

# Toxicidad de la cocaína en el recién nacido. Detección y prevalencia. Identificación de factores de susceptibilidad

A. Mur Sierra, O. García-Algar y N. López Segura

Sección de Neonatología. Servicio de Pediatría. Hospital del Mar.

(*An Esp Pediatr* 2002; 56: 241-246)

No se conocen totalmente los efectos del uso prenatal de la cocaína en los recién nacidos y aunque en algunas series de mujeres consumidoras puras de cocaína se han descrito complicaciones graves, últimamente han aparecido publicaciones y revisiones que cuestionan algunos de los posibles efectos perjudiciales de la cocaína sobre el feto y el recién nacido.

En la actualidad el consumo de cocaína está experimentando un notable aumento en nuestro medio y en muchos países, y esto hace prever un aumento de la incidencia de los posibles efectos adversos de la droga sobre el feto y el recién nacido.

Se revisan los posibles efectos del consumo de cocaína durante el embarazo sobre el feto y el recién nacido, resaltando especialmente las alteraciones neuroconductuales que se presentan incluso si el consumo se limitó al primer trimestre de la gestación.

También se analizan los diversos biomarcadores de los que se dispone para detectar la exposición prenatal a la cocaína y finalmente, los factores de susceptibilidad, tanto farmacogenéticos como la relación dosis-respuesta.

## Palabras clave:

*Cocaína. Recién nacido. Embarazo. Toxicidad de la cocaína. Alteraciones neuroconductuales. Biomarcadores.*

## COCAINE TOXICITY IN THE NEWBORN. DETECTION AND PREVALENCE

The neonatal effects of fetal cocaine exposure are not completely known. Serious adverse effects have been described in several series of women consuming pure cocaine, but in recent years articles questioning some of the damaging effects of cocaine on the fetus and newborn

have been published. The use of cocaine is currently increasing both in Spain and in many other countries and this will in turn lead to an increase in the incidence of fetal and neonatal adverse effects.

We review the possible effects of cocaine exposure *in utero*, and place particular emphasis on neurobehavioral abnormalities, which are present even when exposure is limited to the first trimester of pregnancy. We also analyze various biomarkers for cocaine detection in newborns and their mothers and, finally, we review pharmacogenetic and dose-response relation susceptibility factors.

## Key words:

*Cocaine. Newborn. Pregnancy. Cocaine toxicity. Neurobehavioral alterations. Biomarkers.*

## INTRODUCCIÓN

No se conocen totalmente los efectos del uso prenatal de la cocaína en los recién nacidos, pero un gran número de estudios científicos demuestran que los hijos de madres que consumen cocaína durante el embarazo nacen antes de tiempo y con peso, talla y perímetro craneal menores, además de algunas publicaciones sobre consecuencias graves, como malformaciones cerebrales, cardíacas, esqueléticas, gastrointestinales y genitourinarias<sup>1-6</sup>, retraso del crecimiento intrauterino<sup>7,8</sup>, complicaciones obstétricas<sup>3</sup> y muerte súbita<sup>2</sup>.

Es muy difícil estimar todas las consecuencias del uso de la droga por las mujeres embarazadas y es todavía más difícil determinar el peligro específico de una droga en particular sobre el feto, puesto que generalmente consumen más de una. Aunque en algunas series de mujeres consumidoras puras de cocaína se han descrito

**Correspondencia:** Dr. O. García-Algar.

Sección de Neonatología. Servicio de Pediatría. Hospital del Mar.

Pº Marítim, 25-29. 08003 Barcelona.

Correo electrónico: 90458@imas.imim.es

Recibido en julio de 2001.

Aceptado para su publicación en octubre de 2001.

complicaciones graves, existen muchos factores que dificultan determinar el impacto directo del uso de la cocaína durante la gestación, por ejemplo, cantidad y número de drogas que consume la madre, falta de cuidado prenatal, abuso y abandono de los niños por el estilo de vida de la madre, nivel socioeconómico, mala nutrición de la madre y otros problemas de salud y posibilidad de haber estado expuesta a enfermedades de transmisión sexual<sup>9,10</sup>.

En la década anterior, los "bebés *crack*", es decir, los niños nacidos de madres adictas a la cocaína durante el embarazo, fueron declarados como una generación perdida. Se decía que iban a sufrir graves lesiones irreversibles, una menor inteligencia y habilidades sociales reducidas. Después se determinó que esto había sido exagerado, ya que la mayoría de los "bebés *crack*" se recuperaban aparentemente bien. Sin embargo, no debe interpretarse como un signo positivo el hecho que estos niños parezcan normales. Con el uso de tecnología avanzada, se está descubriendo ahora que cuando los fetos se exponen a la cocaína durante el desarrollo, se producen cambios pequeños, pero muy importantes para el futuro, en particular respecto al comportamiento adecuado para el rendimiento escolar, como la capacidad de evitar las distracciones y la concentración a largo plazo<sup>9,10</sup>.

No obstante, últimamente han aparecido publicaciones y revisiones que cuestionan algunos de los posibles efectos perjudiciales de la cocaína sobre el feto y el recién nacido<sup>3,10-12</sup>. En una revisión sistemática (metaanálisis) reciente, Frank et al<sup>12</sup> concluyen que no ha podido demostrarse que la exposición a la cocaína en el útero afecte al crecimiento físico, que no parece afectar de forma independiente a las escalas de desarrollo durante los primeros 6 años de vida (aunque los datos son insuficientes para valorar esto en los recién nacidos pretérmino), que los efectos sobre el desarrollo motor son confusos, en todo caso transitorios y consecuencia de hecho de la exposición al tabaco, y que la exposición puede asociarse con alteraciones moderadas de algunas respuestas fisiológicas a estímulos de conducta que tienen un significado clínico desconocido. En suma, estos datos no confirman que la exposición a la cocaína en el útero tenga consecuencias adversas importantes sobre el desarrollo en la primera infancia y, en todo caso, no pueden separarse de las asociadas con otros riesgos ambientales o de exposición.

## CONSUMO DE COCAÍNA

Actualmente el consumo de cocaína está experimentando un notable aumento en España (según fuentes del Plan Nacional sobre Drogas, dependiente del Ministerio del Interior) y en muchos países<sup>9,13</sup>, en todos los estratos sociales y no sólo entre la clase social alta y determinados profesionales. Ello se debe a la baja capacidad de la cocaína para producir dependencia física y a

sus efectos estimulantes, que producen una sensación de aumento de las capacidades de la persona.

## Formas de administración

La cocaína disponible en nuestro medio es realmente clorhidrato de cocaína y tiene forma de polvo blanco. Cada gramo suele costar alrededor de 72 l. El consumo de cocaína se produce por vía intranasal (esnifar) ya que es el método más seguro de consumirla, aunque puede producir perforación del tabique nasal. También se puede administrar por vía intravenosa, en ocasiones junto con heroína, pero este método entraña un gran riesgo de infecciones como hepatitis B, hepatitis C y sida. Una forma de consumo de cocaína muy poco prevalente en nuestro medio es fumar la cocaína base (*crack*). Esta vía es la que representa mayor toxicidad y mayor adicción.

## Composición y efectos agudos

La cocaína (metiléster de benzoilecgonina) es una droga que se extrae de un arbusto llamado *Erythroxylon coca*, que crece en Sudamérica. Pertenece a la familia de las drogas estimulantes ya que actúa sobre el sistema nervioso central (SNC), activándolo a través de un bloqueo de la recaptación de aminas (sobre todo dopamina) que en principio es reversible, produciendo euforia, excitación, locuacidad, sensación de gran fuerza física y agudeza mental. Todo esto se acompaña de una serie de manifestaciones físicas que son el resultado del efecto estimulante de la cocaína sobre los distintos aparatos y sistemas del organismo, pudiendo manifestarse taquicardia, hipertensión, aumento de la temperatura corporal, taquipnea, respiración irregular, midriasis arreactiva, bruxismo, movimientos estereotipados, alucinaciones táctiles o visuales, arritmias, convulsiones e incluso muerte por paro cardiorrespiratorio. Todas estas manifestaciones dependen de la dosis, de la vía de administración y de la forma de consumo.

## Efectos a largo plazo

Su consumo continuado produce cuadros de tipo paranoide que no ceden con el abandono del consumo y alucinaciones, siendo típicas las táctiles con sensación de que la piel es recorrida por insectos (síndrome de Magan). Asimismo se ha observado disminución del flujo sanguíneo cerebral, riesgo de cardiopatía isquémica y de accidentes cerebrovasculares, enfermedades pulmonares, necrosis hepática e hiperprolactinemia persistente.

## Dependencia y síndrome de abstinencia

El consumo continuado de cocaína se justifica por la fuerte dependencia psíquica que produce. La capacidad o no de generar dependencia física continúa siendo un tema controvertido. El *crack* tiene mayor probabilidad de generar síndrome de abstinencia, apareciendo depresión, fatiga, irritabilidad, ansiedad, alteraciones del sueño

y una necesidad intensa de volver a consumir la sustancia (*craving*). Estos síntomas se presentan a las pocas horas de haber consumido la sustancia y desaparecen en un día en los casos de abuso leve, pero llegan a persistir hasta una semana si se trata de un abuso grave.

## **TOXICIDAD DE LA COCAÍNA EN EL HIJO DE MADRE CONSUMIDORA**

Se han descrito numerosos efectos secundarios<sup>2,14-17</sup>, aunque la inconsistencia de los hallazgos y los problemas metodológicos unidos a los problemas de seguimiento a largo plazo de los estudios realizados hacen que la evidencia no sea convincente y que sean precisos nuevos estudios que tengan en cuenta otros factores del entorno fetal.

### **Efectos fetales**

La cocaína atraviesa fácilmente la barrera placentaria, alcanzándose hasta el 80% de las concentraciones plasmáticas de la madre<sup>18</sup>, y como su eliminación es más lenta, representa mayor toxicidad para el feto. Disminuye el riego y la oxigenación fetal, uterina y placentaria. Por lo tanto, la placenta no actúa como barrera para el paso de la cocaína y sus metabolitos (norcocaína y cocaetileno)<sup>18</sup>.

Se ha descrito la asociación del consumo materno de cocaína con diversas malformaciones congénitas<sup>3</sup>, pero en un estudio reciente<sup>11</sup> no se han encontrado diferencias entre el tipo o número de anomalías evidentes entre los recién nacidos expuestos y los no expuestos, ni relación con la dosis o el tiempo de exposición a la cocaína en los casos encontrados.

Algunos autores también han encontrado una mayor frecuencia de abortos espontáneos y desprendimiento prematuro de placenta<sup>1</sup>.

### **Efectos neonatales**

Entre los factores neonatales cabe mencionar valores bajos de Apgar, peso, talla y perímetro craneal<sup>3,7,19</sup>; mayor frecuencia de sufrimiento fetal agudo, prematuridad<sup>3</sup>, bajo peso<sup>3</sup> y retraso del crecimiento intrauterino<sup>7,8</sup>, principalmente en hijos de madres consumidoras de dosis elevadas durante el tercer trimestre del embarazo, que es cuando ocurre el mayor crecimiento fetal. Algunos estudios<sup>3</sup> concluyen que los efectos neonatales adversos asociados con la exposición fetal a la cocaína siguen una relación dosis-respuesta. En cambio, otros<sup>10-12</sup> concluyen que las mujeres que consumen cocaína durante el embarazo presentan numerosas alteraciones en su vida que pueden afectar en el curso de su gestación, entre las cuales el consumo de cocaína sólo es un marcador más que no parece influir en la prevalencia de bajo peso al nacer o de parto pretérmino.

Entre otros efectos se ha descrito un aumento notable de los casos de enterocolitis necrosante y de muerte súbita<sup>2</sup>. Sin embargo, en una revisión reciente<sup>12</sup> se concluye

que no se ha demostrado que la exposición prenatal a cocaína sin exposición concomitante a opiáceos sea un factor independiente del síndrome de muerte súbita del lactante.

Está contraindicada la lactancia natural si la madre sigue consumiendo cocaína.

### **Trastornos neuroconductuales del recién nacido**

A las pocas horas de nacer puede desarrollarse un cuadro parecido al síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos, con trastornos generales del SNC (temblores, irritabilidad, hipertonia generalizada, hiperreflexia), respiratorios y digestivos, pero de poca intensidad clínica. Puede corresponder a un cuadro de intoxicación por la droga parecido al que presentan los adultos por una dosis excesiva, a un auténtico síndrome de abstinencia o a los trastornos neuroconductuales descritos en los recién nacidos hijos de madres consumidoras de cocaína<sup>2,11,17</sup>. Este cuadro requiere medidas de apoyo como dieta hipercalórica frecuente a demanda y un ambiente tranquilo sin ruidos ni movimientos bruscos. Se ha podido establecer una diferencia entre los efectos sobre la conducta del recién nacido producidos por la cocaína (neonatos letárgicos) y sus metabolitos como la benzoilecgonina y norcocaína (signos de neuroexcitación)<sup>16</sup>. Como se ha demostrado en estudios de mujeres embarazadas consumidoras puras de cocaína<sup>2</sup>, estas alteraciones neuroconductuales pueden aparecer incluso si sólo se ha consumido cocaína durante el primer trimestre de la gestación, a diferencia de la heroína, que no causa síndrome de abstinencia neonatal si no se ha consumido durante el último mes del embarazo.

### **Alteraciones estructurales**

Trabajos retrospectivos en niños expuestos a cocaína<sup>5,20</sup> han sugerido una incidencia aumentada de hemorragia periventricular y de quistes subependimarios y periventriculares. Sin embargo, los estudios prospectivos y controlados<sup>4,6</sup> no han logrado encontrar una asociación entre la exposición intrauterina a la cocaína y las anomalías en las ecografías craneales. Recientemente un estudio ha demostrado una correlación positiva entre la dosis de exposición a la cocaína y la incidencia de hemorragia subependimaria<sup>21</sup>.

### **Alteraciones de la conducta y el desarrollo**

Se han realizado numerosos estudios sobre las consecuencias sobre el crecimiento físico, el desarrollo cognitivo, el desarrollo motor, el lenguaje y el comportamiento y la atención y la afectividad, pero los efectos de la exposición prenatal a la cocaína sobre la estructura y la función del SNC del recién nacido, aunque parecen dependientes en parte de la dosis, todavía no están plenamente demostrados<sup>13,22</sup>. Existe una revisión<sup>12</sup> en la que concluyen que en niños menores de 6 años no existe evidencia

convinciente de que la exposición prenatal a la cocaína se asocia de manera independiente a efectos tóxicos del desarrollo tanto físico (crecimiento) como conductual, aunque estos datos son insuficientes en el caso de niños nacidos pretérmino. Después de controlar factores de confusión, los únicos efectos significativos son la disminución del crecimiento fetal para la edad gestacional y la afectación del desarrollo motor (esta última sólo presente hasta los 7 meses de vida). Consideran que deben tomarse estos datos como preliminares, debiéndose realizar más estudios. Si en el futuro se demuestra una toxicidad específica de la cocaína en el feto, probablemente ésta será de menor magnitud que la relacionada con la exposición al tabaco y al alcohol<sup>12</sup>. Un estudio reciente establece una relación positiva entre la dosis de exposición a la droga y un pobre lenguaje receptivo (no el expresivo) al año de edad habiendo controlado los factores de confusión<sup>23</sup>. No obstante, la cuestión de si la cocaína ejerce efectos adversos a largo plazo sobre el SNC humano en desarrollo todavía no se ha resuelto, en gran parte debido a limitaciones metodológicas de los estudios existentes<sup>10,11</sup>. Finalmente, en el último estudio publicado<sup>24</sup>, no se han encontrado diferencias en la exploración neurológica a los 6 años entre los niños expuestos a la cocaína durante el embarazo y el grupo control, aunque sin excluir deficiencias más sutiles en los niños expuestos. La conclusión de este trabajo es que las anomalías neurológicas que se encuentran en estos niños no pueden atribuirse de forma automática a la exposición a la cocaína, aunque hay que poner en marcha estudios adicionales.

### Alteraciones del metabolismo energético cerebral

Se ha sugerido la aparición de anomalías del metabolismo energético en el cerebro de los recién nacidos expuestos a la cocaína durante la vida intrauterina<sup>25</sup>. Este estudio ha examinado los efectos neurotóxicos de la exposición prenatal a la cocaína mediante espectroscopia con resonancia magnética de protones, encontrando, al igual que en los adultos consumidores, un aumento de creatinina junto con un valor de noradrenalina (N-acetil aspartato, marcador de integridad neuronal) relativamente normal en el lóbulo frontal de niños expuestos con problemas de atención y conducta según los padres. Así pues, destaca, en ausencia de anomalías estructurales, una alteración del metabolismo energético celular (probablemente como resultado de numerosos episodios de flujo sanguíneo uterino disminuido hacia el feto).

### DETECCIÓN DEL CONSUMO DE COCAÍNA DURANTE EL EMBARAZO

Dado el ambiente que rodea a la madre embarazada consumidora de drogas, con frecuencia es difícil obtener información fiable sobre el consumo de sustancias tóxicas para el feto y si se pregunta de forma directa al respecto, puede recibirse una respuesta negativa. Por ello, a me-

nudo la sospecha es clínica, tanto por los síntomas maternos como los del recién nacido.

Existen diversos métodos de detección del consumo de cocaína durante el embarazo, de acuerdo con el sustrato biológico (biomarcador) que se analiza.

### Entrevista por cuestionario<sup>26</sup>

Se han utilizado diversas técnicas para disminuir el número de embarazadas que niegan su consumo de tóxicos: entrevista mediante un cuestionario estructurado que se pasa en varias ocasiones durante la gestación, llevado a cabo por la misma persona y creando un ambiente de confianza y con incentivos; usar la técnica *bogus pipe-line*, que consiste en comentarle a la mujer antes de realizar la entrevista que se verificará la existencia o no de consumo de drogas mediante una prueba de laboratorio muy sensible. A pesar de todo ello, sólo se consigue una sensibilidad del 65% y una de especificidad del 100%, con el 55% de falsos negativos y el 0% de falsos positivos. El principal inconveniente de la entrevista materna es que es una prueba que requiere mucho tiempo y que tiene una sensibilidad muy baja<sup>26</sup>.

### Orina de la madre y el recién nacido<sup>26</sup>

*Ventajas.* La recogida es fácil y no invasiva. En la orina pueden encontrarse grandes concentraciones de tóxicos y no suele haber proteínas o células que alteren los resultados.

*Limitaciones.* Presenta una sensibilidad del 37% y entre el 30 y el 60% de falsos negativos. Sólo detecta los casos de consumo reciente (pocos días antes), la retrospectividad de la prueba no es superior a las 72 h tras el último consumo. Examina principalmente la benzoilecgonina (el principal metabolito urinario de la cocaína), pero sólo si está presente en una concentración elevada (superior a 150 ng/ml).

### Meconio<sup>16,18,26,27</sup>

*Ventajas.* Es fácil de obtener. La droga está presente en él en altas concentraciones acumuladas y puede detectarse hasta los 3 días tras el parto. Tiene un coste similar al análisis de orina. Muestra una sensibilidad del 87% y una especificidad del 100%, con el 32% de falsos negativos y el 0% de falsos positivos. Es el método ideal para la detección perinatal de drogas por su elevada sensibilidad y la facilidad para recogerlo<sup>26</sup>.

*Limitaciones.* Sólo se detecta a partir del primer trimestre del embarazo (ya que la formación de meconio empieza en la semana 12) y son las fases precoces del embarazo las que se consideran la etapa crítica para el desarrollo del SNC.

### Pelo de la madre<sup>26,28-30</sup>

*Ventajas.* Detecta el consumo retrospectivamente durante un largo período de tiempo. Tiene una sensibilidad

del 100% y una especificidad del 68%, con el 0% de falsos negativos.

*Limitaciones.* Tiene el 13% de falsos positivos, seguramente debido a la exposición pasiva del pelo a drogas presentes en el ambiente formando parte del humo o en forma de partículas en el aire o la ropa. Su coste es elevado. Junto con el meconio, el pelo tiene la mayor sensibilidad para la detección perinatal de cocaína y opiáceos, pero su principal inconveniente es la posibilidad de resultados falsamente positivos asociados con la exposición pasiva a las drogas<sup>26</sup>.

### **Pelo del recién nacido**<sup>4,6,21,31-35</sup>

Tiene una sensibilidad, una especificidad y un valor predictivo elevados. Sólo crece durante los últimos 4 meses del embarazo.

Es importante que los resultados positivos obtenidos mediante las tres últimas técnicas por radioinmunoanálisis sean confirmados mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas.

Según un estudio<sup>35</sup>, el control de rutina mediante entrevista y búsqueda de tóxicos en orina sólo detectaría el 42% de la madres consumidoras de cocaína, pero el 93% de éstas presentan un consumo elevado, por lo que detectaría el 79% de los casos del grupo de elevada exposición. La búsqueda de metabolitos adicionales de la cocaína puede ayudar a reducir los falsos negativos.

### **IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE SUSCEPTIBILIDAD**

Esta identificación se basa en dos aspectos fundamentales, que no se conocen completamente:

*Dosis-respuesta*<sup>7</sup>. Aquellos fetos cuyas madres consumen más cocaína son más susceptibles de presentar efectos adversos. Dada la posibilidad de obtener datos sobre la cantidad en meconio y pelo, es necesario establecer a partir de qué dosis existe un riesgo de toxicidad. Es difícil determinar si existen anomalías relacionadas con el tiempo y la dosis de exposición, porque la cantidad real consumida es desconocida, la pureza de la droga puede variar y la memoria de los consumidores es escasa y poco fiable<sup>3</sup>.

*Factores de susceptibilidad farmacogenéticos*<sup>36,37</sup>. La barrera placentaria no se comporta como tal barrera fisiológica para el paso de la cocaína y sus metabolitos de la sangre materna a la sangre fetal<sup>16</sup>. Tanto la madre como el feto, según la actividad la isoenzima CYP3A de citocromo P-450 (también 1A, 2A y quizá 2B) hepática pueden generar especies metabólicas tóxicas de la cocaína (norcocaína y N-OH-norcocaína)<sup>36,37</sup>. La actividad de algunas de estas enzimas presentan polimorfismos genéticos en la población general. Se ha descrito la detección de cocaína, cocaetilen, norcocaína y benzoilecgonina en meconio y también en líquido amniótico<sup>16,17,26,27,38</sup>. Esta determinación ofrece mejores resultados que en sangre de cordón y

permite estudiar si existe tal susceptibilidad genética. La presencia de benzoilecgonina se ha asociado con un cuadro neuroexcitatorio y la cocaína se ha asociado a neonatos letárgicos<sup>2,16</sup>.

### **CONCLUSIONES**

Un número de recién nacidos cada vez mayor ha estado expuesto prenatalmente a la cocaína, aunque las implicaciones del consumo de esta droga durante el embarazo no son del todo comprendidas.

Los efectos de la cocaína se manifiestan principalmente por su acción sobre los receptores aminérgicos del SNC y periférico. Alteraciones en el desarrollo, fisiológicas y del comportamiento observadas en el recién nacido parecen deberse a la cocaína, pero estos hallazgos pueden estar sesgados por variables de confusión como el uso concomitante de otras drogas, factores ambientales y el tiempo, dosis y tipo de consumo de la cocaína.

El manejo clínico de los niños expuestos a la cocaína requiere prestar atención a las consecuencias que pueden aparecer inicialmente en el recién nacido y posteriormente a largo plazo. El hecho de detectar precozmente la exposición intrauterina a la cocaína garantizará un seguimiento estrecho del recién nacido después del alta, controlando con especial interés en estos niños el desarrollo como parte del programa del niño sano y aplicando medidas de intervención en caso necesario.

Para una embarazada consumidora de cocaína, si ha dejado de consumirla en el tercer trimestre, el rango de complicaciones médicas comúnmente asociadas (p. ej., bajo peso o prematuridad) se ve significativamente disminuido. Estos datos apoyan la importancia de la búsqueda activa del consumo de cocaína en todas las embarazadas y el necesario asesoramiento de aquellas en las que se obtengan datos o resultados positivos.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. García A, Mur A. Cocaína y embarazo: repercusión sobre la gestante, el feto y el recién nacido. *Med Clin (Barc)* 1989; 93: 538-542.
2. Viñolas M, Mur A, López MA, Pujals JM. Resultados perinatales del hijo de madre cocainómana. *An Esp Pediatr* 1995; 42: 49-51.
3. Behnke M, Davis D, Garvan CW, Wobie K. The search for congenital malformations in newborns with fetal cocaine exposure. *Pediatrics* 2001; 107: e74.
4. Dusick AM, Covert RF, Schreiber MD, Yee GT, Browne SP, Moore CM et al. Risk of intracranial hemorrhage and other adverse outcomes after cocaine exposure in a cohort of 323 very low birth weight infants. *J Pediatr* 1993; 122: 438-445.
5. Cohen HL, Sloves JH, Laungani S, Glass L, DeMarinis P. Neurosonographic findings in full-term infants born to maternal cocaine abusers: Visualization of subependymal and periventricular cysts. *J Clin Ultrasound* 1994; 22: 327-333.
6. Behnke M, Davis D, Conlon M, Wobie K, Stewart N, Cumming W. Incidence and description of structural brain abnormalities in newborns exposed to cocaine. *J Pediatr* 1998; 132: 291-294.

7. Chiriboga CA, Brust JC, Bateman D, Hauser WA. Dose-response effect of fetal cocaine exposure on newborn neurologic function. *Pediatrics* 1999; 103: 79-85.
8. Miller JM, Boudreaux MC. A study of antenatal cocaine use-Chaos in action. *Am J Obst Gynecol* 1999; 180: 1427-1431.
9. La cocaína, abuso y adicción. NIDA. Series Reports. 2001. (<http://www.nida.nih.gov>)
10. Chavkin W. Cocaine and pregnancy – time to look at the evidence. *JAMA* 2001; 285: 1626-1628.
11. Chiriboga CA. Neurological correlates of fetal cocaine exposure. *Am N Y Acad Sci* 1998; 846: 109-125.
12. Frank DA, Augustyn M, Knight WG, Pell T, Zuckerman B. Growth, development and behavior in early childhood following prenatal cocaine exposure. A systematic review. *JAMA* 2001; 285: 1613-1625.
13. Askin DF, Diehl-Jones B. Cocaine: Effects of in utero exposure on the fetus and neonate. *J Perinat Neonatal Nurs* 2001; 14: 83-102.
14. García JJ, Ramos J, Martínez A, Díaz C, Pascual I. Intoxicación aguda por cocaína en un lactante. *An Esp Pediatr* 1990; 33: 582-583.
15. Gallart A. Repercusión del consumo de drogas en el recién nacido. *An Esp Pediatr* 1990; 33 (Supl 43): 234-241.
16. Konkol RJ, Murphey LJ, Ferriero DM, Dempsey DA, Olsen GD. Cocaine metabolites in the neonate: Potential for toxicity. *J Child Neurol* 1994; 9: 242-248.
17. Oyler J, Darwin WD, Preston KL, Suess P, Cone EJ. Cocaine disposition in meconium from newborns of cocaine-abusing mothers and urine of adult drug users. *J Anal Toxicol* 1996; 20: 453-462.
18. Schenker S, Yang Y, Johnson RF, Downing JW, Schenken RS, Henderson GI et al. The transfer of cocaine and its metabolites across the term human placenta. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 329-339.
19. Bateman DA, Chiriboga CA. Dose-response effect of cocaine on newborn head circumference. *Pediatrics* 2000; 106: E33.
20. Singer LT, Yamashita TS, Hawkins S, Cairns D, Baley J, Kliegmen R. Increased incidence of intraventricular hemorrhage and development delay in cocaine-exposed, very low birth weight infants. *J Pediatr* 1994; 124: 765-771.
21. Frank DA, McCarten KM, Robson CD, Mirochnick M, Cabral H, Park H et al. Level of in utero cocaine exposure and neonatal ultrasound findings. *Pediatrics* 1999; 104: 1101-1105.
22. Frank DA, Augustyn M, Zuckerman BS. Neonatal neurobehavioral and neuroanatomic correlates of prenatal cocaine exposure problems of dose and confounding. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 846: 40-50.
23. Siner LT, Arendt R, Minnes S, Salvator A, Siegel AC, Lewis BA. Developing language skills of cocaine-exposed infants. *Pediatrics* 2001; 107: 1057-1064.
24. Hurt H, Giannetta J, Brodsky NL, Malmud E, Pelham T. Are the neurologic correlates of in utero cocaine exposure at age 6 years? *J Pediatr* 2001; 138: 911-915.
25. Smith LM, Chang L, Yonekura L, Grob C, Osborn D, Ernst T. Brain proton magnetic resonance spectroscopy and imaging in children exposed to cocaine in utero. *Pediatrics* 2001; 107: 227-231.
26. Ostrea EM, Knapp DK, Tannenbaum L, Ostrea AR, Romero A, Salari V et al. Estimates of illicit drug use during pregnancy by maternal interview, hair analysis, and meconium analysis. *J Pediatr* 2001; 138: 344-348.
27. ElSohly MA, Kopycki W, Feng S, Murphy TP. Identification and analysis of the major metabolites of cocaine in meconium. *J Anal Toxicol* 1999; 23: 446-451.
28. Fox CH. Cocaine use in pregnancy. *J Am Board Fam Pract* 1994; 7: 225-228.
29. Marques PR, Tippetts AS, Branch DG. Cocaine in the hair of mother-infant pairs: Quantitative analysis and correlations with urine measures and self-report. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1993; 19: 159-175.
30. Klein J, Karaskov T, Koren G. Clinical applications of hair testing for drugs of abuse – the Canadian experience. *Forensic Sci Int* 2000; 107: 281-288.
31. Kintz P, Mangin P. Determination of gestational opiate, nicotine, benzodiazepine, cocaine and amphetamine exposure by hair analysis. *J Forensic Sci Soc* 1993; 33: 139-142.
32. Koren G. Measurement of drugs in neonatal hair; a window to fetal exposure. *Forensic Sci Int* 1995; 70: 77-82.
33. Samperiz S, Millet V, Arditti J, Lacroze V, Masset D, Bourdon H et al. Value of toxicological research in newborn infants of addicted mothers by the study of several samples. *Arc Pediatr* 1996; 3: 440-444.
34. Ursitti F, Klein J, Koren G. Clinical Utilization of the neonatal hair test for cocaine: A four-year experience in Toronto. *Biol Neonate* 1997; 72: 345-351.
35. Koren G, Klein J, McMartin K. Diagnosing intrauterine exposure to cocaine by hair testing: six years of clinical use. *Ther Drug Monit* 1998; 20: 478-480.
36. Ladona MG, Gonzalez ML, Rane A, Peter RM, De la Torre R. Cocaine metabolism in human fetal and adult liver microsomes is related to cytochrome P-450 3A expression. *Life Sci* 2000; 68: 431-443.
37. Pellinen P, Kulmala L, Konttila J, Auriola S, Pasanen M, Juvonen R. Kinetic characteristics of norcocaine N-hydroxylation in mouse and human liver chromosomes: Involvement of CYP enzymes. *Arch Toxicol* 2000; 74: 511-520.
38. Lester BM, ElSohly MA, Wright LL, Smeriglio VL, Verter J, Bauer CR et al. The Maternal Lifestyle Study: Drug use by meconium toxicology and maternal self-report. *Pediatrics* 2001; 107: 309-317.