



INTERPSIQUIS

Congreso Virtual Internacional de Psiquiatría,
Psicología y Salud Mental

EFFECTOS COMBINADOS DE EXPOSICIÓN A ALCOHOL Y OTRAS SUSTANCIAS DURANTE EL EMBARAZO

Monica Martinez-Cengotitabengoa, Maria J. Díaz-Gutiérrez, Aitor Sánchez-Martínez

Monica.martinezcengotitabengoa@osakidetza.eus

Síndrome alcoholismo fetal, déficits cognitivos

RESUMEN

Durante el embarazo, junto con el alcohol frecuentemente se consumen otras drogas. El comportamiento teratógeno del alcohol se conoce con bastante precisión, pero su consumo concomitante con otras sustancias modifica su farmacocinética de forma impredecible.

La cafeína es la sustancia psicoactiva más consumida entre las embarazadas. Durante el embarazo la vida media de la cafeína se incrementa lo que afecta al desarrollo cerebral. Hay pocos que evalúen la acción conjunta de cafeína y alcohol durante el embarazo.

Los efectos del consumo de tabaco durante el embarazo están ampliamente estudiados afectando tanto al desarrollo fetal como a las capacidades futuras del individuo. El consumo conjunto de tabaco y alcohol muestra un efecto sinérgico perjudicial en el bebé debido a un mayor estrés oxidativo.

El efecto teratogénico de la cocaína se ve incrementado con el uso simultáneo con el alcohol debido a los metabolitos formados.

Respecto al consumo de opiáceos, se observa una mayor expresión de receptores opiáceos en las neuronas de niños expuestos a metadona en el embarazo, así como un mayor riesgo de consumo de opiáceos en niños que sometidos a consumo de alcohol durante la gestación.

De modo general el cannabis y el alcohol no interactúan, aunque se dé un uso conjunto durante el embarazo.

EFFECTOS COMBINADOS DE EXPOSICIÓN A ALCOHOL Y OTRAS SUSTANCIAS DURANTE EL EMBARAZO

DESARROLLO

Muchos bebés con exposición fetal a alcohol también se han visto expuestos a otras sustancias. Un estudio realizado en muestras de heces y pelo de neonatos, demostró que aquellos que habían estado expuestos a alcohol tenían 3,3 veces más de posibilidades de haber estado expuestos a anfetaminas el doble a opiáceos que los sujetos control. Igualmente, Astley y cols en su estudio, indicaron que de 1400 bebés con SAF, el 62% había estado expuesto a tabaco, 37% a cannabis y 38% a cocaína. Esta exposición a múltiples sustancias dificulta enormemente el diagnóstico de los niños con SAF.

Mukherjee y cols en 2013, aclararon que mientras el alcohol es el mayor teratógeno fetal, su acción se puede ver incrementada por la exposición a múltiples sustancias como cocaína, tabaco y cannabis. Se conoce con gran precisión cómo una sustancia se absorbe por el organismo, se distribuye y metaboliza pero si concurre el consumo de otras sustancias, dicho proceso se complica por la alteración de modo impredecible de la farmacocinética de todas ellas. Además, la combinación de sustancias puede favorecer la formación de metabolitos, incluso más activos que la droga original. Es importante destacar, que aunque la madre esté en proceso de deshabitación de sustancias durante el embarazo, cabe pensar que en general tendrá un entorno menos adecuado para el neonato, lo cual incrementa el riesgo de morbilidad y muerte perinatal.

A continuación, se consideran la combinación de distintas sustancias junto con el alcohol y se evalúan sus efectos teratogénicos.

CAFEÍNA

La cafeína es la sustancia psicoactiva más consumida en el mundo incluso entre las mujeres embarazadas. Durante el embarazo la vida media de la cafeína se triplica y se observa una mayor concentración en el cerebro del feto en desarrollo. El consumo de más de dos tazas de café al día puede disminuir el flujo de sangre a la placenta y provocar un aumento de catecolaminas que pueden interferir en el desarrollo cerebral.

Se ha observado en estudios conductuales preclínicos, que la cafeína afecta al desarrollo cortical y a la formación de neuronas GABA-érgicas lo que puede reflejarse en una afectación de la capacidad cognitiva del adulto. Si se consume alcohol y cafeína se produce un incremento del riesgo de afectación del adulto. A pesar de todo, hay pocos estudios al respecto y se necesitan más investigaciones para comprobar el efecto de la combinación del consumo de cafeína y alcohol durante el embarazo.

EFFECTOS COMBINADOS DE EXPOSICIÓN A ALCOHOL Y OTRAS SUSTANCIAS DURANTE EL EMBARAZO

TABACO

Estudios recientes han demostrado que el tabaco tiene efectos neuromoduladores y neurotóxicos en el cerebro fetal en desarrollo ya que produce una formación de neuritas que son indicadores de daño neuronal. Estas alteraciones pueden causar daños cognitivos en el feto en su memoria y capacidad de aprendizaje.

Los daños causados por el tabaco no son sólo a nivel celular, sino que también se observan a nivel macroscópico, pudiendo observarse un menor crecimiento cerebral, menor cantidad de sustancia gris y estrechamiento a nivel prefrontal, central, y parietal. Se calcula que el cerebro de los fetos en desarrollo de mujeres fumadoras presenta un CI 15 puntos menor. En adolescentes que en la etapa fetal estuvieron expuestos al tabaco se ha observado dificultades en la escritura y el lenguaje. Esta misma exposición se ha mostrado que puede influir en el mayor riesgo de consumo de sustancias de estos adolescentes por una menor capacidad de adaptación a la espera de la recompensa.

Respecto al consumo combinado de alcohol y tabaco, se ha demostrado que el consumo de tabaco reduce el paso a sangre del alcohol por lo que la madre consume más para conseguir los mismos efectos. En un estudio reciente sobre el consumo de alcohol y tabaco en el embarazo se ha observado que se produce un mayor número de partos pretérmino, menor peso de los recién nacidos, mayor grado de hipoxia, anomalías cardíacas y mayor riesgo de infecciones. Estos efectos se daban en mayor grado que ante un consumo independiente de ambas sustancias. Este efecto sinérgico se puede deber a un mayor estrés oxidativo provocado por ambas.

COCAÍNA

La exposición a cocaína produce un peor desarrollo neuronal lo cual se hace más evidente al comienzo de la vida escolar con menor capacidad de concentración, mayor agresividad e impulsividad. Estas dificultades neurofisiológicas son similares a las que se observan tras la exposición a alcohol. Como con el tabaco, el consumo simultáneo de alcohol y cocaína es más pernicioso debido a que se forma un derivado llamado cocaetanol que es neuroteratogénico para el desarrollo fetal y con peor efecto teratogénico que en el consumo aislado de cocaína.

En un estudio con animales se observó que aquellos que recibían consumo de cocaína y alcohol tenían recién nacidos de menor peso que aquellos con consumo de las drogas por separado. Igualmente se observó un mayor número de alteraciones fetales.

EFFECTOS COMBINADOS DE EXPOSICIÓN A ALCOHOL Y OTRAS SUSTANCIAS DURANTE EL EMBARAZO

OPIÁCEOS

Se calcula que uno de cada cien niños ha sido expuesto a opiáceos durante la etapa fetal y muchas veces en combinación con otras sustancias. Desde la legalización de la metadona y la protocolización de su consumo se han desarrollado varios estudios que evidencian que por sí sola no causa mayores malformaciones aunque sí influye en la capacidad de relación del futuro niño. Las ratas expuestas a metadona tienden a tener mayor problema de aprendizaje y memoria. Respecto al consumo en el embarazo de metadona, varios autores aportan datos controvertidos y unos indican que no se observan anomalías durante los tres primeros años de vida mientras que otros indican que existe un retardo del mismo. A nivel neurobiológico existen datos evidentes de una mayor expresión de neuronas con receptores opiáceos y se observa una alteración en la sustancia blanca del cerebro de bebés expuestos a metadona así como un menor tamaño cerebral.

Actualmente hay pocos estudios comparativos de uso aislado de alcohol frente al uso concomitante de alcohol y opiáceos. Si bien existe un riesgo incrementado de consumo de opiáceos en niños que estuvieron expuestos al alcohol, éste parece estar mediado por mediadores endógenos del sistema opiáceo.

CANNABIS

El cannabis es uno de los psicoactivos más ampliamente consumido y aunque se conocen sus efectos sobre el cerebro, en general se tienen erróneamente a banalizar.

De los cannabinoides, el THC es el que tiene efectos psicoactivos y actúa sobre el receptor CB1. El receptor CB2 se localiza en la retina y en el sistema inmune. La exposición fetal al cannabis puede alterar la expresión de dichos receptores cannabinoides y modificar el desarrollo neuronal del feto produciendo un mayor riesgo de hiperactividad, peor desarrollo del lenguaje y de la memoria en niños pequeños. Según crecen dichos niños, se aprecia un menor desarrollo funcional general. Además de todo ello, se produce una alteración del desarrollo de neuronas dopaminérgicas.

Hay pocos estudios que analicen el uso concomitante de opiáceos y alcohol. Pero en cualquier caso parecen ser sustancias que en el consumo no interactúan.

EFFECTOS COMBINADOS DE EXPOSICIÓN A ALCOHOL Y OTRAS SUSTANCIAS DURANTE EL EMBARAZO

METAANFETAMINA

En estudios en animales, se han observado alteraciones del aprendizaje espacial y deterioro de las neuronas dopaminérgicas. En estudios con niños expuestos en la etapa fetal a metanfetamina se observa un menor desarrollo del lenguaje y menor capacidad de abstracción matemática. Los estudios con neuroimagen muestran un menor desarrollo de ciertas áreas del cerebro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mukherjee, R, Wray, E., Commers, M., Hollins, S., Curfs, L. The impact of raising a child with FASD upon carers: findings from a mixed methodology study in the UK. *Adoption and Fostering*. 2013;37(1):43-56.
2. Shor S, Nulman I, Kulaga V, Koren G. Heavy in utero ethanol exposure is associated with the use of other drugs of abuse in a high-risk population. *Alcohol*. 2010 Dec;44(7-8):623-7.
3. Astley SJ. Profile of the first 1,400 patients receiving diagnostic evaluations for fetal alcohol spectrum disorder at the Washington State Fetal Alcohol Syndrome Diagnostic & Prevention Network. *Can J Clin Pharmacol*. 2010;17(1):e132-164.
4. Eriksson M, Larsson G, Zetterström R. Abuse of alcohol, drugs and tobacco during pregnancy--consequences for the child. *Paediatrician*. 1979;8(4):228-42.
5. Gressens P, Mesples B, Sahir N, Marret S, Sola A. Environmental factors and disturbances of brain development. *Semin Neonatol*. 2001 Apr;6(2):185-94.
6. Fazeli W, Zappettini S, Marguet SL, Grendel J, Esclapez M, Bernard C, et al. Early-life exposure to caffeine affects the construction and activity of cortical networks in mice. *Exp Neurol*. 2017;295:88-103.
7. Soellner DE, Grandys T, Nuñez JL. Chronic prenatal caffeine exposure impairs novel object recognition and radial arm maze behaviors in adult rats. *Behav Brain Res*. 2009 Dec 14;205(1):191-9.
8. Slotkin TA, Seidler FJ. Mimicking maternal smoking and pharmacotherapy of preterm labor: interactions of fetal nicotine and dexamethasone on serotonin and dopamine synaptic function in adolescence and adulthood. *Brain Res Bull*. 2010 Apr 29;82(1-2):124-34.

EFFECTOS COMBINADOS DE EXPOSICIÓN A ALCOHOL Y OTRAS SUSTANCIAS DURANTE EL EMBARAZO

9. El Marroun H, Schmidt MN, Franken IHA, Jaddoe VWV, Hofman A, van der Lugt A, et al. Prenatal tobacco exposure and brain morphology: a prospective study in young children. *Neuropsychopharmacology*. 2014 Mar;39(4):792–800.
10. Lange S, Rovet J, Rehm J, Popova S. Neurodevelopmental profile of Fetal Alcohol Spectrum Disorder: A systematic review. *BMC Psychol*. 2017 Jun 23;5(1):22.
11. Bublitz MH, Stroud LR. Maternal smoking during pregnancy and offspring brain structure and function: review and agenda for future research. *Nicotine Tob Res*. 2012 Apr;14(4):388–97.
12. Scott-Goodwin AC, Puerto M, Moreno I. Toxic effects of prenatal exposure to alcohol, tobacco and other drugs. *Reprod Toxicol*. 2016;61:120–30.
13. Johnson RD, Horowitz M, Maddox AF, Wishart JM, Shearman DJ. Cigarette smoking and rate of gastric emptying: effect on alcohol absorption. *BMJ*. 1991 Jan 5;302(6767):20–3.
14. Gilbertson RJ, Barron S. Neonatal ethanol and nicotine exposure causes locomotor activity changes in preweanling animals. *Pharmacol Biochem Behav*. 2005 May;81(1):54–64.
15. Parnell SE, West JR, Chen W-JA. Nicotine decreases blood alcohol concentrations in adult rats: a phenomenon potentially related to gastric function. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006 Aug;30(8):1408–13.
16. Hamułka J, Zielińska MA, Chądzyńska K. The combined effects of alcohol and tobacco use during pregnancy on birth outcomes. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2018;69(1):45–54.
17. Odendaal HJ, Steyn DW, Elliott A, Burd L. Combined effects of cigarette smoking and alcohol consumption on perinatal outcome. *Gynecol Obstet Invest*. 2009;67(1):1–8.
18. Hurt H, Malmud E, Betancourt L, Braitman LE, Brodsky NL, Giannetta J. Children with in utero cocaine exposure do not differ from control subjects on intelligence testing. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997 Dec;151(12):1237–41.
19. Ackerman JP, Riggins T, Black MM. A review of the effects of prenatal cocaine exposure among school-aged children. *Pediatrics*. 2010 Mar;125(3):554–65.
20. Maia AF da S, Martins FT, Silva Neto L da, Alves RB, De Fátima Â. Cocaethylene, the in vivo product of cocaine and ethanol, is a narcotic more potent than its precursors. *Acta Crystallogr C Struct Chem*. 2017 Oct 1;73(Pt 10):780–3.
21. Farré M, de la Torre R, González ML, Terán MT, Roset PN, Menoyo E, et al. Cocaine and alcohol interactions in humans: neuroendocrine effects and cocaethylene metabolism. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997 Oct;283(1):164–76.

EFFECTOS COMBINADOS DE EXPOSICIÓN A ALCOHOL Y OTRAS SUSTANCIAS DURANTE EL EMBARAZO

22. Chen WJ, West JR. Cocaethylene exposure during the brain growth spurt period: brain growth restrictions and neurochemistry studies. *Brain Res Dev Brain Res.* 1997 Jun 18;100(2):220–9.
23. Randall CL, Cook JL, Thomas SE, White NM. Alcohol plus cocaine prenatally is more deleterious than either drug alone. *Neurotoxicol Teratol.* 1999 Dec;21(6):673–8.
24. Blinick G, Wallach RC, Jerez E, Ackerman BD. Drug addiction in pregnancy and the neonate. *Am J Obstet Gynecol.* 1976 May 15;125(2):135–42.
25. Chen H-H, Chiang Y-C, Yuan ZF, Kuo C-C, Lai M-D, Hung T-W, et al. Buprenorphine, methadone, and morphine treatment during pregnancy: behavioral effects on the offspring in rats. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:609–18.
26. Wang Y, Han T-Z. Prenatal exposure to heroin in mice elicits memory deficits that can be attributed to neuronal apoptosis. *Neuroscience.* 2009 May 5;160(2):330–8.
27. Kaltenbach K, O’Grady KE, Heil SH, Salisbury AL, Coyle MG, Fischer G, et al. Prenatal exposure to methadone or buprenorphine: Early childhood developmental outcomes. *Drug Alcohol Depend.* 2018 01;185:40–9.
28. Nygaard E, Slinning K, Moe V, Walhovd KB. Cognitive function of youths born to mothers with opioid and poly-substance abuse problems during pregnancy. *Child Neuropsychol.* 2017;23(2):159–87.
29. Caritis SN, Panigrahy A. Opioids affect the fetal brain: reframing the detoxification debate. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Dec;221(6):602–8.
30. Walhovd KB, Moe V, Slinning K, Due-Tønnessen P, Bjørnerud A, Dale AM, et al. Volumetric cerebral characteristics of children exposed to opiates and other substances in utero. *Neuroimage.* 2007 Jul 15;36(4):1331–44.
31. Sirnes E, Oltedal L, Bartsch H, Eide GE, Elgen IB, Aukland SM. Brain morphology in school-aged children with prenatal opioid exposure: A structural MRI study. *Early Hum Dev.* 2017 Apr;106–107:33–9.
32. Chotro MG, Arias C. Prenatal exposure to ethanol increases ethanol consumption: a conditioned response? *Alcohol.* 2003 May;30(1):19–28.
33. Miranda-Morales RS, Molina JC, Spear NE, Abate P. Participation of the endogenous opioid system in the acquisition of a prenatal ethanol-related memory: effects on neonatal and preweanling responsiveness to ethanol. *Physiol Behav.* 2010 Aug 4;101(1):153–60.

EFFECTOS COMBINADOS DE EXPOSICIÓN A ALCOHOL Y OTRAS SUSTANCIAS DURANTE EL EMBARAZO

34. Gunn JKL, Rosales CB, Center KE, Nuñez A, Gibson SJ, Christ C, et al. Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016 Apr 5;6(4):e009986.
35. Mackie K. Cannabinoid receptors: where they are and what they do. *J Neuroendocrinol*. 2008 May;20 Suppl 1:10–4.
36. Metz TD, Stickrath EH. Marijuana use in pregnancy and lactation: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Dec;213(6):761–78.
37. Fried PA, Watkinson B. 36- and 48-month neurobehavioral follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes, and alcohol. *J Dev Behav Pediatr*. 1990 Apr;11(2):49–58.
38. Day NL, Richardson GA, Goldschmidt L, Robles N, Taylor PM, Stoffer DS, et al. Effect of prenatal marijuana exposure on the cognitive development of offspring at age three. *Neurotoxicol Teratol*. 1994 Apr;16(2):169–75.
39. Huizink AC, Mulder EJH. Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30(1):24–41.
40. Goldschmidt L, Richardson GA, Cornelius MD, Day NL. Prenatal marijuana and alcohol exposure and academic achievement at age 10. *Neurotoxicol Teratol*. 2004 Aug;26(4):521–32.
41. Slamberová R, Pometlová M, Syllabová L, Mancusková M. Learning in the Place navigation task, not the New-learning task, is altered by prenatal methamphetamine exposure. *Brain Res Dev Brain Res*. 2005 Jun 30;157(2):217–9.
42. Williams MT, Blankenmeyer TL, Schaefer TL, Brown CA, Gudelsky GA, Vorhees CV. Long-term effects of neonatal methamphetamine exposure in rats on spatial learning in the Barnes maze and on cliff avoidance, corticosterone release, and neurotoxicity in adulthood. *Brain Res Dev Brain Res*. 2003 Dec 30;147(1–2):163–75.
43. Jeng W, Wong AW, Ting-A-Kee R, Wells PG. Methamphetamine-enhanced embryonic oxidative DNA damage and neurodevelopmental deficits. *Free Radic Biol Med*. 2005 Aug 1;39(3):317–26.
44. Cernerud L, Eriksson M, Jonsson B, Steneroth G, Zetterström R. Amphetamine addiction during pregnancy: 14-year follow-up of growth and school performance. *Acta Paediatr*. 1996 Feb;85(2):204–8.

EFFECTOS COMBINADOS DE EXPOSICIÓN A ALCOHOL Y OTRAS SUSTANCIAS DURANTE EL EMBARAZO

45. Chang L, Smith LM, LoPresti C, Yonekura ML, Kuo J, Walot I, et al. Smaller subcortical volumes and cognitive deficits in children with prenatal methamphetamine exposure. *Psychiatry Res.* 2004 Dec 15;132(2):95–106.