



ORIGINAL

Características clínicas y factores de riesgo asociados a la exposición prenatal a drogas de abuso



Antonia Roca^a, Pilar Jarque^a, Isabel Gomila^{b,c}, Emilia Marchei^d,
Roberta Tittarelli^e, Miguel Ángel Elorza^{f,c}, Pilar Sanchís^{g,c} y Bernardino Barceló^{f,c,*}

^a Unidad de Neonatología, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

^b Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España

^c Instituto de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares (IdISBa), Palma de Mallorca, España

^d Centro Nacional de Adicciones y Dopaje, Instituto Superior de Salud, Roma, Italia

^e Unidad de Toxicología Forense, Departamento de Ciencias Anatómicas, Histológicas, Forenses y Ortopédicas, Universidad de Sapienza, Roma, Italia

^f Servicio de Análisis Clínicos, Unidad de Toxicología Clínica, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

^g Departamento de Química, Universidad de las Islas Baleares, Palma de Mallorca, España

Recibido el 23 de junio de 2020; aceptado el 3 de agosto de 2020

Disponible en Internet el 8 de octubre de 2020

PALABRAS CLAVE

Exposición prenatal;
Unidad de Cuidados
Intensivos
Neonatales;
Biomarcadores;
Meconio

Resumen

Introducción: La identificación temprana de los neonatos expuestos a drogas de abuso permite realizar un manejo clínico más preciso.

Objetivos: Describir las características clínicas e identificar factores de riesgo asociados a la detección precoz de neonatos expuestos a drogas de abuso en una Unidad de Cuidados Intensivos e Intermedios Neonatales.

Métodos: Estudio observacional prospectivo de neonatos con y sin sospecha clínica de exposición prenatal a drogas de abuso. Se analizó meconio empleando técnicas cromatográficas estandarizadas. Se realizaron análisis estadísticos univariante y multivariante.

Resultados: Se incluyeron 372 neonatos. En 49 (13,2%) casos se detectó exposición a alguna droga de abuso; en 41 (83,7%) a una, y en ocho (16,3%) a más de una. La somatometría al nacimiento objetivó: a) menor percentil de longitud en expuestos a alguna droga, a más de una y a cannabis; b) menor percentil de peso en expuestos a cannabis, y de éstos en comparación con los expuestos a alcohol. En mayores de 34 semanas de gestación (SG): a) menor percentil de longitud en expuestos a alguna droga; b) menor percentil de longitud y peso en expuestos a más de una. Los factores de riesgo independientes clínicamente útiles para detectar casos de exposición prenatal a drogas de abuso fueron (*odds ratio* [IC 95%]): motivo de ingreso distinto a prematuridad (5,52 [2,55-1,93]), percentil de longitud menor a 33 (1,95 [1,05-3,60]) y (2,14 [1,04-3,40]) en mayores de 34 SG y distocia social/embarazo no controlado en mayores a 34SG (4,47 [1,03-19,29]).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: bernardino.barcelo@ssib.es (B. Barceló).

Conclusiones: Existen alteraciones somatométricas y factores de riesgo que pueden ayudar a detectar precozmente a los neonatos expuestos a drogas de abuso. Las alteraciones somatométricas identificadas pueden servir para ampliar su diagnóstico diferencial y el estudio de sus causas.

© 2021 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Prenatal exposure;
Neonatal Intensive
Care Unit;
Biomarkers;
Meconium

Clinical features and risk factors associated with prenatal exposure to drugs of abuse

Abstract

Introduction: Early identification of neonates exposed to drugs of abuse during pregnancy allows a more precise clinical management.

Objectives: To describe the clinical characteristics and to identify risk factors associated with the early detection of neonates exposed to drugs of abuse in a Neonatal Intermediate and Intensive Care Unit.

Methods: Prospective observational study of neonates with and without clinical suspicion of prenatal exposure to drugs of abuse. Meconium was analyzed using standard chromatographic techniques. Univariate and multivariate statistical analyzes were performed.

Results: 372 neonates were included. Exposure to drugs of abuse was detected in 49 (13.2%) cases: in 41 (83.7%) one drug and in 8 (16.3%) more than one. Somatometry at birth revealed: a) lower length percentile in those exposed to some drug, more than one and cannabis; b) lower weight percentile in those exposed to cannabis and of these compared to those exposed to alcohol. In neonates older than 34 pregnancy weeks (PW): a) lower length percentile in those exposed to any substance; b) lower percentile of length and weight in exposed to more than one. The most clinically relevant independent risk factors useful to detect cases of prenatal exposure to drugs of abuse were (Odds ratio (95% CI)): reason for admission other than prematurity (5.52 (2.55-1.93)), length percentile less than 33 (1.95 (1.05-3.60) and 2.14 (1.04-3.40) in older than 34 PW) and social dystocia/uncontrolled pregnancy in older than 34 PW (4.47 (1.03-19.29)).

Conclusions: There are somatometric alterations and risk factors that can help in the early detection of neonates exposed to drugs of abuse. The somatometric alterations identified can be useful to extend the differential diagnosis of these alterations and to study their causes.

© 2021 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los neonatos expuestos a drogas de abuso durante el embarazo tienen un mayor riesgo de ingreso a una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales e Intermedios Neonatales (UCIN y UCMN). Su identificación temprana permite garantizar una evaluación clínica precisa, promover una intervención temprana y mitigar los signos de abstinencia en el neonato, si estos aparecen¹. Los biomarcadores de drogas y alcohol en matrices biológicas neonatales son una herramienta útil para detectar exposición²⁻⁵. Esto es especialmente relevante si se detectan durante el curso clínico, cuando se toman decisiones terapéuticas y sociales. Además, proporciona la base para un seguimiento médico y social adecuado en edades pediátricas y adolescentes^{6,7}. A pesar de que la literatura científica respalda su uso, su implementación es aún limitada.

Las manifestaciones clínicas de la exposición prenatal a drogas de abuso varían desde abortos, muerte intrauterina, malformaciones, bajo peso, prematuridad, sufrimiento fetal, rotura prematura de membranas, asfixia e infarto

cerebral hasta patrones anormales cardíacos y respiratorios. También se asocia con el síndrome de abstinencia neonatal y trastornos físicos y neuroconductuales que se hacen evidentes en la primera infancia^{6,7}.

Además, la exposición a alcohol durante el embarazo puede desencadenar un espectro de discapacidades físicas, cognitivas y conductuales conocidas como trastornos del espectro alcohólico fetal (FASD). El síndrome alcohólico fetal (FAS) es la forma de presentación más grave⁸⁻¹⁰. Tanto el FASD como el FAS representan la causa más recurrente y fácilmente prevenible de discapacidades del desarrollo adquiridas en los neonatos.

La prevalencia estimada de la exposición prenatal a drogas de abuso es difícil de establecer, debido a los diferentes resultados obtenidos dependiendo del diseño y la metodología de los estudios⁶. Estudios con biomarcadores realizados en España e Italia han documentado que la exposición a drogas se sitúa entre el 7,9-15,9%, y a alcohol entre 1,7-45%^{4,11-14}.

Los objetivos de este estudio fueron describir las características clínicas e identificar factores de riesgo asociados

a la detección precoz de neonatos expuestos a drogas de abuso en una Unidad de Cuidados Intensivos e Intermedios Neonatales.

Material y métodos

Diseño

Estudio observacional prospectivo realizado en una UCIN y UCMN catalogada como centro de referencia IIIB entre marzo de 2018 y diciembre de 2019.

Criterios de inclusión

- Casos de sospecha clínica de exposición prenatal a drogas de abuso por presentar factores sociosanitarios y epidemiológicos de riesgo (madres con antecedentes o sospecha de consumo activo de drogas de abuso, embarazo no controlado o con control insuficiente, y/o adolescentes).
- Casos de sospecha por la clínica (hipertonía, irritabilidad, llanto exagerado, temblores, reflejos tendinosos o crecimiento intrauterino restringido [CIR] injustificado) y por el entorno.
- Casos sin criterios de sospecha clínica ni por su entorno de exposición prenatal a drogas de abuso, y cuyas madres aceptaron participar en el estudio mediante un consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Neonatos que presentaron síndrome de aspiración meconial, perforación intestinal intraútero, retraso de evacuación de meconio, deposiciones melénicas, asfisia grave o éxitus.
- Neonatos sin sospecha de exposición prenatal a drogas de abuso que ingresaron en días no laborables o en períodos vacacionales o a los que no se les pudo recoger meconio.

Métodos analíticos

Se registraron las características clínicas de los neonatos al nacimiento y al alta, y la información de los diagnósticos, manejo y evolución durante su ingreso.

El consumo de drogas de abuso se determinó mediante el análisis de meconio recogido dentro de las primeras 24 h de vida. La detección de drogas se realizó inmediatamente y se almacenó una alícuota a -20°C para la detección posterior de etanol. En el grupo de pacientes con sospecha se realizó el análisis de drogas de abuso en orina y en cabello neonatal cuando no había muestra de meconio disponible.

El meconio se analizó mediante la estrategia de cribado más confirmación. El inmunoanálisis DRI® (Abbott Laboratories Inc., IL, EE. UU.) se utilizó para el cribado de cannabinoides, cocaína, opiáceos, metadona, anfetaminas y éxtasis^{15,16}. Las muestras positivas se confirmaron por cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS)^{15,17,18}. El análisis de drogas de abuso en orina se realizó siguiendo la misma estrategia¹⁹⁻²¹. El análisis de drogas de abuso en pelo se realizó directamente por GC-MS^{19,22,23}.

El etilglucurónido (ETG) se utilizó como biomarcador de la exposición prenatal a alcohol. Se analizó en muestras de meconio mediante cromatografía líquida de ultra-alta resolución acoplada a espectrometría de masas en tándem (UPLC-MS/MS), con límites de detección y cuantificación de 0,5 ng/g y 5 ng/g, respectivamente²⁴. El punto de corte para considerar ETG positivo fue de 30 ng/g de meconio²⁵. En muestras de pelo el análisis de ETG se realizó utilizando un método previamente validado con un límite de cuantificación de 3 pg/mg y un punto de corte de > 7 pg/mg²⁶.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos de cada neonato y los resultados toxicológicos se registraron en una hoja de cálculo Excel 10 de Microsoft Office®. Las características clínicas, de manejo y evolución de neonatos con resultados toxicológicos negativos se compararon con: a) el grupo toxicológico positivo para alguna droga de abuso, b) con los grupos positivos para un único tóxico y c) con el grupo positivo para más de una droga. Además, se compararon entre sí los perfiles asociados a la exposición neonatal a cannabis, alcohol o cocaína. Esta misma comparación se realizó con el grupo de neonatos con edad gestacional superior a 34 semanas.

Los valores se expresaron como media (\pm), desviación estándar, mediana (rango intercuartílico) o frecuencia (porcentaje). Las comparaciones se realizaron mediante análisis ANOVA unidireccional y la prueba t de muestras independientes o la prueba U de Kruskal-Wallis y Mann-Whitney para variables continuas, y χ^2 o Fisher prueba exacta para variables categóricas. Un valor p de dos colas $< 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

La regresión logística binaria (RLB) univariante y multivariante se utilizó para identificar los factores de riesgo independientes de los neonatos asociados a tener una toxicología positiva utilizando como referencia aquellos con toxicología negativa (*odds ratio* = 1). Inicialmente se introdujeron en el modelo las características del neonato al nacimiento y los motivos de ingreso en UCIN con una $p < 0,1$ (tablas 1-4), excepto el motivo de ingreso «consumo de tóxicos». El modelo multivariante se construyó incluyendo de forma manual, paso a paso, hasta obtener el modelo final. Los valores de corte óptimos de las variables cuantitativas asociadas a toxicología positiva fueron determinados por curvas ROC y el índice máximo de Youden (J), definido como: sensibilidad + especificidad -1. A partir del modelo final por RLB de las variables independientes asociadas a toxicología positiva, se calculó la probabilidad para cada paciente y, a partir de estos valores de probabilidades, se determinó el área bajo la curva (ABC) de la curva ROC para evaluar el modelo final.

Los análisis estadísticos se realizaron con SPSS 23.0® (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.).

Resultados

Participantes

Se incluyeron 372 (41,6%) de los 895 neonatos ingresados en la UCIN y UCMN durante el periodo de estudio. En función de la edad gestacional al ingreso, se incluyeron: 225 (60,5%)

mayores de 34 semanas de gestación (SG), 136 (36,4%) entre 28-34 SG y 11 (3,0%) menores de 28 SG. En 49 (13,2%) casos se detectó exposición a drogas de abuso, de los cuales 39 (79,6%) fueron mayores de 34 SG. Por este motivo también se realizó el análisis estadístico en este subgrupo de neonatos.

En 41 (83,7%) casos se detectó una sola droga: 24 (58,5%) cannabis, 11 (26,8%) ETG y en seis (14,6%) cocaína. En ocho (16,3%) casos se detectó más de una droga.

De los 64 (17,2%) casos con sospecha clínica, 36 (56,6%) fueron positivos, mientras que de los 308 (82,8%) casos sin sospecha clínica, 13 (4,2%) fueron positivos. En los casos con sospecha de exposición se obtuvo muestra de orina en 55 (85,9%). En 22 (40%) de estas muestras se detectaron drogas. Se recogió muestra de pelo en 12 casos con sospecha, de los cuales 11 (91,7%) fueron positivos a tóxicos.

Características clínicas (tablas 1 y 2)

El estado de exposición se asoció a una mayor puntuación del test de Apgar al minuto y a los cinco minutos en los neonatos expuestos a alguna droga de abuso y a cannabis, en comparación con los no expuestos. Estos resultados se dieron también en el grupo de más de 34 SG (tablas 1 y 2).

El percentil de longitud al nacimiento de los neonatos expuestos a alguna droga (29,0 [9,0-52,5]), a más de una (10,0 [3,0-43,8]) y a cannabis, en concreto (25,0 [8,0-49,5]), fue menor respecto a los no expuestos (44,0 [21,0-72,0], $p < 0,05$). El percentil de longitud fue también inferior en los expuestos a cannabis con respecto a los expuestos a cocaína (25,0 [8,0-49,5] vs. 63,0 [33,3-85,3], $p < 0,05$). El percentil de peso de los expuestos a cannabis (18,5 [8,5-52,3]) fue menor que el de los no expuestos (38,0 [15,0-63,0], $p < 0,05$) y los expuestos a alcohol (42,0 [17,0-83,0], $p < 0,05$).

En los neonatos mayores a 34 SG, el percentil de longitud de los expuestos a alguna droga de abuso (17,0 [8,0-46,0]) y a más de una (3,0 [3,0-37,0]) fue inferior al de los no expuestos (40,0 [15,0-63,5], $p < 0,05$). El percentil de peso de los expuestos a más de una droga (15,0 [1,0-30,0]) también fue inferior al de los no expuestos (30,0 [10,0-57,0], $p < 0,05$).

Al alta, el perímetro craneal de los neonatos expuestos a alguna droga de abuso (22,0 [10,0-45,0]) y a más de una (3,0 [1,0-50,0]) fue menor que el de los no expuestos (40,0 [19,0-62,0]), $p < 0,05$). Estas diferencias también se observaron en el grupo de mayores a 34 SG.

La edad gestacional de los neonatos expuestos a alguna droga de abuso ($37,0 \pm 3,4$ semanas), a más de una ($37,3 \pm 4,2$ semanas), a cannabis ($36,9 \pm 3,4$ semanas) y a cocaína ($38,3 \pm 2,4$) fue superior a la de los no expuestos ($34,8 \pm 3,7$ semanas, $p < 0,05$). En los mayores a 34 SG, la edad gestacional fue mayor en el grupo de expuestos a cualquier droga de abuso ($38,5 \pm 1,7$ semanas) y a cannabis ($38,7 \pm 1,5$ semanas), respecto a los no expuestos ($37,3 \pm 2,2$ semanas, $p < 0,005$).

No se encontraron diferencias en el resto de las variables estudiadas.

Diagnóstico y manejo clínico

La prematuridad fue más frecuente como motivo de ingreso en los neonatos no expuestos que en los expuestos (59,4% vs. 18,4%, $p < 0,05$) (tablas 3 y 4).

Los motivos de ingreso más frecuentes en neonatos expuestos fue el consumo materno de drogas de abuso (36,7%), específicamente cannabis (50%), cocaína (66,7%) y más de una droga (25,0%), siendo los porcentajes superiores a los no expuestos (0,6%, $p < 0,05$). Estas diferencias también se observan en mayores de 34 SG.

Los ingresos por distocia social, embarazo no controlado o adopción fueron más frecuentes en casos de consumo de más de una droga de abuso (25%) que en negativos (1,5%, $p < 0,05$).

La sospecha clínica de consumo fue más frecuente en casos positivos a alguna droga de abuso (73,5%), cannabis (83,3%), cocaína (100%) o más de una (87,5%), que en casos negativos (17,2%, $p < 0,05$). Estos resultados también se observaron en mayores de 34 SG.

En relación con los diagnósticos, el síndrome de abstinencia se dio en casos positivos con mayor frecuencia que en negativos (6,1% vs. 0,3%, $p < 0,05$). Fue más frecuente en los casos positivos a más de una droga que en negativos, tanto en neonatos de cualquier edad gestacional (25,0% vs. 0,3%, $p < 0,05$), como en mayores de 34 SG (28,6% vs. 0,5%, $p < 0,05$). El síndrome de abstinencia en el caso con resultado negativo se detectó en el hijo de una madre en tratamiento con metadona.

Con respecto al manejo clínico, el estado de exposición se asoció a una menor necesidad de surfactante (10,8% vs. 0%, $p < 0,05$) y de ventilación mecánica no invasiva (VMNI) (40,2% vs. 18,4%, $p < 0,05$) con respecto a los neonatos no expuestos ingresados en la UCIN y UCMN. En mayores de 34 SG, se observó una menor necesidad de VMNI (21% vs. 2,6%, $p < 0,05$) y de sonda nasogástrica (SNG) (33,9% vs. 10,3%, $p < 0,05$) de los expuestos respecto a los no expuestos, siendo el uso de SNG menos frecuente en expuestos a cannabis. La nutrición parenteral (NP) fue menos frecuente en expuestos a cualquier droga (16,3%) y a cannabis (16,7%) respecto a los no expuestos (37,2%, $p < 0,05$).

La lactancia materna (LM) fue menor (32,7% vs. 88,2%, $p < 0,05$) y la artificial (LA) mayor (95,9% vs. 71,5%, $p < 0,05$) en los neonatos expuestos, excepto en el caso de consumo de alcohol (LM: 81,8%; LA: 90,9%), cuya detección no se realizó durante el proceso asistencial. Estas diferencias también se observaron en mayores a 34 SG.

Finalmente, señalar que el consumo de alguna droga de abuso (8,0 [6,0-15,5]), cannabis (8,5 [5,0-18,5]), y cocaína (7,0 [6,5-8,0]), se asoció a una menor duración del ingreso respecto a neonatos no expuestos (9,5 [8,0-23,3], $p < 0,05$). Estas diferencias no se observaron en mayores a 34 SG.

Destacamos que, aunque sin alcanzar significación estadística (0,05 < $p < 0,1$), las malformaciones genitourinarias se asociaron a neonatos expuestos a más de una droga respecto a los no expuestos (25% vs. 5,9%, $p = 0,085$), incluidos los mayores de 34 SG (28,6 vs. 7,0%, $p = 0,094$).

No se encontraron diferencias en el resto de las variables estudiadas.

Factores de riesgo independientes asociados a presentar un análisis toxicológico positivo

El modelo final indicó que, de todos los neonatos ingresados, los factores de riesgo independientes asociados a presentar un análisis toxicológico positivo fueron (*odds ratio* [IC 95%]): motivo de ingreso distinto a prematuridad (5,52 [2,55-

Tabla 1 Características de los recién nacidos según la detección de drogas de abuso

Variable (media \pm DE; n (%); mediana [rango intercuartílico])	Todos los casos (n = 372)	Toxicología negativa (n = 323)	Toxicología positiva (n = 49)	Cannabis (n = 24)	ETG (n = 11)	Cocaína (n = 6)	Más de un tóxico (n = 8)
<i>Características al nacimiento</i>							
Género, femenino	166 (44,6)	144 (44,6)	22 (44,9)	10 (41,7)	6 (54,5)	2 (33,3)	4 (50,0)
Apgar 1 minuto	7,2 \pm 2,1	7,1 \pm 2,1	7,9 \pm 1,8*	8,4 \pm 0,9*	8,0 \pm 1,6	7,0 \pm 3,5	7,3 \pm 2,3
Apgar 5 minutos	8,4 \pm 1,7	8,3 \pm 1,7	9,1 \pm 1,3*	9,5 \pm 0,6*	8,5 \pm 1,8	9,4 \pm 0,6	8,5 \pm 2,0
pH cordón umbilical	7,28 \pm 0,10	7,28 \pm 0,10	7,27 \pm 0,07	7,28 \pm 0,06	7,26 \pm 0,08	7,26 \pm 0,10	7,28 \pm 0,06
Peso (g)	2.266,0 \pm 784,5	2.223,7 \pm 789,0	2.544,6 \pm 699,8*	2.454,2 \pm 734,1	2.633,6 \pm 656,8	2.931,7 \pm 677,1*	2.403,1 \pm 371,7
Longitud (cm)	44,7 \pm 4,8	44,5 \pm 4,9	46,2 \pm 3,8*	46,0 \pm 4,2	45,9 \pm 2,7 ^b	49,3 \pm 2,8*	44,9 \pm 3,9
PC (cm)	33,3 \pm 3,1	31,1 \pm 3,0	32,6 \pm 3,5*	32,0 \pm 2,7	32,5 \pm 2,0	33,2 \pm 1,6	33,9 \pm 7,1
Percentil peso	36,5 [15,0-63,0]	38,0 [15,0-63,0]	26,0 [10,0-60,5]	18,5 [8,5-52,3]*, ^a	42,0 [17,0-83,0]	45,0 [12,8-79,8]	20,5 [1,5-32,3]
Percentil longitud	42,0 [17,0-67,0]	44,0 [21,0-72,0]	29,0 [9,0-52,5]*	25,0 [8,0-49,5]*	30,0 [12,0-43,0]	63,0 [33,3-85,3] ^c	10,0 [3,0-43,8]*
Percentil PC	45,0 [17,0-70,0]	45,0 [19,0-70,0]	27,0 [10,5-63,5]	25,0 [10,3-51,5]	37,0 [26,0-73,0]	29,5 [18,8-74,3]	29,0 [4,5-64,8]
EG (semanas)	35,1 \pm 3,7	34,8 \pm 3,7	37,0 \pm 3,4*	36,9 \pm 3,4*	36,5 \pm 3,3	38,3 \pm 2,4*	37,3 \pm 4,2*
<i>Grado de prematuridad (semanas)</i>							
< 28	11 (3,0)	10 (3,1)	1 (2,0)	1 (4,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
28-34	136 (36,6)	127 (39,3)	9 (18,4)*	5 (20,8)	2 (18,2)	1 (16,7)	1 (12,5)
> 34	225 (60,5)	186 (57,6)	39 (79,6)*	18 (75,0)	9 (81,8)	5 (83,3)	7 (87,5)
<i>Características al alta</i>							
Percentil peso	17,0 [6,0-40,0]	17,5 [6,0-40,0]	12,0 [4,0-31,5]	13,5 [4,0-30,0]	10,0 [8,0-58,0]	48,0 [6,0-78,3]	10,5 [1,5-22,3]
Percentil longitud	29,0 [10,0-55,0]	29,0 [10,0-56,3]	23,0 [10,0-53,0]	18,5 [11,5-51,5]	23,0 [10,0-55,0]	52,0 [39,3-70,3]	15,0 [1,5-34,8]
Percentil PC	38,0 [19,0-60,0]	39,0 [20,0-62,3]	30,0 [10,0-50,0]*	26,0 [10,0-55,5]	38,0 [17,0-50,0]	28,5 [10,5-53,5]	18,0 [1,5-46,3]*

DE: desviación estándar; ETG: etilglucurónido; EG: edad gestacional; PC: perímetro craneal.

* p < 0,05 entre grupos con toxicología negativa y positiva.

^a p < 0,05 entre cannabis y ETG.^b p < 0,05 entre ETG y cocaína.^c p < 0,05 entre cannabis y cocaína.

Tabla 2 Características de los recién nacidos de edad gestacional superior a 34 semanas según la detección de drogas de abuso

Variable (media \pm DE; n (%); mediana [rango intercuartílico])	Todos los casos (n = 225)	Toxicología negativa (n = 186)	Toxicología positiva (n = 39)	Cannabis (n = 18)	ETG (n = 9)	Cocaína (n = 5)	Más de un tóxico (n = 7)
<i>Características al nacimiento</i>							
Género, femenino	110 (48,9)	93 (50,0)	17 (43,6)	8 (44,4)	5 (55,6)	1 (20,0)	3 (42,9)
Apgar 1 minuto	7,4 \pm 2,1	7,3 \pm 2,1	8,1 \pm 1,8*	8,5 \pm 0,9*	8,4 \pm 1,0	6,8 \pm 4,0	7,4 \pm 2,4
Apgar 5 minutos	8,7 \pm 1,7	8,6 \pm 1,8	9,2 \pm 1,3*	9,6 \pm 0,5*	8,9 \pm 1,5	9,5 \pm 0,6	8,6 \pm 2,2
pH de cordón umbilical	7,27 \pm 0,10	7,26 \pm 0,10	7,27 \pm 0,1	7,27 \pm 0,07	7,27 \pm 0,1	7,26 \pm 0,12	7,28 \pm 0,1
Peso (g)	2.696 \pm 650	2.683 \pm 661	2.757 \pm 597	2.723 \pm 617	2.809 \pm 590	3.057 \pm 675	2.564 \pm 535
Longitud (cm)	47,2 \pm 3,7	47,2 \pm 3,8	47,4 \pm 2,9	47,6 \pm 3,0	46,7 \pm 2,2	50,1 \pm 2,4 ^b	45,9 \pm 2,8
PC (cm)	33,0 \pm 2,3	32,9 \pm 2,0	33,5 \pm 3,2	33,2 \pm 1,6	33,1 \pm 1,6	33,4 \pm 1,7	35,1 \pm 6,9
Percentil peso	29,0 [10,0-56,0]	30,0 [10,0-57,0]	17,0 [8,0-42,0]	11,5 [6,8-36,5]	40,0 [16,5-72,5]	23,0 [9,5-80,5]	15,0 [1,0-30,0]*
Percentil longitud	38,0 [13,5-62,0]	40,0 [15,0-63,5]	17,0 [8,0-46,0]*	21,0 [7,5-48,5]	15,0 [11,5-42,0]	62,0 [25,5-79,5]	3,0 [3,0-37,0]*
Percentil PC	40,0 [14,0-65,0]	43,5 [15,0-67,3]	26,0 [10,0-50,0]	23,0 [10,0-52,5]	36,0 [25,5-61,5]	26,0 [13,5-53,5]	10,0 [3,0-61,0]
EG (semanas)	37,5 \pm 2,2	37,3 \pm 2,2	38,5 \pm 1,7*	38,7 \pm 1,5*	37,7 \pm 2,0	39,2 \pm 1,3	38,6 \pm 2,1
<i>Características al alta</i>							
Percentil peso	15,5 [4,3-47,0]	18,0 [5,0-49,0]	10,0 [3,0-24,0]	11,5 [3,0-36,5]	10,0 [5,0-34,5]	24,0 [5,0-78,5]	10,0 [1,0-17,0]
Percentil longitud	30,5 [10,0-61,8]	32,0 [10,0-63,0]	19,0 [10,0-54,0]	18,5 [12,3-52,8]	16,0 [10,0-44,5]	54,0 [29,5-78,5]	10,0 [1,0-36,0]
Percentil PC	38,0 [16,0-60,0]	40,0 [19,0-62,0]	22,0 [10,0-45,0]*	18,0 [10,0-43,5]	32,0 [15,5-47,5]	24,0 [8,0-48,5]	3,0 [1,0-50,0]*

DE: desviación estándar; ETG: etilglucurónido; EG: edad gestacional; PC: perímetro craneal

* p < 0,05 entre grupos con toxicología negativa y positiva.

^b p < 0,05 entre ETG y cocaína.

Tabla 3 Diagnóstico y manejo clínico de los recién nacidos según la detección de drogas de abuso

Variable (media ± DE; n (%); mediana [rango intercuartílico])	Todos los casos (n = 372)	Toxicología negativa (n = 323)	Toxicología positiva (n = 49)	Cannabis (n = 24)	ETG (n = 11)	Cocaína (n = 6)	Más de un tóxico (n = 8)
<i>Información al ingreso en UCIN</i>							
<i>Motivo de ingreso</i>							
Prematuridad	201 (54,0)	192 (59,4)	9 (18,4)*	6 (25)*	2 (18,2)*	0 (0)*	1 (12,5)*
CIR	9 (2,4)	7 (2,2)	2 (4,1)	1 (4,2)	0 (0)	0 (0)	1 (12,5)
Asfixia	23 (6,2)	21 (6,5)	2 (4,1)	0 (0)	1 (9,1)	0 (0)	1 (12,5)
Bajo peso	14 (3,8)	10 (3,1)	4 (8,2)	3 (12,5)	1 (9,1)	0 (0)	0 (0)
Consumo materno de drogas	20 (5,4)	2 (0,6)	18 (36,7)*	12 (50)*,a	0 (0) ^b	4 (66,7)*	2 (25)*
Distrés	27 (7,3)	26 (8,0)	1 (2,0)	0 (0)	1 (9,1)	0 (0)	0 (0)
Hipoglucemia	17 (4,6)	15 (4,6)	2 (4,1)	0 (0)	2 (18,2)	0 (0)	0 (0)
Convulsiones	3 (0,8)	3 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Distocia social/embarazo no controlado/adopción	10 (2,7)	5 (1,5)	5 (10,2)*	1 (4,2)	1 (9,1)	1 (16,7)	2 (25,0)*
Cardiopatía	6 (1,6)	6 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Atresia	2 (0,5)	2 (0,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Malformación, ventriculomegalia	6 (1,6)	6 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hiperbilirrubinemia	6 (1,6)	5 (1,5)	1 (2,0)	1 (4,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sospecha de infección	5 (1,3)	4 (1,2)	1 (2,0)	0 (0)	1 (9,1)	0 (0)	0 (0)
Anemia	2 (0,5)	2 (0,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Distensión abdominal	2 (0,5)	2 (0,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Otras causas	19 (5,1)	15 (4,6)	4 (8,2)	0 (0)	2 (18,2)	1 (16,7)	1 (12,5)
Sospecha clínica de exposición prenatal a drogas de abuso	64 (17,2)	28 (8,7)	36 (73,5)*	20 (83,3)*,a	3 (27,3) ^b	6 (100,0)*	7 (87,5)*
Embarazo múltiple	84 (22,6)	77 (23,8)	7 (14,3)	3 (12,5)	4 (36,4)	0 (0)	0 (0)
<i>Diagnósticos durante el ingreso en UCIN</i>							
<i>HIV</i>							
HIV grado I	54 (14,5)	50 (15,5)	4 (8,2)	2 (8,3)	2 (18,6)	0 (0)	0 (0)
HIV grado II	44 (11,8)	41 (19,5)	3 (9,4)	2 (15,4)	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)
HIV grado III	8 (2,2)	7 (3,3)	1 (3,1)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)
HIV grado IV	1 (0,3)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
HIV grado V	1 (0,3)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Síndrome de abstinencia	4 (1,1)	1 (0,3)	3 (6,1)*	1 (4,2)	0 (0)	0 (0)	2 (25,0)*
Convulsiones	7 (1,9)	6 (1,9)	1 (2,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (12,5)
Leucomalacia	8 (2,2)	7 (2,2)	1 (2,0)	0 (0)	1 (9,1)	0 (0)	0 (0)
Neumotórax	15 (4,0)	14 (4,3)	1 (2,0)	1 (4,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Displasia broncopulmonar	12 (3,2)	12 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cardiopatía	64 (17,2)	55 (17,0)	9 (18,4)	2 (8,3)	0 (0)	0 (0)	1 (12,5)
Ductus arterioso permeable	30 (8,1)	28 (15,2)	2 (8,7)	0 (0)	2 (18,2)	0 (0)	0 (0)
Enterocolitis necrosante	5 (1,3)	5 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tabla 3 (continuación)

Variable (media \pm DE; n (%); mediana [rango intercuartílico])	Todos los casos (n = 372)	Toxicología negativa (n = 323)	Toxicología positiva (n = 49)	Cannabis (n = 24)	ETG (n = 11)	Cocaína (n = 6)	Más de un tóxico (n = 8)
<i>Sepsis</i>	25 (6,7)	24 (7,4)	1 (2,0)	0 (0)	1 (9,1)	0 (0)	0 (0)
<i>Infecciones congénitas</i>	2 (0,5)	2 (0,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Citomegalovirus</i>	3 (0,8)	3 (2,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Retinopatía del prematuro</i>	9 (2,4)	8 (3,4)	1 (3,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14,3)
<i>Malformaciones</i>	63 (16,9)	52 (16,1)	11 (22,4)	6 (25,0)	2 (18,2)	0 (0)	3 (37,5)
Faciales	12 (3,2)	10 (3,1)	2 (4,1)	1 (4,2)	1 (9,1)	0 (0)	0 (0)
Hepáticas	4 (1,1)	3 (0,9)	1 (2,0)	1 (4,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Digestivas	6 (1,6)	6 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Urogenitales	23 (6,2)	19 (5,9)	4 (8,2)	2 (8,3)	0 (0)	0 (0)	2 (25,0)
SNC	26 (7,0)	21 (6,5)	5 (10,2)	2 (8,3)	2 (18,2)	0 (0)	1 (12,5)
<i>Manejo clínico</i>							
Surfactante	35 (9,4)	35 (10,8)	0 (0)*	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
VMI	49 (13,2)	46 (14,2)	3 (6,1)	1 (4,2)	1 (9,1)	0 (0)	1 (12,5)
VMNI	139 (37,4)	130 (40,2)	9 (18,4)*	5 (20,8)	2 (18,2)	0 (0)	2 (25,0)
Terapia de oxígeno domiciliaria	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Inotrópicos	9 (2,4)	8 (2,5)	1 (2,0)	1 (4,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
NP	128 (34,4)	120 (37,2)	8 (16,3)*	4 (16,7)*	2 (18,2)	0 (0)	2 (25,0)
SNG	198 (53,2)	185 (57,3)	13 (26,5)*	6 (25,0)*	3 (27,3)	1 (16,7)	3 (37,5)
Edad cronológica a la retirada de la SNG (semanas)	36,2 \pm 1,9	36,3 \pm 1,9	35,6 \pm 2,0	35,0 \pm 1,4	36,1 \pm 2,0	34,4	36,8 \pm 3,2
LM	301 (80,9)	285 (88,2)	16 (32,7)*	4 (16,7)*, ^a	9 (81,8)	3 (50,0)*	0 (0)*
Lactancia con fórmula artificial	278 (74,7)	231 (71,5)	47 (95,9)*	23 (95,8)*	10 (90,9)	6 (100,0)	8 (100,0)
Duración del ingreso (días)	14,0 [7,0-30,0]	15,0 [8,0-32,8]	8 [6,0-15,5]*	8,5 [5,0-18,5]*	10,0 [7,0-18,0]	7,0 [6,5-8,0]*	9,5 [8,0-23,3]

CIR: crecimiento intrauterino restringido; DE: desviación estándar; ETG: etilglucurónido; HIV: hemorragia intraventricular; LM: lactancia materna; NP: nutrición parenteral; SNC: sistema nervioso central; SNG: sonda nasogástrica; VMI: ventilación mecánica invasiva; VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

* $p < 0,05$ entre grupos con toxicología negativa y positiva.

^a $p < 0,05$ entre cannabis y ETG.

^b $p < 0,05$ entre ETG y cocaína.

Tabla 4 Diagnóstico y manejo clínico de los recién nacidos de edad gestacional superior a 34 semanas según la detección de drogas de abuso

Variable (media ± DE; n (%); mediana [rango intercuartílico])	Todos los casos (n = 225)	Toxicología negativa (n = 186)	Toxicología positiva (n = 39)	Cannabis (n = 18)	ETG (n = 9)	Cocaína (n = 5)	Más de un tóxico (n = 7)
<i>Información al ingreso en UCIN</i>							
<i>Motivo de ingreso</i>							
Prematuridad	55 (24,4)	55 (29,6)	0 (0)*	0 (0)*	0 (0)	0 (0)	0 (0)
CIR	9 (4,0)	7 (3,8)	2 (5,1)	1 (5,6)	0 (0)	0 (0)	1 (14,3)
Asfixia	23 (10,2)	21 (11,3)	2 (5,1)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)	1 (14,3)
Bajo peso	14 (6,2)	10 (5,4)	4 (10,3)	3 (16,7)	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)
Consumo materno de drogas	19 (8,4)	2 (1,1)	17 (43,6)*	12 (66,7) ^a	0 (0) ^b	3 (60)*	2 (28,6)*
Distrés	27 (12,0)	26 (14,0)	1 (2,6)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)
Hipoglucemia	17 (7,6)	15 (8,1)	2 (5,1)	0 (0)	2 (22,2)	0 (0)	0 (0)
Convulsiones	3 (1,3)	3 (1,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Distocia social/embarazo no controlado/adopción	10 (4,4)	5 (2,7)	5 (12,8)*	1 (5,6)	1 (11,1)	1 (20)	2 (28,6)*
Cardiopatía	6 (2,7)	6 (3,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Atresia	2 (0,9)	2 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Malformación, ventriculomegalia	6 (2,7)	6 (3,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hiperbilirrubinemia	6 (2,7)	5 (2,7)	1 (2,6)	1 (5,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sospecha de infección	5 (2,2)	4 (2,2)	1 (2,6)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)
Anemia	2 (0,9)	2 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Distensión abdominal	2 (0,9)	2 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Otras causas	19 (8,4)	15 (8,1)	4 (10,3)	0 (0)	2 (22,2)	1 (20)	1 (14,3)
<i>Sospecha clínica de exposición prenatal a drogas de abuso</i>	54 (24,0)	22 (11,8)	32 (82,1)*	18 (100)*, ^a	3 (33,3) ^b	5 (100)*	6 (85,7)*
<i>Embarazo múltiple</i>	44 (19,6)	39 (21,0)	5 (12,8)	2 (11,1)	3 (33,3)	0 (0)	0 (0)
<i>Diagnósticos durante el ingreso en UCIN</i>							
<i>HIV</i>							
HIV grado I	17 (7,6)	16 (8,6)	1 (2,6)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)
HIV grado II	14 (6,2)	13 (12,1)	1 (4,2)	0 (0)	1 (14,3)	0 (0)	0 (0)
HIV grado III	2 (0,9)	2 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
HIV grado IV	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Síndrome de abstinencia</i>	3 (1,3)	1 (0,5)	2 (5,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (28,6)*
<i>Convulsiones</i>	7 (3,1)	6 (3,2)	1 (2,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14,3)
<i>Leucomalacia</i>	5 (2,2)	5 (2,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Neumotórax</i>	11 (4,9)	11 (5,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Cardiopatía</i>	27 (12)	25 (13,4)	2 (5,1)	1 (5,6)	0 (0)	0 (0)	1 (14,3)
<i>Ductus arterioso permeable</i>	9 (4,0)	8 (4,3)	1 (2,6)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)

Tabla 4 (continuación)

Variable (media \pm DE; n (%); mediana [rango intercuartílico])	Todos los casos (n = 225)	Toxicología negativa (n = 186)	Toxicología positiva (n = 39)	Cannabis (n = 18)	ETG (n = 9)	Cocaína (n = 5)	Más de un tóxico (n = 7)
<i>Sepsis</i>	10 (4,4)	9 (4,8)	1 (2,6)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)
<i>Malformaciones</i>	42 (18,7)	34 (18,3)	8 (20,5)	4 (22,2)	1 (11,1)	0 (0)	3 (42,9)
Faciales	9 (4)	8 (4,3)	1 (2,6)	1 (5,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Digestivas	4 (1,8)	4 (2,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Urogenitales	16 (7,1)	13 (7,0)	3 (7,7)	1 (5,6)	0 (0)	0 (0)	2 (28,6)
SNC	19 (8,4)	15 (8,1)	4 (10,3)	2 (11,1)	1 (11,1)	0 (0)	1 (14,3)
<i>Manejo clínico</i>							
Surfactante	4 (1,8)	4 (2,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
VMI	20 (8,9)	19 (10,2)	1 (2,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14,3)
VMNI	40 (17,8)	39 (21,0)	1 (2,6)*	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14,3)
Terapia de oxígeno domiciliaria	1 (0,4)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Inotrópicos	5 (2,2)	5 (2,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
NP	27 (12)	25 (13,4)	2 (5,1)	1 (5,6)	0 (0)	0 (0)	1 (14,3)
SNG	67 (29,8)	63 (33,9)	4 (10,3)*	1 (5,6)*	0 (0)	0 (0)	2 (28,6)
Edad cronológica a la retirada de la SNG (semanas)	37,7 \pm 2,1	37,7 \pm 2,2	38,1 \pm 1,7	37,6	38,4	0 (0)	38,2 \pm 2,9
LM	169 (75,1)	156 (83,9)	13 (33,3)*	0 (0) ^a	8 (88,9)	3 (60)	0 (0)*
Lactancia con fórmula artificial	185 (82,2)	148 (79,6)	37 (94,9)*	17 (94,4)	8 (88,9)	5 (100)	7 (100)
Duración del ingreso (días)	9,0 [6,0-12,0]	9,0 [6,0-13,0]	8,0 [5,0-10,0]	5,5 [5,0-9,5]	8,0 [6,5-12,0]	7,0 [6,0-8,0]	8,0 [9,0-12,0]

CIR: crecimiento intrauterino restringido; DE: desviación estándar; ETG: etilglucurónido; HIV: hemorragia intraventricular; LM: lactancia materna; NP: nutrición parenteral; SNC: sistema nervioso central; SNG: sonda nasogástrica; VMI: ventilación mecánica invasiva; VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

* $p < 0,05$ entre grupos con toxicología negativa y positiva.

^a $p < 0,05$ entre cannabis y ETG.

^b $p < 0,05$ entre ETG y cocaína.

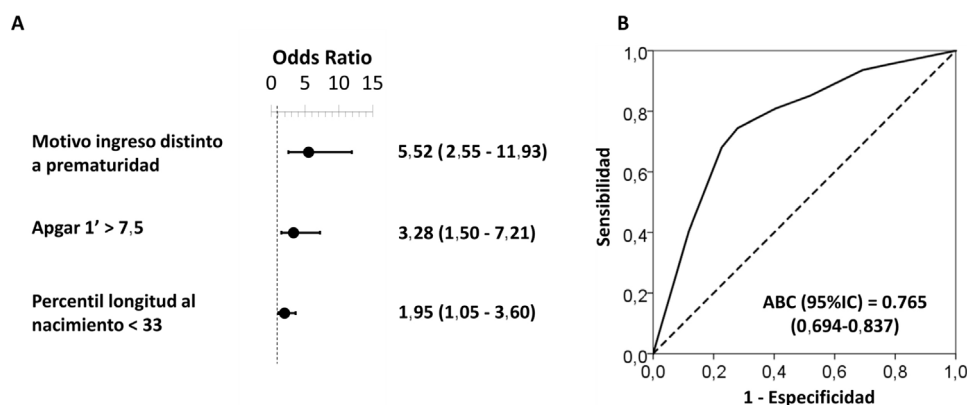


Figura 1 Regresión binaria logística de los factores de riesgo asociados a toxicología positiva de todos los neonatos ingresados en UCIN y UCMN. *Forest plot* (A) y curva ROC (B) del modelo multivariante obtenido. En la tabla se indican las *odds ratio* (OR) crudas y ajustadas con sus intervalos de confianza entre paréntesis. Los valores de punto corte óptimos fueron determinados por el índice máximo de Youden (J), definido como (sensibilidad + especificidad - 1). La comparación de las frecuencias esperadas y observadas se realizó por la prueba de bondad de ajuste Hosmer-Lemeshow ($p = 0,969$) y por su curva ROC y su área bajo la curva (ABC), indicando un buen ajuste para el modelo.

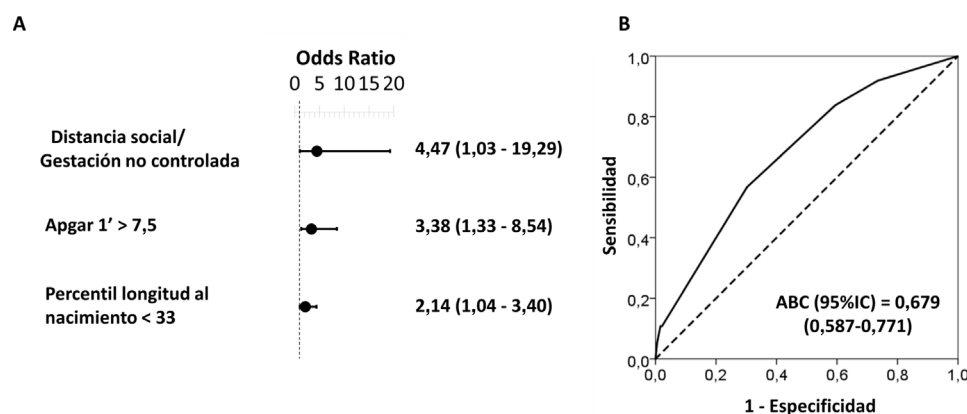


Figura 2 [vs2] Regresión binaria logística de los factores de riesgo asociados a toxicología positiva de los neonatos mayores a 34 SG ingresados en UCIN y UCMN. *Forest plot* (A) y curva ROC (B) del modelo multivariante obtenido. En la tabla se indican las *odds ratio* (OR) crudas y ajustadas con sus intervalos de confianza entre paréntesis. Los valores de punto corte óptimos fueron determinados por el índice máximo de Youden (J), definido como (sensibilidad + especificidad - 1). La comparación de las frecuencias esperadas y observadas se realizó por la prueba de bondad de ajuste Hosmer-Lemeshow ($p = 0,983$) y por su curva ROC y su área bajo la curva (ABC), indicando un buen ajuste para el modelo.

1,93]), Apgar al minuto 1 mayor a 7,5 (3,28 [1,50-7,21]) y percentil de longitud menor a 33 (1,95 [1,05-3,60]) (fig. 1). En los neonatos mayores a 34 SG, los factores de riesgo fueron: motivo de ingreso debido a distocia social/embarazo no controlado (4,47 [1,03-19,29]), un test de Apgar al minuto 1 mayor a 7,5 (3,38 [1,33-8,54]) y un percentil de longitud al nacimiento menor a 33 (2,14 [1,04-3,40]) (fig. 2).

Discusión

Las características y factores de riesgo identificados pueden servir de guía para la detección precoz de neonatos expuestos. Esto es especialmente relevante en aquellos hospitales que no pueden detectar estas drogas y de utilidad para solicitar biomarcadores de exposición en matrices biológicas en aquellos donde sea posible su detección.

Este es, a nuestro conocimiento, el primer estudio con estas características realizado en nuestro país. La comparación entre sí de los efectos asociados a la exposición a diferentes drogas de abuso es un aspecto innovador y permite minimizar los sesgos que se producen al comparar resultados de diferentes poblaciones.

Características clínicas

Las consecuencias en el neonato de la exposición a drogas de abuso durante el embarazo son multifactoriales (tipo de droga, momento del consumo, duración, dosis, vía de administración, estado nutricional, psicopatología materna y falta de atención prenatal)^{6,7}.

El análisis de los parámetros somatométricos reveló que los neonatos expuestos a drogas de abuso presentaron percentiles inferiores en diferentes parámetros, con difer-

encias muy marcadas en los expuestos a cannabis. Aunque el cannabis se ha asociado a unas peores características somatométricas^{27,28}, en otros estudios no se pudo demostrar esta relación^{4,13,29}.

Está demostrado que los fetos con CIR presentan un mayor riesgo de complicaciones perinatales y complicaciones neonatales inmediatas. El desarrollo neurológico también debe ser monitorizado, principalmente en los primeros años de vida, para diagnosticar precozmente retrasos de desarrollo y para el tratamiento precoz de los mismos. Se conoce que la exposición a condiciones ambientales desfavorables, en un periodo relativo pero crítico, perjudica la interrelación entre los sistemas endocrinos, metabólicos y mecanismos de homeostasis cardiovascular. La problemática que presenta la restricción del crecimiento fetal es la dificultad de disponer de un diagnóstico cierto³⁰.

Los resultados de este estudio podrían servir para ampliar el diagnóstico diferencial y las posibles causas de las alteraciones somatométricas en neonatos, incluyendo entre ellas la exposición a drogas de abuso.

Además, nuestros resultados podrían usarse con el propósito de diseñar estrategias preventivas y políticas destinadas a evitar y detectar la exposición prenatal a drogas de abuso^{31,32}.

Diagnóstico y manejo clínico

Los motivos de ingreso asociados a sospecha de exposición a drogas de abuso fueron, como se esperaba, más frecuentes en los neonatos expuestos, a excepción del grupo de neonatos expuestos a alcohol, en concordancia con el hecho de que el alcohol es la droga más detectada en casos sin sospecha.

En tres de cada cuatro neonatos en los que se detectó alguna droga hubo sospecha clínica previa, mientras que en uno de cada cuatro casos positivos no hubo sospecha. Por tanto, la sospecha clínica tiene un rendimiento diagnóstico elevado. Sin embargo, se precisan futuros estudios para confirmar estos datos.

Otros estudios sí han comparado el grado de concordancia entre la autodeclaración materna y la confirmación toxicológica^{4,11,13,31}.

En paralelo al aumento de los casos de dependencia a opioides que se ha producido en el mundo en la última década, también han aumentado los casos de síndrome de abstinencia neonatal (NAS)^{1,3}. Aunque en España el problema no ha alcanzado las dimensiones de los EEUU, en donde los casos de NAS se multiplicaron por cinco en una década¹, en nuestro estudio este síndrome se diagnosticó en los dos casos en los que se detectaron opiáceos. Se han observado síntomas similares al NAS en neonatos expuestos a marihuana y a cocaína^{6,27,33}. La exposición a etanol no se ha asociado a síndrome de abstinencia, en concordancia con nuestros resultados⁶.

No existen datos concluyentes sobre la teratogenicidad del cannabis, la cocaína o los opiáceos^{6,27}. Hemos documentado una posible asociación entre la exposición a más de una droga de abuso y malformaciones genitourinarias, de la que no hemos encontrado evidencias previas.

El FAS y el FDAS pueden manifestarse con malformaciones faciales y del sistema nervioso central (SNC)⁸. Hallamos mal-

formaciones en el SNS en dos neonatos expuestos a alcohol, uno de ellos además con malformaciones faciales. En ningún caso existió sospecha de exposición y en uno la detección de ETG permitió el diagnóstico de FAS. En nuestra UCIN ya se había confirmado un caso de FAS⁵.

En términos de manejo clínico, debido al riesgo asociado a la exposición prenatal a drogas de abuso, los neonatos con sospecha fueron ingresados para una mayor vigilancia. Por este motivo necesitaron menos intervenciones (surfactante, VMNI, nutrición parenteral, SNG) en comparación con los prematuros no expuestos de una unidad de tercer nivel y probablemente también debido a su mayor edad gestacional. Además, generalmente no presentaron las complicaciones médicas asociadas a los ingresados en la UCIN y UCMN por otras razones.

La LM está contraindicada en caso de consumo de drogas de abuso^{6,27}, como mínimo hasta que los resultados toxicológicos maternos sean negativos. Por esta razón, los neonatos expuestos presentaron una baja frecuencia de LM.

Factores de riesgo independientes asociados a presentar un análisis toxicológico positivo

Desde un punto de vista clínico, un motivo de ingreso distinto a la prematuridad, un percentil de longitud al nacimiento menor a 33, o la distocia social/embarazo no controlado en el caso de neonatos mayores a 34 SG son factores de riesgo útiles para detectar casos de exposición prenatal a drogas de abuso y reforzar la sospecha clínica en el caso de que exista.

Un test de Apgar al minuto 1 mayor a 7,5 como un factor de riesgo independiente podría justificarse debido a que los neonatos no expuestos a drogas de abuso que ingresaron en las UCIN y UCMN presentaron patologías más severas y un mayor grado de prematuridad que los expuestos.

Resultados toxicológicos

En nuestro estudio el uso de matrices biológicas neonatales alternativas ha sido esencial para confirmar el consumo de drogas de abuso en los casos con sospecha. Tradicionalmente, la orina ha sido la muestra utilizada para detectar el consumo de drogas durante el embarazo³. Sin embargo, en los neonatos con sospecha incluidos en nuestro estudio, en nueve (14,1%) casos no se pudo obtener muestra de orina y en 11 (33,3%) de los casos positivos en los que pudo obtenerse fue negativa. Se analizó cabello en cuatro (6,3%) neonatos con muestra de meconio no disponible o insuficiente para el análisis y en ocho (12,5%) neonatos para confirmar los resultados.

Nuestro trabajo presenta algunas limitaciones. 1) Los resultados de exposición a alcohol no estuvieron disponibles durante el ingreso, lo que imposibilitó la toma de decisiones clínicas inmediatas. 2) No se ha incluido un grupo control de neonatos sanos lo que podría suponer un sesgo a la hora de evaluar variables como el test de Apgar, tiempo de hospitalización o requerimientos como VMNI, entre otros. Sin embargo, es conocida la limitación de conseguir una muestra suficiente con este tipo de participantes. 3) No se incluyeron biomarcadores de exposición al tabaco. 4) El análisis en

meconio puede detectar solo el consumo durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

En conclusión, existen alteraciones somatométricas y factores de riesgo asociados a la exposición a drogas de abuso que pueden ayudar a detectar precozmente a los neonatos expuestos y a reforzar la sospecha clínica en el caso de que ésta ya exista. Además, las alteraciones somatométricas pueden servir para ampliar el diagnóstico diferencial de estas alteraciones y el estudio de sus causas. La detección de drogas de abuso durante el proceso asistencial permitió realizar un manejo clínico más preciso, retirar la LM si el consumo de la madre continuaba e iniciar intervenciones sociales y seguimiento familiar.

Financiación

Este estudio fue financiado por el proyecto 2017I033 *Estudio de la incidencia de la exposición prenatal a alcohol y otras sustancias de abuso en recién nacidos ingresados en una sección de neonatología mediante la determinación de biomarcadores en matrices biológicas*, del Plan Nacional sobre Drogas (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, España).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A todas las madres y sus parejas que aceptaron que sus recién nacidos participasen en el estudio. A todo el personal (médicos, enfermeras, auxiliares de enfermería y asistentes sociales) de la Unidad de Neonatología y al personal técnico del laboratorio de Toxicología del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Son Espases.

Bibliografía

- McQueen K, Murphy-Oikonen J. Neonatal abstinence syndrome. *N Engl J Med*. 2016;375:2468–79.
- Cotten SW. Drug Testing in the Neonate. *Clin Lab Med*. 2012;32:449–66.
- Delano K, Koren G. Emerging biomarkers of intrauterine neonatal and pediatric exposures to xenobiotics. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59:1059–70.
- García-Algar O, Vall Combelles O, Puig Sola C, Mur Sierra A, Scaravelli G, Pacifici R, et al. Exposición prenatal a drogas de abuso a través del análisis de meconio en una población de bajo nivel socioeconómico en Barcelona. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70:151–8.
- Jarque P, Marchei E, Roca A, Gomila I, Pichini S, Busardó FP, et al. The importance of biomarkers of fetal exposure to alcohol and psychotropic drugs in early diagnosis: a case report. *Drug Test Anal*. 2018;10:895–8.
- Behnke M, Smith VC. Prenatal substance abuse: short- and long-term effects on the exposed fetus. *Pediatrics*. 2013;131:e1009–24.
- Ross EJ, Graham DL, Money KM, Stanwood GD. Developmental consequences of fetal exposure to drugs: what we know and what we still must learn. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40:61–87.

- Hoyme HE, Kalberg WO, Elliott AJ, Blankenship J, Buckley D, Marais AS, et al. Updated clinical guidelines for diagnosing fetal alcohol spectrum disorders. *Pediatrics*. 2016;138:e20154256.
- Cook JL, Green CR, Lilley CM, Anderson SM, Baldwin ME, Chudley AE, et al. Fetal alcohol spectrum disorder: a guideline for diagnosis across the lifespan. *CMAJ*. 2016;188:191–7.
- Memo L, Gnoato E, Caminiti S, Pichini S, Tarani L. Fetal alcohol spectrum disorders and fetal alcohol syndrome: the state of the art and new diagnostic tools. *Early Hum Dev*. 2013;89:S40–3.
- 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.
- Pichini S, Pellegrini M, Gareri J, Koren G, García-Algar O, Vall O, et al. Liquid chromatography–tandem mass spectrometry for fatty acid ethyl esters in meconium: assessment of prenatal exposure to alcohol in two European cohorts. *J Pharm Biomed Anal*. 2008;48:927–33.
- Friguls B, Joya X, García-Serra J, Gómez-Culebras M, Pichini S, Martínez S, et al. Assessment of exposure to drugs of abuse during pregnancy by hair analysis in a Mediterranean island. *Addiction*. 2012;107:1471–9.
- Lendoiro E, González-Colmenero E, Concheiro-Guisán A, de Castro A, Cruz A, López-Rivadulla M, et al. Maternal hair analysis for the detection of illicit drugs, medicines, and alcohol exposure during pregnancy. *Ther Drug Monit*. 2013;35:296–304.
- ElSohly EMA, Stanford DF, Murphy TP, Lester BM, Wright LL, Smeriglio VL, et al. Immunoassay and GC-MS procedures for the analysis of drugs of abuse in meconium. *J Anal Toxicol*. 1999;23:436–45.
- Jarque P, Roca A, Gomila I, Noce V, Barcelo B, Klein J. Quantification of methamphetamine «Shabu» in biological matrices to detect prenatal exposure: a case report and a literature review. *Curr Pharm Biotechnol*. 2018;19:163–74.
- Lopez P, Bermejo AM, Tabernero MJ, Cabarcos P, Alvarez I, Fernandez P. Cocaine and opiates use in pregnancy: detection of drugs in neonatal meconium and urine. *J Anal Toxicol*. 2009;33:351–5.
- Tynon M, Porto M, Logan BK. Simplified analysis of 11-hydroxy-delta-9-tetrahydrocannabinol and 11-carboxy-delta-9-tetrahydrocannabinol in human meconium: method development and validation. *J Anal Toxicol*. 2015;39:35–40.
- Wasels R, Belleville F. Gas chromatographic-mass spectrometric procedures used for the identification and determination of morphine, codeine and 6-monoacetylmorphine. *J Chromatogr A*. 1994;674:225–34.
- Gomila I, Barceló B, Rosell A, Avella S, Sahuquillo L, Dastis M. Cross-reactivity of pantoprazole with three commercial cannabinoid immunoassays in urine. *J Anal Toxicol*. 2017;41:760–4.
- Marchei E, Colone P, Nastasi GG, Calabrò C, Pellegrini M, Pacifici R, et al. On-site screening and GC-MS analysis of cocaine and heroin metabolites in body-packers urine. *J Pharm Biomed Anal*. 2008;48:383–7.
- Cone EJ, Yousefnejad D, Darwin WD, Maguire T. Testing human hair for drugs of abuse II. Identification of unique cocaine metabolites in hair of drug abusers and evaluation of decontamination procedures. *J Anal Toxicol*. 1991;15:250–5.
- Moore C, Guzaldo F, Donahue T. The determination of 11-nor-9-tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid (THC-COOH) in hair using negative ion gas chromatography-mass spectrometry and high-volume injection. *J Anal Toxicol*. 2001;25:555–8.
- Malaca S, Marchei E, Barceló Martín B, Minutillo A, Pichini S. Novel fast ultra-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry (UHPLC–MS/MS) and extraction of ethylglucuronide in meconium samples. *Drug Test Anal*. 2019;11:1471–5.

25. Himes SK, Dukes KA, Tripp T, Petersen JM, Raffo C, Burd L, et al. Clinical sensitivity and specificity of meconium fatty acid ethyl ester, ethyl glucuronide, and ethyl sulfate for detecting maternal drinking during pregnancy. *Clin Chem*. 2015;61:523–32.
26. Joya X, Marchei E, Salat-Batlle J, García-Algar O, Calvaresi V, Pacifici R, et al. Fetal exposure to ethanol: relationship between ethyl glucuronide in maternal hair during pregnancy and ethyl glucuronide in neonatal meconium. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54:427–35.
27. Ryan SA, Ammerman SD, O'Connor ME. Committee on substance use and prevention; section on breastfeeding Marijuana use during pregnancy and breastfeeding: implications for neonatal and childhood outcomes. *Pediatrics*. 2018;142:e20181889.
28. Crume TL, Juhl AL, Brooks-Russell A, Hall KE, Wymore E, Borgelt LM. Cannabis use during the perinatal period in a state with legalized recreational and medical marijuana: the association between maternal characteristics breastfeeding patterns, and neonatal outcomes. *J Pediatr*. 2018;197:90–6.
29. 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.
30. Gómez Roig MD, García-Algar O. Crecimiento intrauterino restringido: ¿problema de definición o de contenido? *An Pediatr (Barc)*. 2011;75:157–60.
31. García-Serra J, Ramis J, Simó S, Joya X, Pichini S, Vall O, et al. Matrices biológicas alternativas para detectar la exposición prenatal a drogas de abuso en el tercer trimestre de la gestación. *An Pediatr (Barc)*. 2012;77:323–8.
32. Chiandetti A, Hernandez G, Mercadal-Hally M, Alvarez A, Andreu-Fernandez V, Navarro-Tapia E, et al. Prevalence of prenatal exposure to substances of abuse: questionnaire versus biomarkers. *Reprod Health*. 2017;14:1–12.
33. Mur Sierra A, García-Algar O, López Segura N. Toxicidad de la cocaína en el recién nacido. Detección y prevalencia. Identificación de factores de susceptibilidad. *An Esp Pediatr*. 2002;56:241–6.