simpaticomimética, bloqueando la proteína

transportadora de noradrenalina, y aumentando la transmisión noradrenérgica (34). Así, la cocaína provoca hipertensión de la madre, vasoconstricción, y disminución de la circulación uterina, comprometiendo el intercambio de nutrientes y oxígeno con el feto.

Sin embargo, hasta nuestro conocimiento, no se había tenido en cuenta que el perfil de inervación de los vasos del CU podría estar alterado en madres consumidoras de cocaína, factor que podría estar vinculado a los cambios en la circulación del flujo sanguíneo en los vasos del CU y así explicar la alteración en el flujo feto-placentario.

Las diferencias de inervación encontradas en el CU tras el consumo de cocaína materno podrían provocar una mayor vasoconstricción de los vasos umbilicales comprometiendo el flujo feto-placentario y colaborar en las manifestaciones clínicas con mayor incidencia en los recién nacidos de madres consumidoras. Proponemos entonces que esta variable biológica podría representar un indicador de vulnerabilidad en el desarrollo de niños, no solo a corto plazo, durante el período neonatal, sino largo-plazo en la primera infancia.

Resta por realizar correlaciones entre los resultados cuantitativos del análisis de la inervación de los CU con los parámetros clínicos de los RN, así como características maternas incluidas en el Sistema Informático Perinatal (SIP).

Este es el punto de partida de la presente propuesta.

La presente propuesta plantea una primera instancia de investigación cualitativa en torno a una variable biológica (inervación del CU, datos obtenidos en el marco del Proyecto Carlos Vaz Ferreira 2019) que se correlacionará con los datos clínicos del RN y la madre (obtenidos por el SIP) en busca de cruzar información sobre la vinculación entre el consumo de drogas de abuso en el embarazo y el impacto a corto plazo en el período neonatal. La relevancia de este objetivo radica en que se identificará el impacto de esta variable en los parámetros del RN (perímetro cefálico inadecuado, RCIU, PEG, PT) que determinan un periodo crítico en el nacimiento. Si identificamos en nuestros antecedentes clínico-básicos -que existe una subpoblación de niños que al momento del nacimiento tenían un aumento en la inervación en los vasos sanguíneos de sus CUs, esto sugerirá que son vulnerables, dado que la nutrición fetal habría estado comprometida. No se descarta la posibilidad de que aparezcan subpoblaciones de RN, en las que, por un lado, presenten consecuencias inmediatas en el período neonatal, y por otro, exista otra subpoblación que presente nervios perivasculares en el CU, pero que carezca de secuelas aparentes inmediatas. En este caso, podrían manifestarse recién en la primera infancia, o incluso en la adolescencia.

En una segunda instancia, realizaremos una investigación cuantitativa en torno a los datos recabados en la Encuesta de Nutrición, Desarrollo Infantil y Salud (ENDIS), el Cohorte 2018, con el objetivo de identificar potenciales riesgos del consumo de drogas de abuso a largo-plazo en el desarrollo y la salud en la primera infancia. Esta etapa del estudio buscará conocer las características de consumo de las madres de los niños menores de 4 años en el Cohorte 2018 y relacionarla con los índices de crecimiento (talla - peso – perímetro cefálico) y desarrollo de la población estudiada.

En todas las variables a considerar para las correlaciones, el conocer el estado de inervación del CU, podría permitir identificar a subpoblaciones que pasarían inadvertidas al momento del nacimiento, aunque podrían recibir apoyo y señales de prevención, dado que las alteraciones funcionales/emocionales, podrían aparecer en la primera infancia o adolescencia.

De esta manera se podría lograr prevenciones a varios niveles: 1) neurológico; 2) evitar el desarrollo de desórdenes de consumo de drogas; 3) evitar la influencia de la madre consumidora o contexto familiar complejo, al consumo de las madres no vulnerables al consumo.

En caso de una asociación demostrable entre el consumo de sustancias psicoactivas (cannabis, alcohol y cocaína) y trastornos del crecimiento y desarrollo en la población estudiada (cohorte 2018 del ENDIS), este proyecto aportará evidencias que facilitarían el establecimiento de políticas de prevención tempranas y oportunas como screening de sustancias durante la gestación.

Estas medidas posibilitarían una adecuada y precoz respuesta del servicio de salud hacia la mujer en gestación, pudiendo dar el apoyo y continencia necesaria para el manejo de su historia del consumo durante la gestación y primera infancia de sus hijos. De esta manera se pueden mejorar el crecimiento y desarrollo de la primera infancia y con ello fortalecer los indicadores positivos de salud en la comunidad.

### **Metodología/diseño del estudio**

- Correlación de los hallazgos de la investigación clínico-básico en torno a la variable biológica (inervación del CU) con las

manifestaciones clínicas del recién nacido (RCIU, PEG, PT, BPN)

Contamos con toda la información clínica asociada a cada muestra de CU que fue recibida en el laboratorio durante el desarrollo del proyecto FVF en colaboración entre el IIBCE-HC. Se realizará una correlación tomando los datos del SIP, sobre las presentaciones clínicas del recién nacido (RCIU; PEG; PT; BPN) donante del cordón umbilical (ene-dic 2019) y el dato de la inervación del CU. Este objetivo permitirá evaluar el impacto de esta variable a corto plazo en el RN sobre el consumo de drogas de abuso durante el embarazo.

Dado que ya contamos con la información clínica (SIP e historia clínica) asociada a cada muestra de CU que fue recibida en el laboratorio, se podrá proceder a asociar los resultados obtenidos de la cuantificación de la inervación del CU con los datos clínicos correspondientes a cada muestra. Desde el inicio de esta etapa (enero 2019) las muestras recibidas en el Laboratorio (IIBCE) fueron sometidas al proceso de anonimización antes de ser procesadas y representan datos confidenciales.

Contamos con los consentimientos informados firmados por las pacientes que accedieron a participar en dicho proyecto. Solo las responsables y co responsables del proyecto tienen acceso a estos datos. Todos los datos serán analizados en el laboratorio del IIBCE.

Estos consentimientos han sido aprobados por el Instituto Nacional de Donaciones de células, tejidos y órganos (INDT-version-N°6/30-10-18). Asimismo, contamos con la aprobación y el respaldo de la Comisión de Bioética Humana del IIBCE.

El peso pre-parto de la madre, permitirá contar con la valoración nutricional materna, y será recabado por la Dra. Viettro para corroborar las diferentes variables de la paciente durante la gestación, informacional fundamental para la clasificación de las muestras.

Dado que las consumidoras de drogas también suelen presentar déficits nutricionales, consideraremos también como grupo control del análisis la inervación de los CU en una población de MADRES DESNUTRIDAS, no consumidoras sin otras enfermedades intercurrentes. Con diagnóstico de desnutrición por gráfica de Atalah y cols., 1997 (17). El contar con esta población control, permitirá discriminar entre consumo de drogas y desnutrición materna gestacional.

- Correlación de los hallazgos de la investigación básico-clínica en torno a la variable biológica (inervación del CU) con variables maternas (edad, número de gestaciones previas, peso, IMC, situación o tipo de consumo) presentes en el SIP e historia clínica de las madres participantes del proyecto que donaron los CUs. Contamos en el equipo de trabajo con Prof. Dra. Cecilia Scorza (Departamento de Neurofarmacología Experimental, IIBCE-MEC), que participarán asesorando en la selección e interpretación del análisis de las variables de los RN donantes de los CUs, presentes en el SIP, en relación al consumo. Esta población de madres posee como característica común, el consumo de cocaína. Sin embargo, no podemos descartar el policonsumo, característica común en consumidores de éste tipo de drogas en esta población. En el SIP contamos con los datos del consumo de otras drogas, como, por ejemplo, tabaco, cannabis y alcohol. En una primera instancia consideraremos población de consumidoras en relación a las poblaciones controles mencionadas. Sin embargo, debemos hacer un cruzamiento de datos en un segundo nivel, por el policonsumo.

- Análisis cuantitativo de las bases de datos de ENDIS cohorte 2018 y SIP de forma de aislar y <medir/cuantificar> el efecto del consumo de drogas de abuso \_X\_ por parte de la madre sobre el \_Y\_ del niño.

Contamos en el equipo de trabajo con la colaboración del Ec. Matías Mednik experto en Métodos cuantitativos, evaluación de impacto y políticas públicas, quien colaborará en el diseño y ejecución de la propuesta, en conjunto con las responsables de la propuesta Dras. Richeri y Viettro. Colaborará en el diseño de la estrategia y metodología para realizar las correlaciones planteadas.

Además, guiará la evaluación del impacto de los resultados obtenidos en el presente proyecto.

Basados en los datos que se encuentran en las bases de la ENDIS, y el Formulario ENDIS 2018 Niño y Entrevistado, hemos identificado los siguientes datos para analizar dentro del COHORTE 2018 PRIMERA RONDA:

Embarazo (EM)

Código EM: EM6\_NE1; EM6\_NE2; EM6\_NE3; EM7; EM7\_1; EM8\_NE\_1; EM8\_NE\_2; EM12; EM13\_1; EM14; EM15

Salud Infantil (SI)

Código SI: SI21\_NE; SI22\_NE\_2; SI22\_NE\_3; SI22\_NE\_4; SI22\_NE\_5; SI22\_NE\_6; SI22\_NE\_7

Medidas Antropométricas (MA)

Código MA: MA1\_1; MA1\_2; MA1\_3; MA2\_1; MA2\_2; MA2\_3; MA3\_1; MA3\_2; MA3\_3

Lactancia (SL):

Código SL: SI6; SI8; SI19\_NEE; SI20\_NE\_1; SI20\_NE\_1\_1; SI12; SI12\_1; SI13; SI13\_1

Reproducción y Salud Sexual Reproductiva (RS)

Código RS: RS1\_1; RS2

Antecedentes Familiares (AS)

Código AS: AS5; AS2; CF13

Todos estos datos tienen que ver por ejemplo con el CONSUMO de la MADRE durante el embarazo (tipo de consumo, frecuencia, en qué momento del embarazo 1er, 2do o 3er trimestre, entre otros); con la SALUD INFANTIL (diagnóstico de enfermedades, consultas con especialistas como por ejemplo neuropediatra, psicólogo, psiquiatra, psicomotricista, fonoaudiólogo), MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS, LACTANCIA datos de los niños entre 0 y 4 años, entre los que se identifican si son hijos naturales de madres que consumieron durante el embarazo, y es lo que proponemos analizar (buscando asociaciones posibles con el análisis de los SIP de los donantes de CU).

- El análisis estadístico se realizará en R y/o stata. Respecto a las técnicas a utilizar, consideramos que las técnicas de propensity score matching (psm) podrían generar resultados interesantes y por ende constituirán a la primer parte de la aproximación empírica. Sin perjuicio de ello, y mas allá de los resultados obtenidos través de la técnicas de psm, no descartamos recurrir a otras aproximaciones empíricas.

## Resultados, análisis y discusión

IMPACTO A CORTO PLAZO, QUE TIENE EL CONSUMO DE COCAÍNA DURANTE EL EMBARAZO EN EL RECIÉN NACIDO (RN)

Correlaciones entre los resultados cuantitativos del análisis de la inervación de los cordones umbilicales con los parámetros clínicos de los RN, así como las características maternas incluidas en el Sistema Informático Perinatal (SIP).

- variable biológica (inervación del CU)
- variables maternas (edad, peso, IMC, situación o tipo de consumo)
- edad gestacional
- peso, talla y perímetro cefálico del recién nacido

De los análisis asociados a los objetivos específicos 1 y 2, realizados en la 1a etapa del proyecto se reveló que:

- El consumo de cocaína en el embarazo reduce 3 semanas la edad gestacional del RN en comparación a los embarazos saludables (Edad gestacional de RN de madres sanas vs consumidoras, 39.8 vs 36.8 semanas) (Fig. 1 adjunta)
- Existe una relación inversa entre el aumento de nervios perivasculares (AN PGP+) del cordón de RN de madres consumidoras de cocaína y los percentiles de peso, talla y perímetro cefálico del donante RN (Gráficos p.1-columna derecha adjuntos)
- En línea con nuestra hipótesis, de esta población de nervios perivasculares, la inervación noradrenérgica (AN TH+) se correlaciona negativamente con los percentiles de peso, talla y perímetro cefálico de los donantes al momento del nacimiento (Gráficos p.1-columna izquierda). Hemos evaluado también cómo se correlacionan estos parámetros con otro tipo de inervación (AN PGP+ – AN TH+) (Gráficos p.2-3).
- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la edad de las madres gestantes sanas y consumidoras, donantes de la muestra de cordón umbilical (Tabla 1 adjunta).
- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el índice de masa corporal de madres gestantes sanas y madres consumidoras de cocaína durante el embarazo (poblaciones donantes de la muestra de cordón umbilical) (Tabla 1 adjunta).
- No se identificaron síntomas de desnutrición materna durante el embarazo que pudieran interferir en la interpretación del impacto sobre el RN en las subpoblaciones de estudio.

En suma, en las poblaciones estudiadas, se encontró que al momento del nacimiento los bebés de menor percentil (peso, talla, perímetro cefálico) son los que presentan mayor densidad de inervación simpática alrededor de los vasos sanguíneos umbilicales en el sector proximal y pertenecen a la población de madres consumidoras de cocaína durante el embarazo. Esto sugiere que el impacto del consumo de drogas de abuso durante el embarazo se manifiesta a corto plazo, en el período neonatal y podría ser asociado a la densidad de inervación del cordón umbilical del recién nacido.

#### IMPACTO EN LA 1ª INFANCIA, QUE TIENE EL CONSUMO DE DROGAS DE ABUSO DURANTE EL EMBARAZO EN NIÑOS ENTRE 0-59 MESES DE EDAD (ENDIS COHORTE 2018 1ª RONDA)

Los resultados de los análisis asociados al último objetivo específico del proyecto se presentan a continuación:

Declaraciones de consumo de drogas de abuso durante el embarazo de la cohorte estudiada

- El 79.60 % de los niños de la cohorte estudiada (N=2598 niños y entrevistados) no fue expuesto a drogas de abuso durante su gestación.
- El 0.27 % fue expuesto a cocaína durante su gestación
- El 20.13 % fue expuesto a otras drogas durante su gestación

Policonsumo (Gráficos 2\_tipo de consumo durante el embarazo adjuntos) durante el embarazo (sin considerar la frecuencia de consumo) en la cohorte 2018\_1ª ronda del ENDIS:

0.27 % cocaína

1.46 % marihuana

3.08 % fármacos

6.03 % alcohol

12.12 % fumó cigarrillos (de tabaco)

- Del 0.27 % de las madres que consumió cocaína en el embarazo, el 43 % consumió cocaína regularmente y el 86 % declaró policonsumo de sustancias (marihuana, tabaco, alcohol, fármacos y cocaína) en el embarazo (Gráficos 2\_tipo de consumo durante el embarazo adjuntos)

Impacto en las medidas antropométricas de los niños (cohorte 2018 1ª ronda del ENDIS).

- No se encontraron asociaciones demostrables entre el consumo de cocaína durante el embarazo y los parámetros de perímetro cefálico, peso y talla de la cohorte analizada. (Gráficos ma\_pcefálico; ma\_peso2; ma\_talla adjuntos)
- Sin embargo, se observó que, al evaluar el Peso, por edad del niño y consumo de la madre (Gráfico ma\_peso2; adjunto) más del 50 % de los niños expuestos a cocaína en su vida prenatal presentan pesos por encima del percentil 97 esperado para esa edad. Además, esto se observó en los niños entre 48 y 59 meses de edad.

- Se confirmó que ninguno de los hijos de las madres consumidoras de cocaína fuera adoptado (ID\_109; variable formulario E\_niño NA3 vs ID\_147-EM8\_NE\_2) dado que se está evaluando el impacto de la exposición intrauterina a drogas en los niños y era requisito excluyente que fueran hijos naturales.

Impacto en variables de la Salud Infantil de los niños (cohorte 2018 1ª ronda del ENDIS).

- No se encontraron asociaciones demostrables entre el consumo de cocaína durante el embarazo y asistencia a especialistas en la población estudiada (cohorte 2018 del ENDIS) (Gráficos consumoXespecialista adjuntos).

Las evidencias obtenidas de nuestros análisis indican que la población de madres que declaró haber consumido cocaína durante el embarazo es muy reducida (0.27%). Exploramos la proporción de respuestas de los NS/NC en dicha variable del ENDIS (EM8\_NE\_2 así como para las otras sustancias) y encontramos que en general, esos casos correspondían a que el adulto entrevistado no era la madre, sino el padre o tutor que no era el padre ni la madre. De todos modos, no se descarta que este aspecto, al ser estigmatizante, esté sub-representado. En este sentido cobra importancia el aporte de información alcanzado con los estudios basados en la variable biológica. El policonsumo de sustancias psicoactivas (marihuana, tabaco, alcohol, fármacos y cocaína) durante el embarazo mostró ser más la regla que la excepción. Se espera que esta información facilite el establecimiento de políticas de prevención tempranas y oportunas como screening de sustancias durante la gestación. Estas medidas posibilitarían una adecuada y precoz respuesta del servicio de salud hacia la mujer embarazada, pudiendo dar el apoyo y continencia necesaria para el manejo de su historia del consumo durante la gestación y primera infancia de sus hijos. De esta manera se pueden mejorar el crecimiento y desarrollo de la primera infancia y con ello fortalecer los indicadores positivos de salud en la comunidad.

## Conclusiones y recomendaciones

### Conclusiones y recomendaciones

- Aportamos información para identificar los potenciales riesgos que conlleva la exposición crónica a drogas de abuso (cocaína) en el embarazo en el desarrollo del neonato y la primera infancia cumpliendo con el objetivo del proyecto.
- Pudimos establecer una asociación entre las evidencias generadas por nuestras investigaciones básicas del recién nacido generadas en nuestra Institución con los datos clínicos del Sistema Informático Perinatal (SIP) cargado en el Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela (HC) de nuestro país
- Demostramos que existe una correlación inversa entre los datos de la inervación del cordón umbilical (obtenidos en el IIBCE) de niños recién nacidos de madres consumidoras de drogas durante el embarazo y los parámetros clínicos de los niños. Identificamos así un marcador o variable biológica primaria que permite predecir el grado de riesgo que puedan tener en la primera infancia los niños nacidos de madres consumidoras de drogas.
- Impacto a corto plazo: Los recién nacidos de madres consumidoras de cocaína que tenían mayor inervación en su cordón umbilical nacieron 3 semanas antes en comparación a los embarazos saludables y tenían los menores percentiles de peso, talla y perímetro cefálico entre los donantes de cordón umbilical analizados.
- Los resultados del análisis de este proyecto apoyan firmemente la idea de que las diferencias de inervación encontradas en el cordón umbilical tras el consumo de cocaína materno podrían provocar una mayor vasoconstricción de los vasos umbilicales comprometiendo el flujo feto-placentario y colaborar en las manifestaciones clínicas con mayor incidencia en los recién nacidos de madres consumidoras.
- Proponemos que esta variable biológica podría representar un indicador de vulnerabilidad en el desarrollo de niños, no solo a corto plazo, durante el período neonatal, sino a largo-plazo en la primera infancia.
- Recomendamos que, además de variables ambientales, sociales y clínicas, el análisis de las variables biológicas debería ser considerado en profundidad dado que podría ayudar a identificar una subpoblación de hijos de madres consumidoras de drogas que aunque no muestren un impacto valorable a nivel clínico y social, podrían desarrollar los efectos deletéreos a largo-plazo de la exposición a drogas durante el embarazo.



## Referencias bibliográficas

1. Wouldes T, Lester B (2019) Stimulants: how big is the problem and what are the effects of prenatal exposure? *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. SFNM 996. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2019.01.011>
2. Singer LT y cols. (2018) Prenatal and concurrent cocaine, alcohol, marijuana, and tobacco effects on adolescent cognition and attention. *Drug Alcohol Depend*. 91:37-44.
3. Larson JJ, y cols. (2019) Cognitive and Behavioral Impact on Children Exposed to Opioids During Pregnancy. *Pediatrics*. 144:e20190514.
4. Maeda A y cols. (2014) Opioid abuse and dependence during pregnancy: temporal trends and obstetrical outcomes. *Anesthesiology*. 121:1158–1165.
5. Ellis J y cols. (1993) In utero exposure to cocaine: a review. *Southern Medical Journal* 86:725-731.
6. Ortigosa S y cols. (2012). Feto placentar morphological effects of prenatal exposure to drugs of abuse. *Reproductive Toxicology*, 34:73-79.
7. Behnke M, Smith VC (2013). Prenatal Substance Abuse: Short- and Long-term Effects on the Exposed Fetus. COMMITTEE ON SUBSTANCE ABUSE, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. From the American Academy of Pediatrics. 131:1009-1024.
8. Cressman AM y cols. (2014). Cocaine Abuse During Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*, 36(7):628-631.
9. Moraes M, Scorza C, Abin-Carriquiry J, Pascale A, González G, Umpiérrez E (2010). Consumo de pasta base de cocaína en Uruguay en el embarazo, su incidencia, características y repercusiones. *Archivos de Pediatría del Uruguay*; 81(2):100-104.
10. Moraes M, González G, Sosa C, Umpiérrez E (2013). Consumo de alcohol, cocaína y cafeína en el embarazo: efectos sobre el embarazo y el niño. *Espacio Interdisciplinario*, Universidad de la República, Montevideo.
11. Moraes M., González, G., Castelli, L, Umpiérrez E, Sosa C (2015). Consumo de pasta base de cocaína y cocaína en mujeres durante el embarazo. *Espacio Interdisciplinario*, Universidad de la República, Montevideo.
12. Guía del Prematuro, Ministerio de Salud Pública. Uruguay (2015).
13. Forray A, Foster D (2015) Substance Use in the Perinatal Period. *Curr Psychiatry Rep* 17: 91.
14. Solá A. Cuidados Neonatales. 3a Edición. (Ed. Edimed)
15. Su EJ (2015) Role of the fetoplacental endothelium in fetal growth restriction with abnormal umbilical artery Doppler velocimetry. *Am J Obstet Gynecol*. 213:S123&#8208;30.
16. Tapia JL. NEONATOLOGÍA. 3ra EDICION.
17. Atalah E, Castillo C, Castro R, Aldea A (1997) Proposal of a new standard for the nutritional assessment of pregnant women. *Rev Med Chil*. 125(12):1429&#8208;36.
18. Battaglia FC, Lubchenco LO (1967) A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 71:159&#8208;63.
19. Bolzan A, Guimarey L, Norry M (2000) *Rev Chil Pediatr* 71:255&#8208;62.
20. Objetivos Sanitarios Nacionales 2020– Ministerio de Salud Pública. Uruguay.
21. Meeyoung O y cols. (2018) Developmental trajectories of externalizing behavior from ages 4 to 12: Prenatal cocaine exposure and adolescent correlates. *Drug Alcohol Depend*. 192: 223–232.
22. Singer LT y cols. (2004) Cognitive outcomes of preschool children with prenatal cocaine exposure. *JAMA*. 291:2448-56.
23. Singer, L.T., Nelson, S., Short, E., Min, M.O., Lewis, B., Russ, S., Minnes, S., 2008. Prenatal cocaine exposure: Drug and environmental effects at 9 years. *J. Pediatr*. 153, 105-11.
24. Bloom W, Fawcett DW (1995). *Tratado de Histología*. Editorial Interamericana McGraw-Hill. 12º Edición.
25. Sato N (1998). Calcitonin Gene related peptide, Neuropeptide Y, and Tyrosine Hydroxylase immunoreactive nerve fibers in the human umbilical cord. *Kurume Medical Journal*. 45:327-331.
26. Marzioni D y cols. (2004). Restricted innervation of uterus and placenta during pregnancy: evidence for a role of the repelling signal Semaphorin 3A. *Developmental Dynamics*. 231:839-848.
27. Lorigo M y cols. (2018). How is the human umbilical artery regulated? *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. Res. 44:1193-1201.
28. Viettro L, Latorre P, Stanley S, González C, Blasina F, Scorza C, Richeri A (2019) ALTERACIONES EN LA INERVACIÓN DEL CORDÓN UMBILICAL Y CONSUMO DE COCAÍNA. *Semana Académica del Hospital Universitario* 2019. Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela", Montevideo. 23-27 de setiembre 2019. Poster.

29. Viettro L, Latorre P, Stanley S, González C, Blasina F, Scorza C, Richeri A (2019) ESTUDIO CLÍNICO-BÁSICO DEL CORDÓN UMBILICAL Y SU INERVACIÓN: POSIBLES MECANISMOS QUE EXPLIQUEN LA RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO, BAJO PESO AL NACER Y PREMATUREZ DE NEONATOS DE MADRES CONSUMIDORAS CRÓNICAS DE COCAÍNA. II Congreso Nacional de Biociencias. Hotel Raddisson. Montevideo 4-7 Setiembre 2019. Poster.
30. Latorre P, Viettro L, Stanley S, Richeri A (2019) IMPLICANCIAS DEL CONSUMO DE COCAÍNA EN LA INERVACIÓN DEL CORDÓN UMBILICAL. XXIV Congreso Argentino de Histotecnología. Rosario, Santa Fe. Argentina. 13-14 de setiembre 2019. Poster.
31. Purves D, y cols. (2004). Neuroscience. Third Edition. Sinauer Associates, Inc.
32. De Giovanni N, Marchetti D (2012). Cocaine and its metabolites in the placenta: A systematic review of the literature. Reproductive Toxicology. 33: 1-14.
33. Richeri A y cols. (2020). Neuropilin-1 receptor in the rapid and selective estrogen-induced neurovascular remodeling of rat uterus. Cell and Tissue Research. 2020 Apr 2. doi: 10.1007/s00441-020-03196-8.
34. MacMillan WH (1959). A hypothesis concerning the effect of cocaine on the action of sympathomimetic amines. Brit. J. Pharmacol, 14, 385.

### **Licenciamiento**

Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. (CC BY-NC-ND)