



ORIGINAL

Exposición prenatal a drogas de abuso a través del análisis de meconio en una población de bajo nivel socioeconómico en Barcelona

O. García-Algar^{a,b,c,*}, O. Vall Combelles^{a,b,c}, C. Puig Sola^{b,c}, A. Mur Sierra^{a,c}, G. Scaravelli^d, R. Pacifici^e, T. Monleón Getino^{b,f} y S. Pichini^e

^aServicio de Pediatría, Hospital del Mar, Barcelona, España

^bUnitat de Recerca Infància i Entorn (URIE), Instituto Municipal de Investigación Médica (IMIM), Barcelona, España

^cDepartament de Pediatría, Ginecologia i Obstetricia, i Medicina Preventiva, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^dNational Centre for Epidemiology, Surveillance and Health Promotion, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia

^eDrug Research and Control Department, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia

^fDepartamento de Estadística, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 8 de julio de 2008; aceptado el 25 de agosto de 2008

PALABRAS CLAVE

Meconio;
Drogas de abuso;
Exposición fetal;
Opiáceos;
Cannabis;
Cocaína

Resumen

Introducción: por primera vez en Europa, el «Proyecto Meconio» ha estimado la prevalencia del consumo de drogas ilegales por mujeres embarazadas y la consiguiente exposición fetal.

Pacientes y método: entre octubre de 2002 y febrero de 2004, se incluyó en el estudio a 1.209 parejas madre-recién nacido del Hospital del Mar, Barcelona. Se recogieron datos sobre las características socioeconómicas y demográficas y los hábitos tóxicos durante el embarazo empleando un cuestionario. Se recogió el meconio neonatal antes de 24 horas después del nacimiento y se analizó empleando técnicas cromatográficas estandarizadas para detectar opiáceos, cocaína, cannabinoides y anfetaminas.

Resultados: el análisis del meconio demostró una positividad para las drogas de abuso del 10,9% del total, con una prevalencia específica de exposición fetal a heroína, cocaína y cannabis del 4,7, el 2,6 y el 5,3%, respectivamente. El cuestionario estructurado detectó que el 0,3, el 1,2 y el 1,5% de las madres habían consumido heroína, cocaína y cannabis, y sólo una madre declaró el consumo de éxtasis, confirmado mediante el análisis del meconio. La etnia de los padres y la clase laboral no se asociaron con el consumo de drogas. Las madres consumidoras de drogas mostraron un número de abortos previos más elevado que las madres no consumidoras. Se encontró que el peso y la talla al nacimiento

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 90458@imas.imim.es (O. García-Algar).

eran significativamente más bajos en los recién nacidos de las madres expuestas a cocaína sola o en combinación con otras drogas.

Conclusiones: este estudio puede servir como aviso de un consumo de drogas durante el embarazo oculto y significativo. En este sentido, el análisis del meconio puede ser importante para identificar a recién nacidos en elevada sospecha de exposición intrauterina a drogas de abuso y proporciona la base para un tratamiento médico y un seguimiento social apropiados.

© 2008 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Meconium;
Drugs of abuse;
Foetal exposure;
Opiates;
Cannabis;
Cocaine

Prenatal exposure to drugs of abuse using meconium analysis in a low socioeconomic population in Barcelona

Abstract

Introduction: For the first time in Europe, the «Meconium Project» aimed to estimate the prevalence of drug use by pregnant women and the subsequent foetal exposure to illicit drugs.

Patients and method: Between October 2002 and February 2004, 1209 mother–infant dyads from the Hospital del Mar, Barcelona, Spain met eligibility criteria and agreed to participate in the study. Data on socio-economic and demographic characteristics and on drug habits during pregnancy were collected using a structured questionnaire. Neonatal meconium was collected within 24 h after birth and analyzed by standardized chromatographic techniques for the presence of opiates, cocaine, cannabinoids and amphetamines.

Results: Meconium analysis showed an overall 10.9% positivity for drugs of abuse, with a specific prevalence of heroin, cocaine and cannabis with foetal exposure of 4.7, 2.6 and 5.3%, respectively. Structured interviews also revealed that 0.3, 1.2 and 1.5% of mothers used heroin, cocaine and cannabis, respectively, while only one mother declared ecstasy consumption, confirmed by meconium analysis. Parental ethnicity and working class was not associated with drug use. Drug consuming mothers were shown to have a higher number of previous abortions when compared to non-consumer mothers, which was probably due to a lack of family planning. Significantly lower birth weight and length was found in newborns from mothers exposed to cocaine alone or in combination with other drugs.

Conclusions: This study, although developed in a low socio-economic-status cohort, may serve as an eye opener for any hidden non-negligible drug consumption during pregnancy. In this sense, meconium analysis can be important to identify neonates with a high suspicion of exposure to drugs of abuse in utero, and provides the basis for appropriate treatment and adequate medical and social follow-up.

© 2008 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La valoración exacta de la exposición fetal a drogas de abuso mediante la determinación objetiva de principios activos y metabolitos que servirían como marcadores del consumo de dichas drogas podría proporcionar la base para el tratamiento y el seguimiento apropiados de los recién nacidos que presentan síntomas de abstinencia de drogas. Además, podría obtenerse información respecto a la prevalencia real del consumo de drogas ilegales durante el embarazo¹.

Durante los años ochenta, la orina fue la muestra de elección para el cribado de drogas de abuso en recién nacidos². Sin embargo, las drogas presentes en la orina reflejan el consumo o la exposición durante los 1-4 días previos al parto³. En los últimos años, los investigadores han descrito la utilidad del pelo fetal y el meconio para valorar el consumo crónico de drogas durante el embarazo y la

consiguiente exposición fetal. Aunque el pelo fetal empieza a aparecer alrededor de la semana 20 del embarazo e informa sólo del último trimestre, las primeras heces expulsadas por el recién nacido empezaron a formarse entre las semanas 12 y 16 del embarazo y amplían la ventana de detección del consumo de drogas aproximadamente hasta los últimos dos trimestres del embarazo³⁻⁷.

Hasta la fecha, la mayor parte de la investigación sobre la prevalencia del consumo de drogas durante el embarazo procede exclusivamente de Norteamérica^{3,5,7,8}. A pesar de que las encuestas internacionales refieren el consumo de drogas por mujeres en edad fértil⁹, el consumo de drogas durante el embarazo ha sido prácticamente ignorado en Europa. Por lo que sabemos, sólo existen dos estudios sobre la prevalencia del consumo de drogas de abuso durante el embarazo en la Unión Europea (UE), y ambos se refieren a la ciudad de Londres y al empleo de pruebas en orina para

documentar la exposición aguda a drogas ilegales^{10,11}. Estos estudios encontraron que el 10 y el 15,6% de las mujeres tenían un resultado positivo. Aunque estos datos representan una medida más objetiva del consumo de drogas con respecto al cuestionario autoaplicado, sólo proporcionan información sobre el consumo de drogas en un período corto.

Por primera vez en Europa, el «Proyecto Meconio» ha tenido como objetivo estimar la prevalencia del consumo de drogas de las mujeres embarazadas y los efectos de la exposición crónica a drogas ilegales en el feto y el recién nacido mediante el análisis del meconio, una entrevista materna estructurada y observaciones clínicas. Se reclutó a parejas madre-recién nacido en el Hospital del Mar, en Barcelona. Aunque los datos recientes sobre el consumo de drogas ilegales de mujeres en edad fértil en la propia Barcelona no están disponibles, el Observatorio Español sobre Drogas de 2003 encontró que las mujeres entre 20 y 35 años de edad que admitían el consumo de drogas durante los 12 meses anteriores eran el 12,8, el 2,9, el 0,3 y el 2,5% para cannabis, cocaína, heroína y 3,4-metilendioximetanfetamina o éxtasis (el único derivado anfetamínico sobre el cual se preguntó), respectivamente¹². En comparación con datos de otros estados de la UE⁹, España mostró el mayor porcentaje de consumo de cocaína en la población general, con porcentajes de consumo de cannabis y éxtasis entre los más altos de la UE (después de Portugal y Reino Unido y de Irlanda y Reino Unido, respectivamente) y porcentajes de consumo de heroína entre los más bajos.

Este trabajo presenta los datos sobre la prevalencias del consumo de heroína, cocaína, cannabis y anfetaminas por mujeres embarazadas del «Proyecto Meconio», basado en un cuestionario y el análisis de meconio, junto con las características socioeconómicas y demográficas (nacionalidad, ocupación y clase laboral de los padres, edad materna, embarazos, recién nacidos prematuros y abortos previos) y la somatometría neonatal (peso, talla, perímetro craneal, índice ponderal, *brain-to-body ratio*) de las parejas madre-recién nacido estudiadas.

Pacientes y método

Entre octubre de 2002 y febrero de 2004, 1.209 (84%) parejas madre-recién nacido entre las 1.439 atendidas en el Hospital del Mar, el cuarto hospital más grande de Barcelona, cumplieron los criterios de inclusión (embarazos únicos, cuestionario completo y cantidad de meconio suficiente para el estudio de las drogas de abuso) y aceptaron participar en el estudio. Las mujeres embarazadas que aceptaron su inclusión en el estudio firmaron un consentimiento informado para la pareja madre-recién nacido. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité ético local (CEIC-IMAS). La población estudiada incluía principalmente a mujeres de una área urbana con un nivel socioeconómico bajo, y en un elevado porcentaje (superior al 40%) eran inmigrantes.

Las mujeres fueron entrevistadas respecto al consumo de tabaco y cualquier droga ilegal durante el embarazo. La exposición se definió como la admisión del consumo de cocaína, opiáceos, cannabis o anfetaminas a través de un cuestionario estructurado (en cualquiera de los diferentes

trimestres del embarazo) o la presencia de drogas y sus metabolitos en el meconio de las primeras 24 horas de vida, determinados mediante metodologías validadas. La ausencia de exposición se definió como una historia negativa de consumo de drogas mediante entrevista y un resultado analítico negativo. Cuando no se pudo investigar la exposición de forma objetiva, por no haberse obtenido meconio o porque su cantidad era insuficiente para el análisis de las drogas, la pareja madre-recién nacido fue excluida del estudio (230 de 1.439 muestras).

Todos los recién nacidos fueron explorados clínicamente y en las primeras 24 horas se les recogió meconio, que se almacenó en diferentes alícuotas a -20°C hasta su análisis. Se registró la somatometría neonatal y otros signos clínicos.

Determinación de drogas de abuso en muestras de meconio

Se aplicaron metodologías estandarizadas empleando cromatografía líquida de alto rendimiento y cromatografía de gases acoplada con espectrometría de masas (LC-MS y GC-MS) para la determinación simultánea de metabolitos de opiáceos y de cocaína, metabolitos de anfetaminas, metilendioxiderivados y cannabis¹³⁻¹⁵. Los analitos inicialmente estudiados para demostrar el consumo de drogas (con el correspondiente límite de cuantificación [LOQ]) fueron: 6-monoacetilmorfina (MAM) (1 ng/g), morfina (MOR) (4 ng/g), morfina-3-glucurónido (M3G) (4 ng/g), morfina-6-glucurónido (M6G) (1 ng/g) y codeína (COD) (4 ng/g) para el consumo de heroína; cocaína (COCA) (3 ng/g), benzoilecgonina (BEG) (4 ng/g) y cocaetileno (E-COCA) (4 ng/g) para el consumo de cocaína, en el último caso junto con alcohol; anfetamina (5 ng/g), metaanfetamina (5 ng/g), 3,4-metilendioxi-anfetamina (MDA) (4 ng/g), 3,4-metilendioxi-metanfetamina (MDMA) (4 ng/g), 4-hidroxi-3-metoximetanfetamina (4 ng/g) y 3,4-metilendioxi-etilanfetamina (MDEA) (4 ng/g) para el consumo de anfetaminas y metilendioxiderivados; Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) (20 ng/g), 11-hidroxi- Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC-OH) (20 ng/g) y ácido 11-nor- Δ^9 -tetrahidrocannabinol-9-carboxílico (THC-COOH) (20 ng/g) para el consumo de cannabis.

Después de analizar las primeras 830 muestras para los compuestos descritos anteriormente, se detuvo el análisis de M3G y M6G debido a la prevalencia muy baja ($<0,1\%$) de estas sustancias en las muestras de meconio.

Análisis estadístico

Se ha realizado un análisis estadístico descriptivo para estudiar los principales factores socioeconómicos, demográficos y somatométricos de las parejas madre-niño expuestas a drogas de abuso. Para una mejor comprensión del impacto del consumo de una droga, el grupo de las parejas madre-hijo con meconio negativo para todas las drogas analizadas fueron comparadas con las dieron positivo para alguna droga positiva (heroína, cocaína, cannabis o anfetaminas) y con aquellas en que se detectó que el meconio era positivo para heroína, cannabis, opiáceos o cocaína o para la combinación de varias drogas simultáneamente. Se ha utilizado la prueba estadística binomial (aproximación normal) o el test exacto de Fisher para

comparar la asociación entre variables categóricas. Se utilizó la prueba de la t de Student para comparar la media de una variable continua entre dos grupos y el análisis de la varianza (ANOVA) para tres grupos. Se ha realizado un análisis multifactorial ANOVA para ajustar los valores de las variables somatométricas mediante covariables como el número de cigarrillos fumados por la madre, la edad materna, el consumo de tabaco en el embarazo y la edad gestacional y el sexo del recién nacido. Se han utilizado los coeficientes de Pearson y de Spearman para evaluar la relación existente entre dos variables cuantitativas u ordinales. Las diferencias asociadas con valores de $p < 0,05$ han sido consideradas estadísticamente significativas. Todos los análisis estadísticos han sido realizados utilizando el paquete SPSS (versión 14.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois, Estados Unidos).

Resultados

El análisis del meconio demostró positividad para consumo de drogas de abuso durante el embarazo en el 10,9% del total de nuestra población de estudio. De estas muestras, el 4,7, el 2,6 y el 5,3% fueron positivas para heroína, cocaína y cannabis, respectivamente, con policonsumo de drogas (heroína más cocaína, heroína más cannabis, cocaína más cannabis, y las tres drogas juntas) en el 1,5% de los casos (tabla 1). COCA, MAM y el principal metabolito del THC, THC-COOH, fueron los marcadores encontrados con mayor frecuencia en las muestras positivas para heroína, cocaína y cannabis (el 84,4, el 82,5 y el 80,8%, respectivamente). La única muestra positiva para MDMA contenía sólo el principio activo, sin ninguno de sus metabolitos (datos no mostrados). La tabla 2 muestra la prevalencia del consumo de drogas ilegales durante el embarazo a través de la declaración materna y de la determinación de marcadores de ese

consumo en meconio. Del total de 57 (4,7%) casos positivos para heroína a través del análisis del meconio, el consumo materno fue declarado sólo en 4 (0,3%); para la cocaína, la admisión del consumo sucedió en menos del 50% de los casos demostrados mediante el análisis del meconio, y en el caso del cannabis, la entrevista materna coincidió en el 28,6% de los resultados analíticos positivos. Por el contrario, el análisis del meconio siempre confirmó la declaración materna de consumo de heroína, cocaína y cannabis, además de confirmar el caso declarado de consumo de éxtasis. No se obtuvo ningún resultado falsamente positivo en nuestra población de estudio (admisión del consumo de drogas con un resultado negativo en el análisis del meconio). En cualquier caso, todas las mujeres que admitieron el consumo de drogas declararon que éste era crónico.

Las características socioeconómicas y demográficas de los padres y la somatometría del recién nacido se muestran en la tabla 3 en relación con los resultados obtenidos en el

Tabla 2 Comparación del consumo de drogas ilegales durante el embarazo a través de la declaración materna y de la determinación de drogas de abuso y metabolitos en meconio

Droga de abuso	Entrevista materna, %	Análisis de meconio, %	p
Cocaína	1,2	2,6	<0,0001
Heroína	0,3	4,7	<0,001
Cannabis	1,5	5,3	<0,001
MDMA	0,1	0,1	NS
Total (alguna droga)	2,9	10,1	<0,001

NS: no significativo.

Tabla 1 Porcentaje de positividad a drogas de abuso en las muestras del «Proyecto Meconio» y presencia de los principios activos y sus metabolitos en las muestras positivas

*Porcentaje de muestras positivas para clase de droga específica**

Cocaína	2,6	Heroína	4,7	Cannabis	5,3
Sólo cocaína	1,6	Sólo heroína	3,4	Sólo cannabis	4,4
Cocaína y heroína	0,6	Heroína y cocaína	0,6	Cannabis y heroína	0,5
Cocaína y cannabis	0,2	Heroína y cannabis	0,5	Cannabis y cocaína	0,2
Cocaína, heroína y cannabis	0,2	Heroína, cocaína y cannabis	0,2	Cannabis, cocaína y heroína	0,2

Porcentaje de cada uno de los analitos en las muestras positivas

COCA	84,4	MAM	82,4	THC-COOH	80,8
BEG	71,9	MOR	36,8	THC-OH	69,2
E-COCA	18,7	COD	24,6	THC	9,6

Porcentaje de cada combinación de los diversos analitos en las muestras positivas

COCA	18,8	MAM	59,6	THC	5,8
BEG	12,5	MOR	7	THC-OH	13,5
E-COCA	3,1	COD	0	THC-COOH	23,1
COCA/BEG	50	MAM/MOR	8,8	THC, THC-OH	0
COCA/E-COCA	6,3	MAM/COD	3,5	THC, THC-COOH	1,9
BEG/E-COCA	0	MOR/COD	10,5	THC-OH, THC-COOH	53,8
COCA/BEG/E-COCA	9,4	MAM/MOR/COD	10,5	THC, THC-OH, THC-COOH	1,9

*La única muestra positiva para MDMA no se ha recogido en la tabla.

Tabla 3 Características sociodemográficas de los padres y los recién nacidos según la detección de las drogas de abuso en el análisis del meconio

	Meconio negativo para todas las drogas	Meconio positivo para alguna droga de abuso	Meconio positivo para heroína ^a	Meconio positivo para cocaína ^a	Meconio positivo para cannabis ^a	Meconio positivo para más de una droga ^a
Nacionalidad de la madre, %						
Española (50,9)	50	58,5	62,5	65,6	46,9	62,5
Europea (6,1)	6,4	4,2	3,6	9,4	4,1	8,3
Americana (22,7)	22,8	21,2	19,6	15,6	26,5	12,5
Africana (9,7)	10,1	5,9	5,4	9,4	8,2	12,5
Asiática (10,6)	10,6	10,2	8,9	0	14,3	4,2
Nacionalidad del padre, %						
Española (48,7)	48,4	51	50,9	63	43,2	52
Europea (6,7)	7,1	3,8	3,8	7,4	2,3	8
Americana (22,2)	22,5	20	20,8	14,8	22,7	16
Africana (8,4)	10,6	12,4	11,3	11,1	18,2	20
Asiática (8,9)	11,4	12,4	13,2	3,7	13,6	4
Ocupación materna (trabajo remunerado), %	80,8	75	68,2	63,6	89,5	81,8
Clase laboral materna, %						
Directivo, profesional	8,5	18,2	20	14,3	23,5	11,1
Cualificado (no manual)	15,2	6,1	6,7	14,3	0	22,2
Cualificado (manual)	25,6	18,2	13,3	14,3	17,6	11,1
Parcialmente cualificado	11,2	15,2	26,7	57,1	52,9	11,1
No cualificado	39,5	42,4	33,3	0	5,9	44,4
Ocupación paterna (trabajo remunerado), %	90,7	89	87,5	83,3	90,3	85
Clase laboral paterna, %						
Directivo, profesional	6,3	6,2	5,7	6,7	10,7	11,8
Cualificado (no manual)	4,8	6,2	2,9	6,7	7,1	11,8
Cualificado (manual)	11,8	3,8	17,1	73,3	14,3	11,8
Parcialmente cualificado	56,2	58,5	51,4	13,3	57,1	47,1
No cualificado	20,9	15,4	22,9	0	10,7	17,6
Consumo de tabaco durante el embarazo, %	17,4	42,1 ^b	44,2 ^b	70,4 ^b	25,5	48 ^c
Edad materna (años), media ± DE						
	29,4 ± 6,2	28,8 ± 5,6	29,6 ± 5,1	27,7 ± 4,9 ^d	28,9 ± 6,4	29,9 ± 5,4
Embarazos previos, %						
0	54,4	49	41,8	50	51	43,5
1	29,2	27,4	30,9	23,3	28,6	30,4
>2	16,4	23,1	27,3	26,7	20,4	26,1
Recién nacidos prematuros previos, %						
0	95,8	93,2	94,5	86,7	95,9	95,7
1	4,1	5,1	5,5	10	2	4,3
>2	0,1	1,7	0	3,3	2	0
Abortos previos, %						
0	64,5	63,1	63,6	43,3 ^d	59,2	47,8
1	25,2	17,1	25,5	26,7	24,5	30,4
>2	10,4	20	10,9	30 ^d	16,3	21,7
Peso del recién nacido (g), media ± DE						
	3.247 ± 503,8	3.171,5 ± 506,6	3.134,7 ± 463,9	2.891,7 ± 408,4 ^b	3.307,2 ± 531,2	2.984,6 ± 492,1 ^d
Talla del recién nacido (cm), media ± DE						
	49,2 ± 2,4	48,7 ± 2,14 ^d	48,6 ± 2,1	47,7 ± 2,1 ^b	49,1 ± 2	47,9 ± 2,1 ^c
PC del recién nacido (cm), media ± DE						
	34,2 ± 1,5	34,1 ± 1,5	33,9 ± 1,4	33,9 ± 1,7	34,4 ± 1,5	34,1 ± 1,7
Peso al nacer < 2.500 g, %						
	7,3	7,5	7	12,5	6	12
IP, media ± DE						
	2,71 ± 0,28	2,73 ± 0,25	2,72 ± 0,26	2,66 ± 0,2	2,78 ± 0,26	2,7 ± 0,21
BBR, media ± DE						
	10,19 ± 1,29	10,35 ± 1,22	10,31 ± 1,17	11,07 ± 1,16 ^b	10,12 ± 1,14	10,96 ± 1,06 ^c
Sexo femenino, %						
	49,3	49,2	50,9	43,8	56	48

BBR: *brain-to-body ratio* = $100 \times [0,037 \times \text{perímetro craneal (en cm)}^{2,57}] / \text{peso al nacer (en g)}$; DE: desviación estándar; IP: índice ponderal = peso (en g)/talla (en cm)³ × 100; PC: perímetro craneal.

^aEntre el total de muestras analizadas.

^bp < 0,001 en relación con el meconio negativo para cualquier droga.

^cp < 0,01 en relación con el meconio negativo para cualquier droga.

^dp < 0,05 en relación con el meconio negativo para cualquier droga. Los porcentajes se refieren a las columnas dentro de cada casilla, en cada una de las cuales suman el 100%.

Tabla 4 Asociación entre exposición fetal a drogas de abuso (a través del análisis del meconio) y medidas somatométricas ajustadas por características de la madre y del niño

	Meconio negativo para todas las drogas	Meconio positivo para alguna droga de abuso	Meconio positivo para heroína	Meconio positivo para cocaína	Meconio positivo para cannabis	Meconio positivo para más de una droga
Peso del RN	3.232,3±21,9	3.182,6±43,1	3.151,5±54,1	2.917,1±69,2*	3.304,6±101	2.988,1±83,1*
Talla del RN	49±0,1	48,8±0,2	48,8±0,3	48,1±0,4	48,9±0,4	47,9±0,4*
PC del RN	34,2±0,1	34,2±0,1	34,1±0,2	34,1±0,3	34,2±0,3	34,2±0,2
IP	2,7±0,02	2,7±0,03	2,7±0,04	2,6±0,04*	2,8±0,06	2,7±0,05
BBR	10,2±0,06	10,4±0,12	10,3±0,17	11,16±0,28*	9,98±0,26	10,98±0,24*

BBR: *brain-to-body ratio* = $100 \times [0,037 \times \text{perímetro craneal (en cm)}^{2,57}] / \text{peso al nacer (en g)}$; IP: índice ponderal = $\text{peso (en g)} / \text{talla (en cm)}^3 \times 100$; PC: perímetro craneal; RN: recién nacido.

* $p < 0,05$ en relación con el meconio negativo para cualquier droga.

Los datos expresan media ± error estándar. Modelo multivariable ajustado por edad materna, fuma en embarazo (sí/no), número de cigarrillos durante embarazo, edad gestacional y sexo del niño.

análisis del meconio. La etnia de los padres no se asoció con el consumo de drogas, ni tampoco la clase laboral, aunque se observó mayor tendencia al consumo de drogas en las madres de la categoría «directivo, profesional». El consumo de heroína y cocaína y más de una droga durante el embarazo se asoció con un porcentaje mayor de consumo activo de tabaco. Las madres consumidoras de cocaína mostraron cifras más elevadas de abortos previos ($p < 0,05$), probablemente por problemas de conducta y falta de planificación familiar. El estado de exposición se asoció con talla y peso al nacer significativamente más bajos junto con una razón cerebro-cuerpo (BBR) significativamente mayor en los recién nacidos expuestos sólo a cocaína o a más de una droga de forma simultánea ($p < 0,01$, $p < 0,05$ y $p < 0,001$, respectivamente). Con el fin de excluir que parámetros diferentes del consumo de drogas —como la edad materna, el consumo de tabaco durante el embarazo, la edad gestacional y el sexo del recién nacido— pudieran afectar directamente a la somatometría neonatal, se calculó un modelo multivariable ajustando por los parámetros citados.

El objetivo de este análisis multifactorial de la varianza ANOVA es verificar que el efecto de las drogas en las variables somatométricas se debe exclusivamente a las drogas y no a otras variables interrelacionadas (tabla 4).

Discusión

Los resultados que se presentan muestran la exposición prenatal a drogas de abuso en una población de bajo nivel socioeconómico en Barcelona a través del análisis del meconio. Esta herramienta analítica permite una identificación más exacta de los recién nacidos que estuvieron expuestos en el útero a drogas de abuso que la que se obtiene con la entrevista materna. Nuestros hallazgos están de acuerdo con la infradeclaración bien conocida del consumo de tabaco en una población del mismo entorno y la declaración incompleta del consumo de drogas por las mujeres embarazadas, como se ha documentado en varios estudios^{8,16–18}.

Respecto al conjunto de analitos investigados como marcadores del consumo de drogas durante el embarazo, COCA, MAM y THC-COOH aparecen como los mejores indicadores diagnósticos del consumo de cocaína, heroína y cannabis, respectivamente, en las muestras de meconio. Este hecho ilustra la acumulación de principio activo y/o metabolitos primarios de la droga en esta matriz junto con la escasa presencia de metabolitos de fase II o secundario¹⁹, lo que concuerda con estudios previos en modelos animales y humanos que demuestran que las drogas intactas se pueden acumular en el líquido amniótico, con la posibilidad de reciclado a la circulación y persistencia en el feto^{8,20}, y que los procesos metabólicos y de eliminación en el feto en desarrollo son bastante diferentes de los descritos en adultos²¹.

Con respecto a la cocaína, hemos encontrado que el principio activo es el mejor marcador del consumo crónico materno durante el embarazo, en contraste con algunos autores que han afirmado que la m-hidroxibenzoilecgonina es el único metabolito que se encuentra en el 20% de las muestras de meconio negativas para cocaína y otros metabolitos²². Sin embargo, cuando hemos investigado la presencia de los metabolitos menores de la cocaína, m- y p-hidroxibenzoilecgonina, en nuestras muestras de meconio²³, de acuerdo con otros autores²⁴, hemos encontrado que estos compuestos están presentes en el meconio cuando también hay cocaína o benzoilecgonina en la misma muestra.

Con respecto a la heroína, el porcentaje extremadamente elevado de muestras de meconio positivas para MAM confirma el consumo de heroína y excluye, en la práctica totalidad de los casos, el consumo de antitusígenos que se dispensan sin receta, analgésicos o preparados antidiarreicos que contienen derivados opiáceos.

La baja prevalencia de consumo de derivados anfetamínicos durante el embarazo en nuestro estudio requiere algunos comentarios. En el caso de AP y MA, se puede explicar por la evidencia de que estos dos compuestos raramente son objeto de abuso en el área del Mediterráneo²⁵, mientras que en el caso de MDMA, la hipótesis es que el embarazo es infrecuente en estos consumidores porque esta droga se emplea de forma recreativa y que su consumo

probablemente se interrumpa en muchos casos cuando se conoce el embarazo²⁶.

El análisis sociodemográfico de los resultados obtenidos muestra que el abuso de drogas ilegales durante el embarazo y la consiguiente exposición fetal no son un problema étnico o racial en nuestra población de estudio en Barcelona, ni tampoco se asocia significativamente con la clase laboral. Por el contrario, se podría sostener que la elevada prevalencia de consumo de drogas durante el embarazo que se encuentra en este estudio se debe a las características de nuestra población de estudio, formada principalmente por la clase socioeconómica baja. Sin embargo, incluso con la presencia de muy pocas madres de la clase laboral más alta, no se puede descuidar la mayor tendencia hacia el consumo de drogas observada en ellas.

El consumo de drogas de abuso en la gestación se asocia fuertemente con el consumo de cigarrillos como era previsible, y esto es especialmente cierto en el caso del consumo de cocaína y el policonsumo de drogas. Esta observación puede llevar a la conclusión de que es el tabaco y no la cocaína lo que influye en la somatometría neonatal. Sin embargo, el ajuste por el consumo de tabaco durante el embarazo no confirma esta suposición.

No se puede decir nada respecto a la asociación entre el consumo de drogas ilegales y el consumo de alcohol durante el embarazo. Menos del 5% de las madres estudiadas han declarado el consumo de etanol durante el embarazo. Sin embargo, al igual que en el caso del consumo de tabaco y drogas ilegales, establecemos la hipótesis de que las madres estudiadas lo subestiman y/o tienen una percepción equivocada del consumo de alcohol. Por este motivo, está en marcha un estudio específico que examina los ésteres etílicos de ácidos grasos en meconio como marcadores del consumo de alcohol durante el embarazo para verificar lo que se declara.

En conclusión, los hallazgos del «Proyecto Meconio» confirman la idoneidad del análisis del meconio para una identificación exacta del consumo de drogas durante el embarazo y la consiguiente exposición prenatal a las drogas. Aunque algunos autores han prevenido contra el empleo del análisis de drogas ilegales en el meconio para estimar el grado de exposición durante el embarazo con fines de salud pública⁸, y nosotros estamos de acuerdo en que el esfuerzo y el gasto necesario para la recogida y el análisis del meconio es elevado, al mismo tiempo reconocemos el mérito de este estudio como pionero para demostrar el consumo oculto de drogas ilegales durante el embarazo, con las consiguientes repercusiones en el correcto neurodesarrollo de los fetos expuestos en nuestra población de clase socioeconómica baja. Este estudio se puede considerar como un aviso sobre el problema que supone la prevención en una población con mayor posibilidad de riesgo para la salud a causa de hábitos de riesgo. La mejora de la detección de estos recién nacidos de riesgo proporciona la base para un tratamiento apropiado y un seguimiento médico y social adecuado.

Bibliografía

- Koren G, Chan D, Klein J, Karaskov T. Estimation of fetal exposure to drugs of abuse, environmental tobacco smoke, and ethanol. *Ther Drug Monit.* 2002;24:23–5.
- Moriya F, Chan K, Noguchi TT, Wu PYK. Testing for drugs of abuse in meconium of newborn infants. *J Anal Toxicol.* 1994;18:41–5.
- Huestis MA, Choo RE. Drug abuse's smallest victims: in utero drug exposure. *Forensic Sci Int.* 2002;128:28–30.
- Ostrea EM, Parks P, Brady M. Rapid isolation and detection of drugs in meconium of infants of drug-dependent mothers. *Clin Chem.* 1988;34:2372–3.
- Lewis D, Moore C, Leikin JB, Kechavarz L. Multiple birth concordance of street drug assays of meconium analysis. *Vet Hum Toxicol.* 1995;37:318–9.
- Pichini S, Altieri I, Zuccaro P, Pacifici R. Meconium as a matrix. *Clin Pharmacokinet.* 1996;31:81.
- Bar-Oz B, Klein J, Karaskov T, Koren G. Comparison of meconium and neonatal hair analysis for detection of gestational exposure to drugs of abuse. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* Ed 2003;88:F98–F100.
- Lester BM, ElSohly M, 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;107:309–17.
- <http://ar2006.emcdda.europa.eu/es/home-es.html> [citado Jul 2008].
- Farkas AG, Colbert DL, Erskine KL. Anonymous testing for drug abuse in an antenatal population. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102:563–5.
- Sherwood RA, Keating J, Kavvadia V, Greenough A, Peters TJ. Substance misuse in early pregnancy and relationship to fetal outcome. *Eur J Pediatr.* 1999;158:488–92.
- <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/publica/pdf/oed-2004.pdf> [citado Jul 2008].
- Pichini S, Pacifici R, Pellegrini M, Marchei E, Pérez E, Puig C, et al. Development and validation of a liquid chromatography-mass spectrometry assay for the determination of opiates and cocaine in meconium. *J Chromatogr B.* 2003;794:281–92.
- Pichini S, Pacifici R, Pellegrini M, Marchei E, Lozano J, Murillo J, et al. Development and validation of a high performance liquid chromatography-mass spectrometry assay for determination of amphetamine, methamphetamine and methylenedioxyderivatives in meconium. *Anal Chem.* 2004;76:2124–32.
- Marchei E, Pellegrini M, Pacifici R, Palmi I, Lozano J, García-Algar O, et al. Quantification of Delta 9-tetrahydrocannabinol and its Major Metabolites in Meconium by Gas Chromatographic-mass Spectrometric Assay: Assay Validation and Preliminary Results of the “Meconium Project”. *Ther Drug Monit.* 2006;28:700–6.
- Pichini S, Basagaña X, Pacifici R, García O, Puig C, Vall O, et al. Cord serum cotinine as a biomarker of foetal exposure to cigarette smoke at the end of pregnancy. *Environ Health Perspect.* 2000;108:1079–83.
- Ostrea EM, Brady M, Gause S, Raymundo AL, Stevens M. Drug screening of newborns by meconium analysis: a largescale, prospective, epidemiologic study. *Pediatrics.* 1992;89:107–13.
- Lozano J, García-Algar O, Marchei E, Vall O, Monleon T, Giovannandrea RD, et al. Prevalence of gestational exposure to cannabis in a Mediterranean city by meconium analysis. *Acta Paediatr.* 2007;96:1734–7.
- Pichini S, Puig C, Zuccaro P, Marchei E, Pellegrini M, Murillo J, et al. Assessment of exposure to opiates and cocaine during pregnancy in a Mediterranean city: preliminary results of the “Meconium Project”. *Forensic Sci Int.* 2005;153:59–65.
- Rural DW, Wright MR, Axelson JE. Drug disposition and effects in the fetos. *J Dev Physiol.* 1991;15:33–44.
- Corley RA, Mast TJ, Carney EW, Rogers JM, Daston GP. Evaluation of physiologically based models of pregnancy and

- lactation for their application in children's health risk assessments. *Crit Rev Toxicol.* 2003;33:137–211.
22. ElSohly MA, Kopycki W, Feng S, Murphy TP. Identification and analysis of the major metabolites of cocaine in meconium. *J Anal Toxicol.* 1999;23:446–51.
 23. Pichini S, Marchei E, Pacifici R, Pellegrini M, Lozano J, García-Algar O. Application of a validated high-performance liquid chromatography-mass spectrometry assay to the analysis of m- and p-hydroxybenzoylecgonine in meconium. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2005;820:151–6.
 24. 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;20:453–62.
 25. Global Illicit Drug Trends 2000. United Nations Office for Drug Control and Crime Prevention. New York: United Nations Publication; 2000. p. 10–6.
 26. Ho E, Karimi-Tabesh L, Koren G. Characteristics of pregnant women who use ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine). *Neurotoxicol Teratol.* 2001;23:561–7.