

**INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE BAJA
CALIFORNIA**

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI

DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

Título de la investigación:

**“RESULTADOS ADVERSOS MATERNOS Y PERINATALES EN EMBARAZADAS
USUARIAS DE DROGAS EN COMPARACIÓN CON UN GRUPO CONTROL EN
EL HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE MEXICALI DURANTE EL PERIODO
JULIO 2019 A ENERO 2020”**

Trabajo terminal para obtener el diploma de especialidad en

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Registro institucional del proyecto de investigación: 02-01-HMI/GO//2020-02-05-273

Presenta:

DRA. ANDREA GUADALUPE BARRERA GARCÍA

Mexicali, B. C. Febrero 2020

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI
COORDINACIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



Título de la investigación:

**“RESULTADOS ADVERSOS MATERNOS Y PERINATALES EN
EMBARAZADAS USUARIAS DE DROGAS EN COMPARACIÓN CON UN
GRUPO CONTROL EN EL HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE MEXICALI
DURANTE EL PERIODO JULIO 2019 A ENERO 2020”**

Trabajo terminal para obtener el diploma de especialidad en

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Presenta:

DRA. ANDREA GUADALUPE BARRERA GARCÍA

Mexicali, B. C. Febrero 2020

**INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE BAJA
CALIFORNIA**

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI

DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

Título de la investigación:

**“RESULTADOS ADVERSOS MATERNOS Y PERINATALES EN
EMBARAZADAS USUARIAS DE DROGAS EN COMPARACIÓN CON UN
GRUPO CONTROL EN EL HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE MEXICALI
DURANTE EL PERIODO JULIO 2019 A ENERO 2020”**

**Trabajo terminal para obtener el diploma de especialidad en
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

Registro institucional del proyecto de investigación: 02-01-HMI/GO//2020-02-05-273

Presenta:

DRA. ANDREA GUADALUPE BARRERA GARCÍA

Asesores:

DRA. ROSA PATRICIA CRUZ NIEVES

Profesor Titular Ginecología y Obstetricia Universidad Autónoma Baja California

DR. OCTAVIO GALINDO HERNÁNDEZ

Doctor en Ciencias e Investigador de Tiempo Completo Universidad Autónoma de
Baja California

Mexicali, B. C. Febrero 2020

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI
COORDINACIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



Título de la investigación:

**“RESULTADOS ADVERSOS MATERNOS Y PERINATALES EN
EMBARAZADAS USUARIAS DE DROGAS EN COMPARACIÓN CON UN
GRUPO CONTROL EN EL HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE MEXICALI
DURANTE EL PERIODO JULIO 2019 A ENERO 2020”**

Trabajo terminal para obtener el diploma de especialidad en

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Registro institucional del proyecto de investigación: 02-01-HMI/GO//2020-02-05-273

Presenta:

DRA. ANDREA GUADALUPE BARRERA GARCÍA

Asesores:

DRA. ROSA PATRICIA CRUZ NIEVES

Profesor Titular Ginecología y Obstetricia Universidad Autónoma Baja California

DR. OCTAVIO GALINDO HERNÁNDEZ

Doctor en Ciencias e Investigador de Tiempo Completo Universidad Autónoma de
Baja California

Mexicali, B. C. Febrero 2020

HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI
HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE MEXICALI

DR. EDGAR ALLAN CASTILLO LÓPEZ
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI

DR. JOSÉ ROJAS SERRATO
DIRECTOR HOSPITAL MATERNO INFANTIL

DR. FRANCISCO JOSÉ ARTURO CALDERÓN MENDIETA
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI

DRA. ARACELI VAZQUEZ BRISEÑO
JEFE DE SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DR. JORGE ZAMORA PALACIOS
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN HOSPITAL MATERNO INFANTIL

DRA. YOLANDA ELIZABETH BENITEZ BENITEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DRA. ROSA PATRICIA CRUZ NIEVES
ASESOR TEMÁTICO DE TESIS

DR. OCTAVIO GALINDO HERNÁNDEZ
ASESOR METODOLÓGICO DE TESIS

DRA. ANDREA GUADALUPE BARRERA GARCÍA
RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

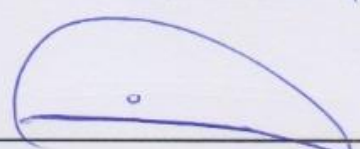
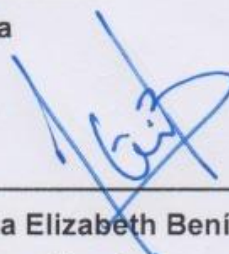
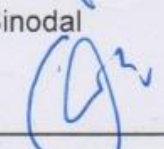
**CARTA DE DICTAMEN DE LA EVALUACION DEL DOCUMENTO DEL TRABAJO
TERMINAL PARA SUSTENTAR EL EXAMEN DE GRADO**



Mexicali, Baja California a 18 de Febrero del 2020.

Los abajo firmantes, miembros del Jurado Dictaminador del documento escrito denominado: **“Resultados adversos maternos y perinatales en embarazadas usuarias de drogas en comparación con un grupo control en Hospital Materno Infantil de Mexicali durante el periodo Julio 2019- Enero 2020”**, que para obtener el Diploma de la Especialidad en Ginecología y Obstetricia **Presentado por: Dra. Andrea Guadalupe Barrera García.**

Realizada la evaluación resolvimos: Aprobarla por UNANIMIDAD

	 _____ Dra. Marina Montañez Hinojosa Presidente	
_____ Dra. Araceli Vázquez Briseño Secretaria		_____ Dra. Yolanda Elizabeth Benítez Benítez Sinodal
		
_____ Dra. Brisia Sarai Espinoza Rodelo Sinodal		_____ Dr. Oscar Vicente López Macías Sinodal


Dra. Rosa Patricia Cruz Nieves

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, a mi familia, porque a pesar de la distancia me han hecho sentir su amor en todo momento.

A mis padres por su apoyo incondicional, por no dejarme sola aun cuando mis planes no siempre se apegan a sus consejos.

A mi hermana por compartir conmigo estos años, por ser mi fiel compañera y por rescatarme en cada postguardia.

A mi hermano, abuelos, tíos, primos, sobrinos, amigas, comadre; por recargar mi energía física y emocional en cada periodo vacacional.

Al doctor Jorge Zamora Palacios por recibirme tan positivamente desde el primer día que pise este hospital, por darme la oportunidad de formar parte de este proyecto y haberme hecho sentir como en casa, por apoyarme siempre en todos mis proyectos e inquietudes y por poner siempre la enseñanza en primer lugar.

A la doctora Yolanda Elizabeth Benitez Benitez, por su ejemplo como persona y como profesionista, por ver siempre por los residentes, por su apoyo que es un pilar en esta carrera de resistencia.

A mis amigas Brisia Espinoza, Tricia Romero y Rosa Cruz, por adoptarme desde el primer día como a una hermana menor, y por todo su apoyo.

A Rosa Patricia Cruz Nieves, por además ser parte de este proyecto, por su gusto por la enseñanza y por su visión hacia la formación médica.

Al resto de maestros que he tenido durante toda la residencia, por su paciencia, su confianza y por todos los consejos que me han dado para llegar a ser quien soy el día de hoy, una médico especialista, y por su impulso para buscar la subespecialidad.

A mis compañeros residentes, por ser parte de este camino, por su forma de trabajar en equipo, por aligerarnos la carga unos a otros, y por las enseñanzas que hemos compartido.

A los compañeros de enfermería por la amistad que hemos cultivado, por trabajar siempre con la mejor disposición, por cuidar a nuestras pacientes, por brindarnos café o desayuno en la postguardia, por estar en el campo de batalla con nosotros.

ÍNDICE

Contents

ÍNDICE	15
RESUMEN	16
I. INTRODUCCIÓN	18
II. MARCO TEÓRICO	19
III. ANTECEDENTES	26
IV. DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO	28
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	28
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	28
JUSTIFICACIÓN	28
OBJETIVO GENERAL	28
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	29
- DISEÑO DE ESTUDIO	29
- FUENTES PARA OBTENCIÓN DE PACIENTES	30
- UNIVERSO, MUESTRA Y TAMAÑO DE LA MUESTRA	30
- MARCO MUESTRAL	30
- CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN DE PACIENTES	30
- VARIABLES	31
- DEFINICIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES	31
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	32
ASPECTOS ÉTICOS	32
V. RESULTADOS	34
VI. DISCUSIÓN	44
VII. CONCLUSIÓN	46
VIII. PERSPECTIVA	47
IX. BIBLIOGRAFIA	49

RESUMEN

RESULTADOS ADVERSOS MATERNOS Y PERINATALES EN PACIENTES USUARIAS DE DROGAS EN COMPARACIÓN CON UN GRUPO CONTROL EN EL HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE MEXICALI DURANTE EL PERIODO JULIO 2019 A ENERO 2020

Antecedentes

En México el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, reportó una incidencia anual de 0.55% en el periodo que va del año 2001 al año 2005. El Hospital General de Mexicali reportó anteriormente una incidencia de 8.6 hijos de madres adictas durante el embarazo por cada 1000 nacidos vivos. En el Hospital Materno Infantil de Mexicali en datos no oficiales encontramos que 3.07% de las pacientes a las que se les atendió un nacimiento en el año 2017 fueron detectadas como consumidoras de sustancias ilícitas durante el embarazo.

El consumo de sustancias adictivas afecta con mayor frecuencia a mujeres entre 12 y 25 años. Trabajos realizados sobre el tema reportan que aproximadamente el 5% de las mujeres embarazadas consumen tóxicos; 15.4% usan cigarros de tabaco, y 9.4 a 35% consumen sustancias alcohólicas. El 38.9% de las pacientes consumidoras utilizan dos o más drogas.

Problema

Cocaína y anfetaminas provocan toxicidad cardiovascular, mayor en embarazadas, pudiendo simular preeclampsia. Tabaco y marihuana se relacionan a restricción del crecimiento, abrupto de placenta y muerte fetal.

La barrera placentaria es atravesada estas sustancias, convirtiendo al feto en un consumidor pasivo, susceptible de padecer síndrome de abstinencia intrauterino o en el momento del parto.

Hipótesis

Las pacientes toxicómanas gestantes presentan un aumento de casos de restricción de crecimiento intrauterino, desprendimiento prematuro de placenta, estado hipertensivo, parto pretérmino, óbito fetal o neonatos con síndrome de abstinencia, en comparación con el grupo control.

Justificación

El consumo de sustancias se ha relacionado con distintos efectos adversos que pueden asociarse a los efectos directos sobre el feto o bien a los efectos en la madre que pueden perjudicar el embarazo.

La cocaína, tiene efectos cardiovasculares, teniendo como principal mecanismo de daño feto-placentario la vasoconstricción. Por otro lado una investigación realizada

en base a la cinética placentaria de hierro relaciona los embarazos de pacientes consumidoras de drogas con disfunción placentaria.

Objetivo

Asociar resultados adversos como estados hipertensivos, restricción de crecimiento intrauterino, desprendimiento de placenta, parto pretérmino, óbito fetal o síndrome de abstinencia, en pacientes que cursan con uso de sustancias detectadas por medio de antidoping en orina, ya sean anfetaminas, barbitúricos, benzodiacepinas, cannabinoides, cocaína, opiáceos o metanfetaminas durante el embarazo, y comparar con un grupo control.

Metodología

Se realizó un estudio de casos y controles, transversal, descriptivo de asociación cruzada, observacional, prospectivo. La población de estudio comprendió a las pacientes atendidas en el Hospital Materno Infantil de Mexicali. Se realizó a cada paciente un cuestionario dirigido a detectar pacientes consumidoras de sustancias adictivas, en aquellas en las que se sospechó consumo durante la gestación se realizó antidoping, se tomaron muestras de sangre y placenta, y se dio seguimiento hasta su egreso del hospital. Se incluyeron pacientes cursando un embarazo único que aceptaron entrar al protocolo.

Resultados

Tuvimos 20 casos que tuvieron en promedio 26.4 años, el 95% tuvo antidoping positivo para anfetaminas y metanfetaminas, 15% fue positiva a cannabis, 40% de cesáreas en los casos contra 5.2% en los controles. Se documentó mayor número de complicaciones en el grupo de casos, mismas que cursaron más días de estancia intrahospitalaria. Se encontraron niveles significativamente más altos de nitrógeno ureico, urea, creatinina y deshidrogenasa láctica en los casos. En el grupo de casos hubo un mayor número de productos pequeños para la edad gestacional.

Conclusiones

Las pacientes toxicomanas no acuden a control prenatal ni se realizan ultrasonidos de rutina. Un mayor número de pacientes usuarias de drogas culmina su embarazo con cesárea. Las pacientes usuarias tienen mayor número de complicaciones. Cursan mayor estancia intrahospitalaria en comparación en el resto de la población. El uso de sustancias con toxicidad cardiovascular se manifiesta además como lesión renal crónica. Los efectos del abuso de sustancias y el descuido personal asociado tiene repercusión sobre el producto de la concepción. El embarazo es una oportunidad de captar a las pacientes para programas de rehabilitación.

I. INTRODUCCIÓN

El consumo de sustancias adictivas afecta con mayor frecuencia a mujeres entre 12 y 25 años. Se reporta consumo de sustancias ilícitas en hasta un 5% de embarazos, y hasta 15.4 y 35% de consumo de tabaco y alcohol, respectivamente.

En México el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, reportó una incidencia anual de 0.55% en el periodo que va del año 2001 al año 2005. El Hospital General de Mexicali reportó anteriormente una incidencia de 8.6 hijos de madres adictas durante el embarazo por cada 1000 nacidos vivos. En el Hospital Materno Infantil de Mexicali se reporta que 3.07% de las pacientes a las que se les atendió un nacimiento en el año 2017 fueron detectadas como consumidoras de sustancias ilícitas durante el embarazo.

El consumo de sustancias se ha relacionado con distintos efectos adversos que pueden asociarse a los efectos directos sobre el feto o bien a los efectos en la madre que pueden perjudicar el embarazo.

Se ha descrito que sustancias, como la cocaína, tienen efectos cardiovasculares, teniendo como principal mecanismo de daño feto-placentario la vasoconstricción. Por otro lado una investigación realizada en base a la cinética placentaria de hierro relaciona los embarazos de pacientes consumidoras de drogas con disfunción placentaria.

Se ha demostrado que las placentas hipóxicas expresan mayores cantidades de factores antiangiogénicos, mientras que factores proangiogénicos se ven disminuidos desde el primer trimestre de embarazo en pacientes que posteriormente desarrollan disfunción placentaria. Estos se encuentran en investigación ya que su alteración periférica se observa semanas antes de que se presenten las manifestaciones clínicas.

En este estudio tratamos de relacionar el consumo de sustancias adictivas con la ocurrencia de complicaciones en la madre y/o en el neonato comparando un grupo de pacientes consumidoras de sustancias contra otro grupo control.

II. MARCO TEÓRICO

Impacto del consumo de sustancias adictivas en el embarazo

El consumo de sustancias adictivas representa un problema nacional de salud pública; entre las mujeres de la población urbana se observa preferencia por marihuana y cocaína (prevalencia 0.3 y 0.1%, respectivamente), teniendo las anfetaminas una tendencia similar a ésta última^(4,7). La toxicomanía afecta sobre todo a personas menores de 30 años, es decir en edad fértil, en las mujeres el consumo más frecuente es entre los 12 y los 25 años^(1,4,7). Si se consideran solamente las pacientes adolescentes (12 a 17 años), el consumo de marihuana tiene una prevalencia de 0.6%, y el de cocaína 0.4%, según reportes del año 2011, después de éstas, la mayor frecuencia es para el uso de inhalables⁽⁴⁾.

Aproximadamente el 5% de las mujeres embarazadas consumen tóxicos⁽¹⁾. Otras fuentes reportan que 4 a 5.4% de las mujeres embarazadas usan sustancias ilícitas, mientras que 15.4% usan cigarros de tabaco, y 9.4 a 35% consumen sustancias alcohólicas^(3,5,7). En un estudio, se observó que el 38.9% de las pacientes consumidoras que se evaluaron consumían dos o más drogas⁽⁴⁾.

Un estudio realizado en Reino Unido a la población embarazada en el 2016, reportó que en la última década el alcohol y las drogas estuvieron directamente relacionados en el 2.2% de las muertes maternas, y que el 20% de las muertes maternas, ya fueran causas directas o indirectas, eran fumadoras^(7,8).

Las pacientes usuarias de drogas no acostumbran buscar control prenatal por culpa o vergüenza o miedo sobre las intervenciones médicas o legales que esto pueda traer consigo. Las usuarias de opioides usualmente no se percatan del embarazo si no lo están planeando y confunden los síntomas tempranos de embarazo con los síntomas por abstinencia de opioides. Los embarazos no planeados son comunes en estas pacientes, un estudio reportó que 86% de las pacientes usuarias de opioides tuvieron embarazos no planeados⁽³⁾.

Típicamente el embarazo motiva a las pacientes a modificar el abuso de sustancias en favor del beneficio fetal. Una encuesta nacional en Estados Unidos reportó abstinencia asociada al embarazo en un 57%. Desafortunadamente muchas de estas pacientes retoman el consumo de drogas en el año siguiente al nacimiento⁽³⁾. Aun así, el porcentaje de mujeres que abandonan totalmente la sustancia, o que disminuyen su consumo, es mayor en mujeres embarazadas que en mujeres que no lo están. A mayor contacto con personal capacitado y mejor control prenatal, los resultados son mejores; convirtiéndose así el embarazo en una oportunidad para la detección de estas pacientes y su inclusión en programas de tratamiento, con buena probabilidad de éxito⁽⁴⁾.

El abuso de drogas y la violencia doméstica se han asociado a un pobre apego materno y peores resultados en cuanto al temperamento de los infantes⁽²⁾. Además, la exposición a estas sustancias durante el embarazo conduce a riesgos derivados del consumo en sí, y de conductas o situaciones relacionadas a esto, como mala alimentación, pobre control prenatal y alta posibilidad de contagio de enfermedades de transmisión sexual o parenteral⁽⁴⁾, vivir en la calle o violencia por parte de la pareja⁽⁵⁾.

Se han utilizado distintos términos para identificar diferentes patrones de consumo en las pacientes⁽³⁾:

- a. Uso: consumo esporádico de alcohol o drogas sin que esto le genere consecuencias adversas.
- b. Abuso: aunque la frecuencia de uso de drogas o alcohol puede variar, la usuaria empieza a experimentar algunos efectos adversos.
- c. Dependencia física: estado de adaptación que se manifiesta específicamente con un síndrome de abstinencia que puede ser producido por el cese abrupto del consumo, una reducción rápida de la dosis, o por el uso de un antagonista.
- d. Dependencia psicológica: sensación subjetiva de necesidad de una sustancia psicoactiva específica, ya sea por sus efectos positivos o para evitar los efectos negativos de su abstinencia.
- e. Adicción: es una enfermedad primaria y crónica relacionada a la recompensa cerebral, motivación, memoria y los circuitos relacionados. La disfunción en estos circuitos lleva al individuo a buscar patológicamente recompensa y alivio por el uso de sustancias. Se caracteriza por la incapacidad para abstenerse consistentemente, el deterioro en el control del comportamiento, el deseo, el reconocimiento disminuido de los problemas significativos con las conductas propias y las relaciones interpersonales, y una respuesta emocional disfuncional, implicando ciclos de recaída y remisión⁽³⁾.

Varias asociaciones consideran el tamizaje de abuso de sustancias parte de un control prenatal completo y recomiendan interrogar a todas las embarazadas acerca del uso de alcohol y drogas ilícitas, en su primera visita prenatal y cada trimestre. En un reporte sobre control prenatal que no realizaba rutinariamente tamizaje para abuso de sustancias se identificó sólo una tercera parte de las madres de niños que fueron removidos del hogar por padres que abusaban de sustancias⁽³⁾.

Regularmente las pacientes niegan el uso de sustancias por miedo a las consecuencias legales que esto pueda tener, por otro lado un tamizaje objetivo, como las pruebas realizadas en orina, elimina la barrera que la negación impone, sin embargo eleva los costos y puede tener otras limitaciones⁽³⁾.

Se recomienda el uso de herramientas validadas para este tamizaje, como puede ser el CRAFFT Substance Abuse Screen for Adolescents and Young Adults; para mujeres mayores se ha utilizado el cuestionario NIDA Quick Screen, a pesar de que

ha sido validado para población general y no para mujeres embarazadas, pero tiene el beneficio de cuantificar el consumo de drogas ilícitas y de prescripción. Algunas otras herramientas de tamizaje que pueden ser utilizadas son TAPS, Substance Use Risk Profile-Pregnancy y Wayne Indirect Drug Use Screener⁽³⁾.

Los siguientes factores de riesgo deben de ser tomados en cuenta durante el control prenatal para sospechar de abuso de sustancias, aun cuando la paciente lo haya negado en el interrogatorio⁽³⁾:

- Mujer joven (especialmente adolescentes), soltera, bajo nivel educativo
- Inicio tardío de control prenatal
- Pérdida recurrente de consultas prenatales
- Deterioro del rendimiento escolar o laboral
- Cambio súbito en el comportamiento hacia la somnolencia, agitación, agresividad, desorientación, depresión, pérdida de peso, entre otros
- Actividad sexual de alto riesgo, o antecedente de infecciones de transmisión sexual
- Ambiente familiar o de pareja inestables
- Antecedentes obstétricos adversos sin explicación clara, como abortos, restricción de crecimiento, partos prematuros, óbitos, partos precipitados
- Hijos que no viven con la madre o han sido puestos a disposición de instituciones para su protección
- Historial médico asociado a complicaciones del uso de drogas
- Pobre dentición, pobre ganancia de peso
- Diagnóstico de desorden mental
- Historial familiar de abuso de sustancias
- Enfrentamientos con la ley por violencia, trauma o prostitución
- Tener una pareja usuaria de drogas⁽³⁾

No se recomienda el uso rutinario de pruebas de laboratorio para evidenciar el abuso de sustancias, debido a las limitaciones que tienen estos. Por otro lado, no existe un consenso con respecto a cuándo deben realizarse pruebas en mujeres embarazadas o cuál es el mejor método para analizar las muestras, entre las cuales las pruebas de orina son las más comunes⁽³⁾. Cuando se sospeche abuso de sustancias en la paciente, se debe acompañar siempre del uso de biomarcadores con el fin de disminuir el infradiagnóstico y prevenir efectos adversos⁽¹²⁾. Las posibles indicaciones clínicas para realizar alguna prueba de laboratorio en el embarazo incluyen⁽³⁾:

- Antecedente de una prueba positiva
- Monitoreo del uso de matadona o buprenorfina
- Desprendimiento de placenta
- Trabajo pretérmino idiopático
- Restricción de crecimiento intrauterino idiopático
- Solicitudes frecuentes de medicamentos de abuso
- Incumplimiento de un adecuado control prenatal

- Muerte fetal inexplicable⁽³⁾

Dado que un resultado positivo en las pruebas para detección de drogas puede tener implicaciones legales y económicas, las pacientes deben ser informadas previamente y deben firmar un consentimiento. Es aceptable realizar un examen para detección de drogas sin consentimiento de la paciente cuando esta se encuentra inconsciente, o presenta signos claros de intoxicación y es necesario confirmar el diagnóstico para su atención⁽³⁾.

Las pacientes que consumen sustancias durante el embarazo tienen un 10% de riesgo de aborto espontáneo y 2% de probabilidad de malformaciones congénitas⁽⁷⁾.

De acuerdo al efecto predominante sobre el sistema nervioso central, las sustancias psicoactivas pueden clasificarse⁽⁷⁾:

- Depresores
 - o Alcohol etílico
 - o Hipnóticos y sedantes (benzodiacepinas y barbitúricos)
 - o Solventes orgánicos (pegamentos, thinner, nafta)
 - o Opiáceos
 - o Gammahidroxibutirato
- Estimulantes
 - o Nicotina
 - o Xantinas (cafeína)
 - o Cocaína
 - o Anfetaminas y sus derivados (metanfetaminas, extasis)
- Perturbadoras. Alteran la percepción de la realidad; dependiendo de la sustancia pueden provocar alteraciones sensoriales, ilusiones, alucinaciones, efectos disociativos mente-cuerpo
 - o Cannabis
 - o Plantas efecto atropino-simil (floripón, chamico)
 - o Hongos Género Psilocibes (psilocibina)
 - o LSD (dietilamina del ácidolisérgico)
 - o Ketamina
 - o Fenciclidina (PCP, angel dust) ⁽⁷⁾

La barrera placentaria es atravesada por una importante cantidad de sustancias, convirtiendo al feto en un consumidor pasivo de las mismas, y por lo tanto susceptible de padecer síndrome de abstinencia intrauterino o en el momento del parto; mismo que puede presentarse como irritabilidad, temblor o mioclonías, trastornos del tono muscular, vómitos, diarrea, rechazo al alimento o convulsiones⁽⁹⁾.

Las consecuencias de la drogadicción materna dependen del tipo de droga, la dosis, el tiempo, la combinación de drogas, infecciones asociadas, mala alimentación, haciendo difícil delimitarlas⁽⁹⁾. Algunos de los efectos descritos son infartos cerebrales o síndrome de muerte súbita del lactante⁽⁹⁾.

Los lactantes hijos de madres toxicómanas presentan síndrome de abstinencia neonatal con menor severidad, en comparación con los niños que son alimentados con fórmula, esto debido al paso de estas sustancias a través de la leche materna, lo que disminuye la necesidad de tratamiento farmacológico⁽⁹⁾.

El tabaquismo durante el embarazo se asocia a resultados adversos, desde la concepción hasta los primeros meses posteriores al parto. Se piensa que estos efectos se deben en mayor medida a la nicotina y el monóxido de carbono, a través de la disminución del gradiente de oxígeno y el impedimento de la transferencia de nutrientes hacia el feto. Estos pacientes tienen mayor riesgo de restricción de crecimiento intrauterino, con una reducción del peso al nacer dependiente de la dosis de 150 a 450 gramos en comparación con las no fumadoras⁽⁷⁾.

Por otro lado, el tabaquismo ha tenido impacto también sobre la lactancia, 50% de las fumadoras refieren que este hábito ha afectado sus decisiones sobre lactancia, por otra parte el 10% de las pacientes suspenden la lactancia para continuar su hábito tabáquico; la nicotina se transfiere por leche materna en pequeñas cantidades, así los beneficios de la lactancia superan los riesgos potenciales. Efectos del tabaquismo en el embarazo, feto o neonato⁽⁷⁾:

- Primer trimestre
 - o Mayor riesgo de aborto
 - o Mayor riesgo de embarazo ectópico
- Segundo y tercer trimestre
 - o Placenta previa
 - o Desprendimiento prematuro de placenta
 - o Ruptura prematura de membranas
 - o Restricción de crecimiento intrauterino o bajo peso al nacer
 - o Parto pretérmino
 - o Óbito
 - o Mayor riesgo de preeclampsia
- Periodo neonatal
 - o Síndrome de distrés respiratorio
 - o Asma
 - o Deterioro cognitivo
 - o Apego deficiente
 - o Cese prematuro de lactancia materna⁽⁷⁾

El alcohol es un teratógeno con potencial de efectos irreversibles en el sistema nervioso central durante toda la gestación. Pueden variar dependiendo de la cantidad y el patrón de consumo, la genética materna y fetal, edad, nutrición y uso de otras sustancias⁽⁷⁾. Ésta sustancia cruza la barrera placentaria, y el hígado fetal es incapaz de metabolizarlo, por lo que pueden producirse niveles tóxicos; lo que resulta en el llamado síndrome alcohólico fetal, que se caracteriza por la triada clásica: fisuras palpebrales cortas, surco naso labial liso, labio superior liso y delgado⁽⁷⁾. Otras alteraciones asociadas al consumo de alcohol⁽⁷⁾:

- Microcefalia
- Anomalía estructural cerebral
- Convulsiones recurrentes no asociadas a fiebre
- Problemas en el desarrollo neuronal y aprendizaje
- Problemas de comportamiento como hiperactividad
- Problemas socioemocionales

La exposición prenatal al alcohol es una de las principales causas prevenibles de defectos al nacimiento y retraso mental⁽⁵⁾.

Estudios realizados en seres humanos muestran que la exposición a disolventes durante el embarazo, produce efectos teratogénicos; reportándose un patrón similar al síndrome alcohólico fetal. Las principales alteraciones asociadas son⁽⁴⁾:

- Muerte fetal
- Nacimiento prematuro
- Retraso de crecimiento intrauterino
- Bajo peso al nacer
- Malformaciones craneofaciales
- Retraso del desarrollo neuroconductual⁽⁴⁾

Múltiples complicaciones en el embarazo se han asociado al uso de opioides, aunque es difícil delimitar hasta qué punto se deben a efecto de los opioides, a los efectos de su abstinencia, o del uso concomitante de otras drogas, deficiencias nutricionales, psicológicas o socioeconómicas. Se enlistan⁽³⁾:

- Desprendimiento de placenta
- Muerte fetal
- Infección intraamniótica
- Restricción de crecimiento fetal
- Aspiración fetal de meconio
- Preeclampsia
- Parto pretérmino
- Ruptura prematura de membranas
- Insuficiencia placentaria
- Aborto
- Hemorragia postparto
- Tromboflebitis séptica⁽³⁾

La marihuana es la sustancia ilícita más utilizada durante el embarazo. La prevalencia varía de acuerdo a la edad materna, raza o etnicidad y estrato socio-económico, variando desde 2-5% hasta 30%. Un estudio en los Estados Unidos reportó que el porcentaje de mujeres que creen que el uso regular de marihuana durante el embarazo no representa riesgo, aumentó de 4.6% en 2005 a 19% en 2015. El mayor número de mujeres embarazadas en las que se reportó uso de marihuana en el mes previo, ocurrió en las pacientes entre 18 y 25 años.

Aproximadamente el 50% de las pacientes que consumen marihuana, lo continuarán haciéndolo durante el embarazo⁽³⁾. Sus efectos reportados en el embarazo son⁽⁴⁾:

- Retraso de crecimiento intrauterino
- Déficit de memoria
- Déficit de habituación a estímulos novedosos
- Alteración de la interacción de los sistemas hormonales materno y fetal
- Vulnerabilidad del hipocampo y la amígdala⁽⁴⁾

La cocaína cruza la barrera hemato-encefálica materna y fetal, ya que cruza fácilmente también la placenta; siendo la vasoconstricción el mayor mecanismo de daño fetal y placentario^(3,11).

Se ha sugerido que los efectos de la cocaína se relacionan con la dosis y el momento de consumo. El uso de cocaína aumenta significativamente el riesgo de⁽³⁾:

- Parto pretérmino
- Bajo peso al nacer
- Pequeño para edad gestacional
- Menor edad gestacional al nacimiento
- Menor peso al nacer^(3,5)
- Disminución del perímetro cefálico
- Malformaciones cardíacas
- Alteración de la maduración pulmonar fetal
- Alteraciones neuroconductuales⁽⁴⁾

La toxicidad cardiovascular de la cocaína esta aumentada en las mujeres embarazadas, lo que usualmente causa hipertensión, pudiendo similar preeclampsia. Está contraindicado el uso de beta bloqueadores en estas pacientes ya que pueden causar isquemia miocárdica; en ellas se prefiere el uso de hidralazina⁽³⁾.

Los efectos del consumo de anfetaminas son similares a los descritos por consumo de cocaína, por el mecanismo de acción similar de ambas drogas⁽⁴⁾.

III. ANTECEDENTES

En México el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, reportó una incidencia anual de 0.55% en el periodo que va del año 2001 al año 2005⁽⁹⁾. El Hospital General de Mexicali reportó anteriormente una incidencia de 8.6 hijos de madres adictas durante el embarazo por cada 1000 nacidos vivos⁽⁹⁾. En el Hospital Materno Infantil de Mexicali se reporta que 3.07% de las pacientes a las que se les atendió un nacimiento en el año 2017 fueron detectadas como consumidoras de sustancias ilícitas durante el embarazo.

La Encuesta de Estudiantes 2006 reflejó una alta comorbilidad entre consumo de drogas y conductas de riesgo, como tener relaciones sexuales sin protección, lo que es dos veces más frecuente entre las consumidoras de sustancias (6.8%) que entre las no consumidoras (2.3%), lo que incrementa la posibilidad de un embarazo no planeado⁽⁴⁾.

La adicción a drogas estimulantes provocan una alteración en la regulación de la homeostasis de hierro; de modo que el uso regular de estas incrementa la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica, permitiendo un mayor paso de hierro al parénquima cerebral, depósito de hierro en los ganglios basales, principalmente en oligodendrocitos, disminuyen la inmunidad innata, convirtiendo a sus consumidores a infecciones e inflamación crónica, alterando la homeostasis periférica de hierro al reducir su absorción o la síntesis de hemo, lo que se refleja en la reducción de la saturación de hierro y transferrina, por último, el consumo crónico de estimulantes puede cambiar las preferencias dietéticas, particularmente hacia los alimentos grasos, lo que afecta la absorción de hierro y su biodisponibilidad por falta de su transportador. La acumulación cerebral excesiva de hierro se ha reconocido como uno de los cambios patológicos involucrados en trastornos neurodegenerativos⁽¹⁰⁾.

También se ha descubierto un aumento en el nivel de hierro relacionado a la hepatopatía alcohólica; donde incluso el consumo de alcohol leve a moderado ha demostrado incrementar la prevalencia de sobrecarga de hierro. Tanto el alcohol como el hierro, causan individualmente estrés oxidativo y peroxidación lipídica, lo que culmina en lesión hepática⁽¹¹⁾.

La placenta se encarga de transferir hierro al feto, principalmente transportado por transferrina, misma que es crucial para la absorción de hierro, por lo que se ha pensado que su localización y expresión puede ser un marcador para distinguir la disfunción placentaria. Un estudio realizado bajo estas bases encontró que había variaciones en la expresión de transferrina en el sincitiotrofoblasto vellosa, donde fue significativamente menos en placentas normales, comparadas con placentas consideradas anormales por tratarse de pacientes con diabetes gestacional, hipertensión inducida por el embarazo y abuso de drogas. Concluyendo que en

embarazos anormales se puede requerir niveles elevados de transferrina para prevenir la deficiencia de hierro en el feto provocado por disfunción placentaria⁽¹¹⁾

.

IV. DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La disfunción placentaria se caracteriza por un defecto en la profundidad de la invasión trofoblástica y remodelado incompleto de las arterias espirales, por una falta de balance de los factores reguladores de la angiogénesis en la circulación materna⁽¹⁵⁾.

Cocaína y anfetaminas provocan toxicidad cardiovascular, mayor en embarazadas, pudiendo simular preeclampsia. Tabaco y marihuana se relacionan a restricción del crecimiento, abrupto de placenta y muerte fetal ^(3,4)

La barrera placentaria es atravesada estas sustancias, convirtiendo al feto en un consumidor pasivo, susceptible de padecer síndrome de abstinencia intrauterino o en el momento del parto⁽⁹⁾.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe una diferencia entre resultados adversos maternos y perinatales en embarazos de pacientes usuarias de drogas durante el mismo, y los embarazos de un grupo control en el Hospital Materno Infantil de Mexicali durante el periodo de julio 2019 a enero 2020?

JUSTIFICACIÓN

Es difícil esclarecer la totalidad de la patología del embarazo perjudicado por el uso de sustancias adictivas, esto debido a que no hay suficientes estudios bien estructurados que se enfoquen en el estudio de estas pacientes, principalmente por el hecho de que ellas difícilmente solicitan atención prenatal. Sin embargo, es un hecho que al tratarse de un problema de salud pública es de interés para el personal médico el generar evidencia a cerca de la paciente usuaria de drogas.

El consumo de sustancias se ha relacionado con distintos eventos adversos que pueden asociarse a los efectos directos sobre el feto o bien a los efectos en la madre que pueden perjudicar el embarazo.

Por mencionar ejemplos, la cocaína tiene efectos cardiovasculares, siendo su principal mecanismo de daño feto-placentario la vasoconstricción. Por otro lado una investigación realizada en base a la cinética placentaria de hierro relaciona los embarazos de pacientes consumidoras de drogas con disfunción placentaria.

OBJETIVO GENERAL

Asociar resultados adversos como estados hipertensivos, restricción de crecimiento intrauterino, desprendimiento de placenta, parto pretérmino, óbito fetal o síndrome

de abstinencia, en pacientes que cursan con uso de sustancias detectadas por medio de antidoping en orina, ya sean anfetaminas, barbitúricos, benzodiacepinas, cannabinoides, cocaína, opiáceos o metanfetaminas durante el embarazo, y comparar con un grupo control.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Detectar pacientes embarazadas que consumen sustancias nocivas por medio de cuestionario y antidoping.
- Obtener el perfil epidemiológico de gestantes toxicómanas.
- Analizar los resultados laboratoriales obtenidos de los grupos de casos y compararlos con los controles.
- Analizar cambios histopatológicos en placenta.
- Registrar resultados adversos presentados en la segunda mitad del embarazo o periodo perinatal.
- Establecer los resultados obtenidos en los hijos de madres toxicómanas.

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

- DISEÑO DE ESTUDIO

Prospectivo: Recolección de datos a partir del momento de captura de las pacientes.

Descriptivo: Recopilación y presentación de datos para dar una idea clara de una situación determinada, en función de un grupo de variables entre las que se buscara asociación entre ellas.

Observacional: Se utiliza la observación del fenómeno en estudio al momento de la recolección de datos, sin modificar las variables.

Transversal: La medición del fenómeno se realiza una vez en el tiempo.

- FUENTES PARA OBTENCIÓN DE PACIENTES

La fuente de información serán directamente las pacientes que lleguen a atenderse al hospital en el periodo de tiempo determinado y los datos recopilados en sus expedientes y los de los neonatos según corresponda.

- UNIVERSO, MUESTRA Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

- Hospital Materno Infantil de Mexicali
- Pacientes que acuden a dicho hospital, que son identificadas como usuarias de sustancias adictivas
- Atendidas por embarazo durante el periodo de enero de 2019 a enero de 2020

- MARCO MUESTRAL

- Muestreo no probabilístico
- Estudio piloto

- CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN DE PACIENTES

• CRITERIOS DE INCLUSIÓN

CASOS

- Acepta participar en estudio y firma consentimiento informado
- Antidoping positivo en por lo menos una de las sustancias evaluadas: anfetaminas, metanfetaminas, cannabis, benzodiazepinas, opiáceos, cocaína, barbitúricos
- Embarazo único
- Embarazo mayor a 28 semanas de gestación
- Puede o no tener alguna de las siguientes: tensión arterial arriba de 140/90 mmHg acompañada o no de proteinuria, peso fetal por debajo de la percentila 10 para su edad gestacional, oligohidramnios, malformaciones congénitas

CONTROLES

- Acepta participar en estudio y firma consentimiento informado
- Antidoping negativo en todas las sustancias evaluadas: anfetaminas, metanfetaminas, cannabis, benzodiazepinas, opiáceos, cocaína, barbitúricos
- Embarazo único vivo
- Embarazo mayor a 28 semanas de gestación

- Embarazo normoevolutivo: normotensas, sin proteinuria, adecuado crecimiento fetal

• CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

CASOS

- Aquellas pacientes que no deseen participar en el estudio o que se rehúsen a firmar el consentimiento informado
- No acepta realizar antidoping
- Parto fortuito
- Restricción con TORCH positivo
- Refiere consumo previo pero tiene antidoping negativo en todas las sustancias evaluadas: anfetaminas, metanfetaminas, cannabis, benzodiacepinas, opiáceos, cocaína, barbitúricos
- Pacientes con las siguientes comorbilidades: hipertensión crónica, diabetes mellitus gestacional o pregestacional, hipo-hipertiroidismo, cáncer de cualquier tipo, enfermedad renal crónica

CONTROLES

- Refiere haber consumido sustancias en el pasado
- Se conoce con patología crónica previo al embarazo: diabetes, hipertensión, alteraciones tiroideas o renales

• CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que se retiren antes de la conclusión de sus análisis
- Expediente extraviado
- Obtención de datos incompleta

- VARIABLES

INDEPENDIENTES

- Edad
- Uso de sustancias adictivas

• DEPENDIENTES

- Hb, Hto, Plt, VPM, Glu, Ur, Cr, Bt, Bi, Bd, AST, ALT, EGO
- Calificación de Apgar
- Calificación de Silverman
- Peso fetal
- Ingreso a UCIN
- Histopatología placentaria

- DEFINICIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES

Variable	Definición operacional	Categoría	Indicador
----------	------------------------	-----------	-----------

Edad	Años completos cumplidos al momento de la captura	Cuantitativa, discreta	Años
Uso de sustancias	Detección positiva por herramientas escritas o por laboratorio	Cualitativa, ordinal	Nula, única, múltiple
Hb, Hto, Plt, VPM, Glu, Ur, Cr, Bt, Bi, Bd, AST, ALT, EGO	Valores arrojados por estudios de laboratorio	Cuantitativa, continua	Mg/dL, varios
Apgar	Puntaje otorgado al neonato por el pediatra a los 1 y 5 min de nacimiento	Cuantitativa, discreta	0-10 puntos
Silverman	Puntaje otorgado al neonato por el pediatra posterior al nacimiento	Cuantitativa, discreta	0-10 puntos
Peso fetal	Fuerza gravitatoria del neonato medida en gramos al nacimiento	Cuantitativa, discreta	gramos
Ingreso a UCIN	Atención del neonato por medicina crítica neonatal	Cualitativa, nominal	Si/No
Histología placentaria	Descripción de estudio histopatológico	Cualitativa, ordinal	Descripción

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Se analizaron los casos de acuerdo con dos categorías: primera, pacientes con y sin resultado materno adverso y, segunda, con y sin resultado perinatal adverso.
- Las diferencias entre variables continuas se determinaron con t de Student no pareada (o la prueba de U Mann-Whitney para variables sin distribución normal).
- Se utilizó el test de Fisher para análisis de tablas de contingencia.
- En todos los casos se consideró un valor de $p < 0.05$ bimarinal como estadísticamente significativo

ASPECTOS ÉTICOS

- Se declara no haber conflictos de interés.

- Fue sometido a valoración por el comité de ética del Hospital Materno Infantil de Mexicali y Aprobado para su realización.

V. RESULTADOS

Para este estudio se capturaron un total de 76 pacientes. De estas 48 referían consumo de sustancias adictivas y 28 lo negaron. Dentro del grupo de pacientes que refirieron consumo de sustancias 25 tuvieron doping positivo, 17 lo tuvieron negativo y de 6 pruebas no se encontraron resultados, de las pacientes que tuvieron doping positivo sólo se pudo recolectar el expediente completo de 20 de ellas. En el grupo de pacientes que negaron consumo de sustancias ilícitas hubo 9 pacientes que refirieron consumo de alcohol y/o tabaco en algún momento del embarazo, 19 más negaron también el consumo de dichas sustancias y tuvieron también antidoping negativo. Por lo que finalmente el grupo de casos consta de 20 pacientes y el de controles de 19 pacientes.

Se estudiaron 2 grupos de pacientes, un grupo de casos y un grupo de controles. En el grupo de casos se incluyeron 20 pacientes y en el de controles fueron 19, se recabaron datos también de los recién nacidos de ambos grupos.

El grupo de casos (a) varió de 16 a 42 años, con promedio de 26.4 años, el mayor porcentaje fue de mujeres de 26-30 años. En el grupo de controles (b) el mayor porcentaje fue de mujeres entre 19 y 25 años.

El estado civil más frecuente en ambos grupos fue unión libre. En el grupo a 20% solteras, 80% unión libre. El grupo b.

En el grupo a la mayoría de las pacientes tenían más de 1 embarazo. 30% (n=6) fueron gesta 1, 25% (n=5) tuvieron 2 embarazos, 20% (n=4) fueron gesta 3, 20% (n=4) fueron gesta 4 o más.

En el grupo a la escolaridad más frecuente fue preparatoria trunca 30% (n=6, seguido de secundaria terminada 25% (n=5).

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE GESTANTES TOXICÓMANAS DEL HMI DE MEXICALI	
	%
Edad	
≤ 18 años	5 (n=1)
19-25 años	20 (n=4)
26-30 años	45 (n=9)
31-35 años	20 (n=4)
36-40 años	0 (n=0)
> 40 años	10 (n=2)
Escolaridad	
Nula	5 (n=1)
Primaria trunca	10 (n=2)
Primaria terminada	5 (n=1)
Secundaria trunca	15 (n=3)
Secundaria terminada	25 (n=5)
Preparatoria trunca	30 (n=6)
Preparatoria terminada	10 (n=2)
Estado civil	
Soltera	20 (n=4)
Unión libre	80 (n=16)
Ocupación	
Ama de casa	75 (n=15)
Otro (Estilista, mesera, limpieza de lotes, agricultora)	25 (n=5)
Lugar de origen	
Mexicali	60 (n=12)
Otro	40 (n=8)
Violencia intrafamiliar	
Si	5 (n=1)
No	95 (n=19)

Tabla1. Perfil epidemiológico de gestantes toxicómanas del HMI de Mexicali. Se muestra de manera descriptiva los datos obtenidos en porcentajes.

El 75% (n=15) de las pacientes del grupo a fue ama de casa. Y el resto (25%, n=5) tenían otras ocupaciones.

Su lugar de origen fue 60% Mexicali y 40% fueron de otro lugar.

Sólo 5% (n=1) de ellas acepto sufrir violencia intrafamiliar, el otro 95% lo negó.

CONTROL PRENATAL GESTANTES TOXICÓMANAS DEL HMI DE MEXICALI	
	%
Diagnóstico de embarazo	
1er trimestre	30 (n=6)
2do trimestre	30 (n=6)
3er trimestre	5 (n=1)
Desconocido	35 (n=7)
# Consultas	
0	40 (n=8)
1	5 (n=1)
2	5 (n=1)
3	10 (n=2)
4 o más	15 (n=3)
Desconocido	30 (n=6)
# US	
0	25 (n=5)
1	30 (n=6)
2	25 (n=5)
3	20 (n=4)
Reporte	
Normal	87 (n=13)
Alterado *	13 (n=2)
Tabla2. Control prenatal en gestantes toxicómanas del HMI de Mexicali. Se muestra de manera descriptiva los datos obtenidos en porcentajes.	

De las 20 pacientes en el grupo de casos 6 iniciaron control prenatal en primer trimestre, 6 en segundo trimestre, 1 en tercer trimestre y 7 no especificaron cuando. 8 de ellas no llevaron ninguna consulta de control prenatal, 1 llevó 1 consulta, 1 llevo 2 consultas, 2 llevaron 3 consultas, 3 llevaron 4 o más y 6 no refirieron el número de consultas de control prenatal. 5 de estas pacientes no se realizaron ningún estudio de ultrasonido obstétrico, 6 se realizaron 1 a lo largo del embarazo, 5 se realizaron 2 ultrasonidos y 4 más se realizaron 3 ultrasonidos; de todos estos sólo 2 refirieron un reporte alterado de ultrasonografía sin especificar el hallazgo, el resto refirieron ecografías normales.

En cuanto al uso de sustancias adictivas, el grupo afectado aceptó en 85% haber utilizado drogas previo al embarazo y 75% refirió continuar usando estas sustancias durante el embarazo. El total de ellas tuvieron antidoping positivo, hubo 19 casos positivos para anfetamina y metanfetamina respectivamente, y 3 positivos

para cannabinoides.

A) USO DE DROGAS						
Uso previo de drogas			Uso de drogas durante el embarazo			
Afirmado	Negado		Afirmado	Negado		
85 % (n=17)	15 % (n=3)		75% (n=15%)	25 % (n=5)		
B) DOPING						
ANF		MET		CANN		
19		19		3		
C)	CRAFFT			NIDA		
0	1	2+	BAJO	MODERADO	ALTO	
1	1	2	3	10	3	

Tabla3. Información sobre el consumo de drogas. Se muestra de manera descriptiva los datos obtenidos. A) Uso de drogas antes y durante el embarazo. B) Positividad del Dopig. C) Escalas.

A todas las pacientes se les realizó un cuestionario para detección de uso de sustancias de acuerdo a su edad, para aquellas menores de 19 años se aplicó el cuestionario CRAFFT y para quienes eran mayores de esa edad se aplicó el NIDA Quick Screen, por medio de estos se detectó a 2 pacientes adolescentes con riesgo alto, 10 adultas con riesgo moderado y 3 adultas con riesgo alto.

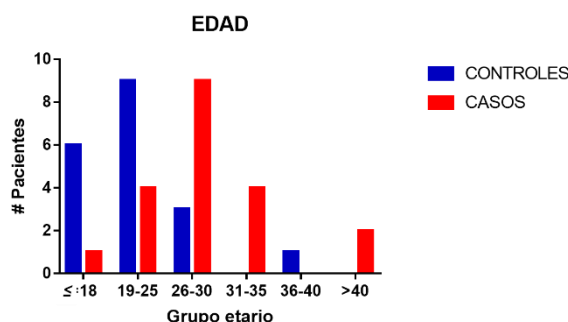


Figura 1. Distribución por edad de las pacientes estudiadas. Se observan los grupos de edad más afectados de las pacientes embarazadas usuarias de drogas en comparación con pacientes de grupo control.

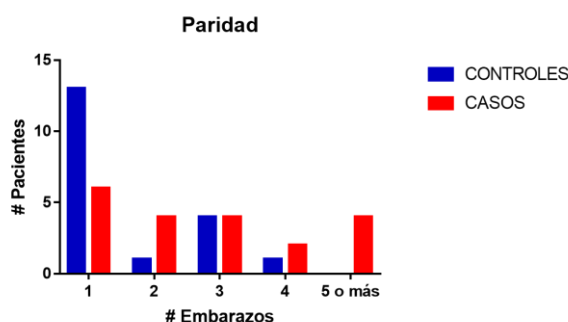


Figura 2. Paridad en las pacientes estudiadas. Se muestra el número de embarazos en controles vs casos respectivamente.

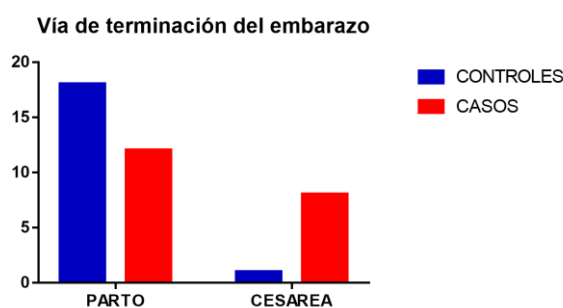


Figura 3. Vía de terminación del embarazo. Se observa un aumento en el número de cesáreas en el grupo de casos.

Comparando los grupos encontramos que los porcentajes obtenidos en controles vs casos respectivamente fueron: ≤18 años, 31.5% (n=6) vs 5 % (n=1); 19-25 años, 47.4% (n=8) vs 20 % (n= 4); 26-30 años, 15.8% (n=3) vs 45% (n=9); 31-35 años, 0% vs 20% (n=4); 36-40 años, 5.7% (n= 1) vs 0%; y >40 años, 0 % vs 10% (n=2).

Al comparar la paridad de ambos grupos se encontró que hubo primigestas 68.4% (n=13) vs 30% (n=6), secundigestas 5.3% (n=1) vs 20% (n=4), trigestas 21% (n=4) vs 20% (n=4), cuádrigesta 5.3% (n=1) vs 10% (n=2), multigestas 0% vs 20% (n=4).

Comparando la vía de nacimiento se observó un aumento en el número de cesáreas en el grupo de casos siendo del 40% (n=8) en comparación con grupo control que fue del 5.2% (n=1), en este caso se obtuvo $p=0.0197$.

Se enlistaron las complicaciones ocurridas en cada grupo. En el grupo de casos se presentaron complicaciones como edema agudo pulmonar, preeclampsia con datos de severidad y sin datos de severidad, hipertensión gestacional, desgarros del canal de parto y atonía uterina. Mientras que en el grupo de controles se presentó hipertensión gestacional, retención de restos placentarios y desgarros de canal de parto.

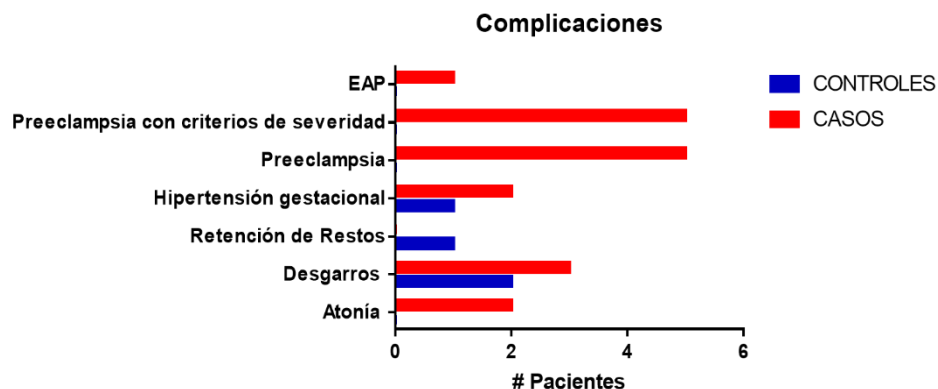


Figura 4. Complicaciones obstétricas. Se muestra el tipo de complicaciones periparto que surgieron durante la hospitalización en ambos grupos.

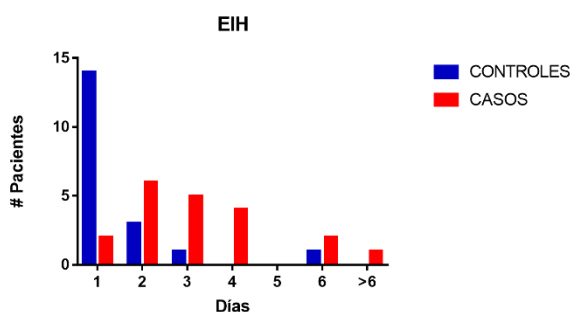


Figura 5. Días de estancia intrahospitalaria. Observamos el tiempo de hospitalización en los grupos de estudio.

La suma de los días de estancia intrahospitalaria de cada grupo corresponde a 65 días para los casos contra 29 de los controles. En comparación en el grupo de casos contra los controles tuvieron 1 día de estancia intrahospitalaria 2 pacientes contra 14; 2 días 6 contra 3; 3 días 5 contra 1; 4 días 4 contra 0, 6 días 2 contra 1 y 8 días 1 contra 0, respectivamente.

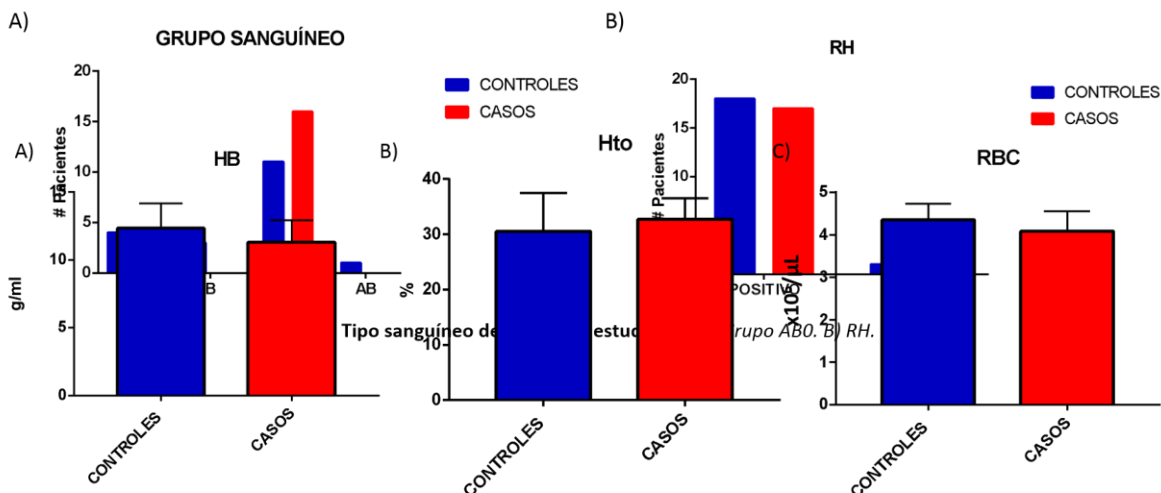


Figura 7. Biometría hemática. Fórmula Roja. A) Resultados de Hemoglobina expresado en g/mL. B) Valores de Hematocrito expresado en porcentaje. C) Conteo de células rojas.

* Existe diferencia significativa en el grupo de casos en comparación con grupo control. $p < 0.05$

Se compararon los resultados de laboratorio encontrando que ambos grupos tuvieron mayor número de grupo sanguíneo O con RH positivo.

En la fórmula roja encontramos que el grupo de casos tuvo un rango de hemoglobina de 6.9 a 13.4, contra los controles que fueron de 8.9 a 16.2. El

hematocrito tuvo un rango de 20 a 39.5 contra los controles con rango de 30.4 a 53.3. Conteo de glóbulos rojos 2.3 a 4.87×10^3 contra los controles con rango 3.56 a 5.19×10^3 . Estos no mostraron diferencias significativas.

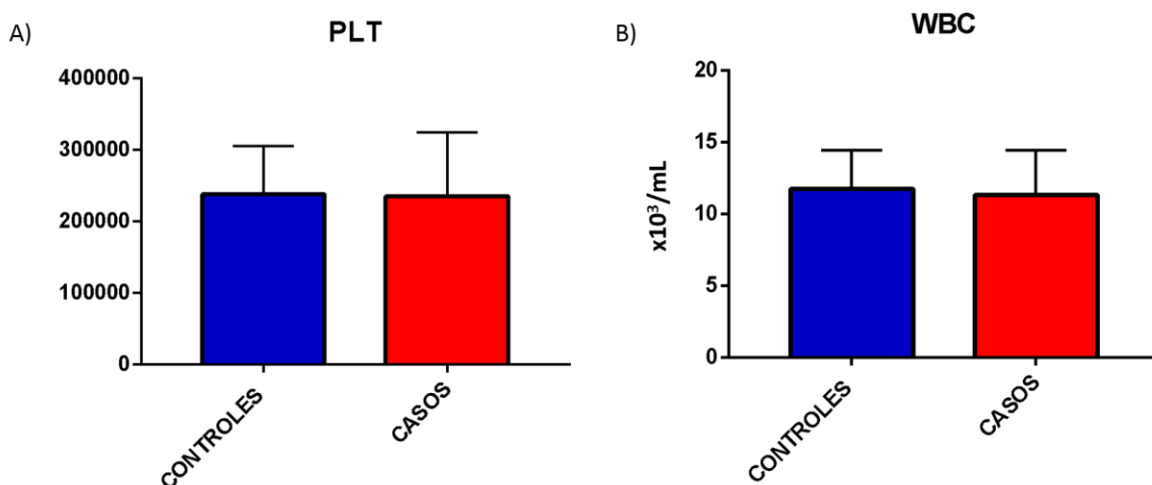


Figura 8. Biometría hemática. A) Resultado de Plaquetas. B) Conteo de células blancas.

* Existe diferencia significativa en el grupo de casos en comparación con grupo control. $p < 0.05$

Se compararon también otras líneas celulares encontrando que los casos tuvieron un rango de trombocitos 123 a 530×10^3 contra 135 a 435×10^3 en los controles, mientras que de leucocitos tuvieron un rango de 4.96 a 16.11×10^3 contra 8.35 a 19.3×10^3 , respectivamente; en estos puntos tampoco se reporta una diferencia significativa.

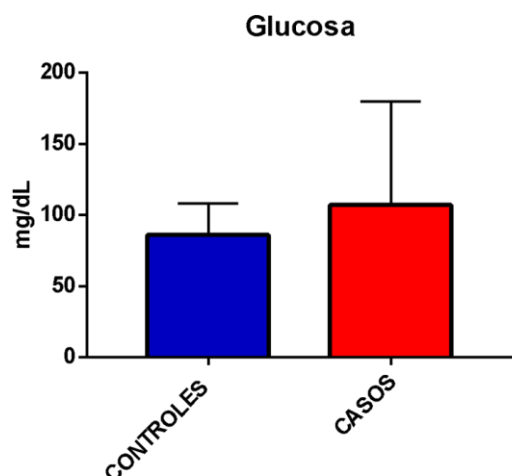


Figura 8. Niveles de glucemia.

* Existe diferencia significativa en el grupo de casos en comparación con grupo control. $p < 0.05$

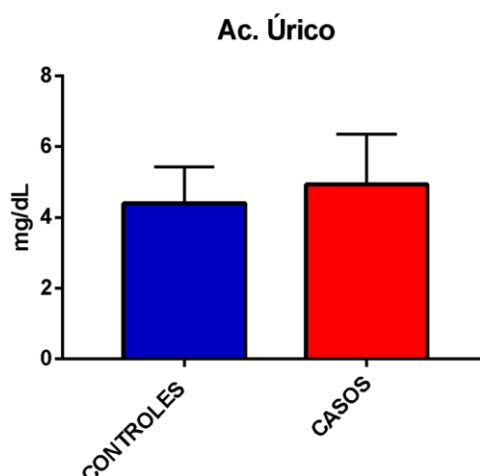


Figura 11. Niveles séricos de ácido úrico.

* Existe diferencia significativa en el grupo de casos en comparación con grupo control. $p < 0.05$

Se tomaron mediciones de química sanguínea donde se reportó glucosa con rango de 70 a 408 mg/dL en los casos y 45 a 120 para los controles, además de ácido úrico 3.1 a 7.6 mg/dL contra 2.2 a 5.1 mg/dL, AST 11 a 87 mg/dL contra 3 a 60 mg/dL; ALT 5 a 72 mg/dL contra 1 a 101 mg/dL; respectivamente para ambos grupos, ninguno de estos valores arrojó diferencias significativas.

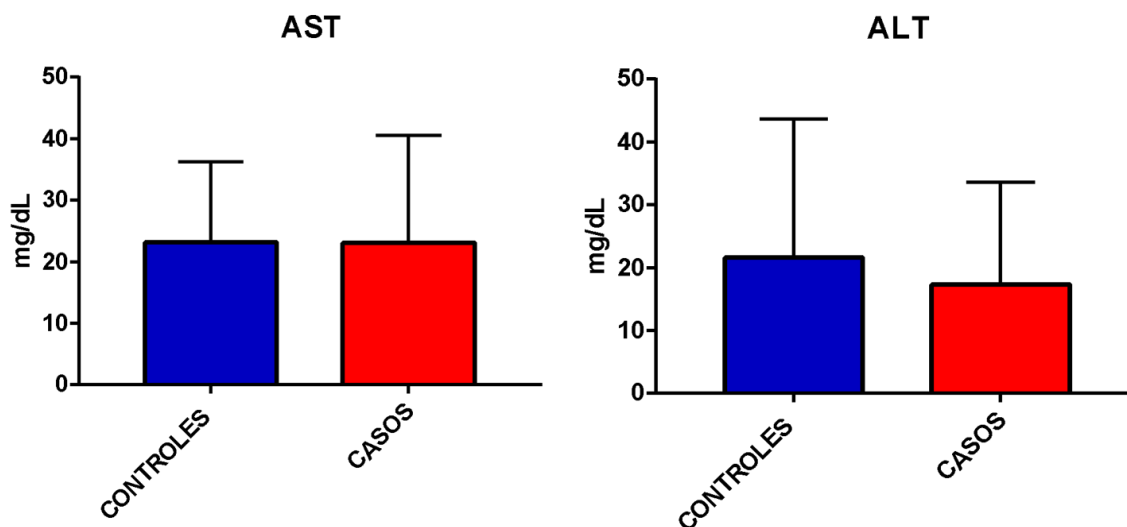


Figura 13. Niveles séricos de transaminasas hepáticas. A) Aspartato aminotransferasa (TGO). B) Alaninaminotransferasa (TGP).

* Existe diferencia significativa en el grupo de casos en comparación con grupo control. $p < 0.05$

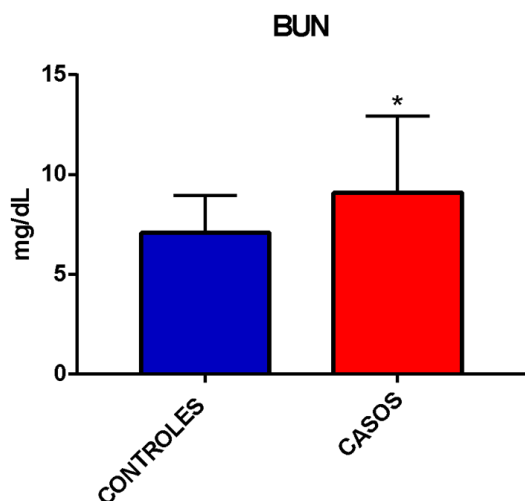


Figura 9. Niveles de Nitrógeno Ureico en Sangre.
 * Existe diferencia significativa en el grupo de casos en comparación con grupo control. $p<0.05$

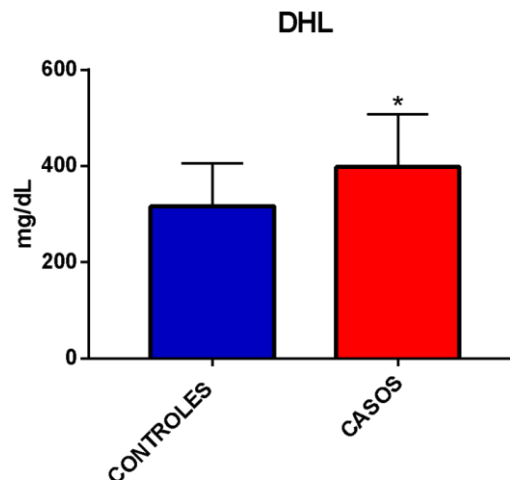


Figura 12. Niveles de lactato deshidrogenasa en suero materno.
 * Existe diferencia significativa en el grupo de casos en comparación con grupo control. $p<0.05$

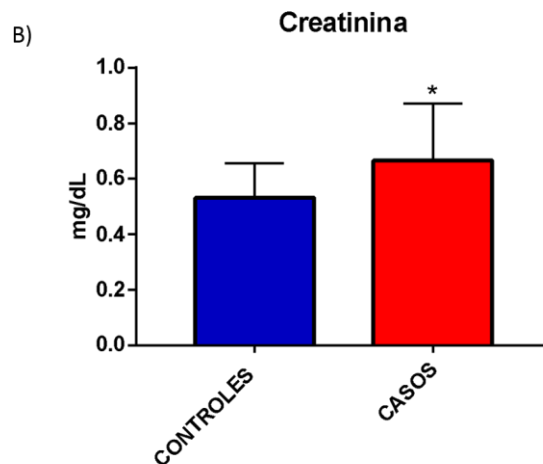
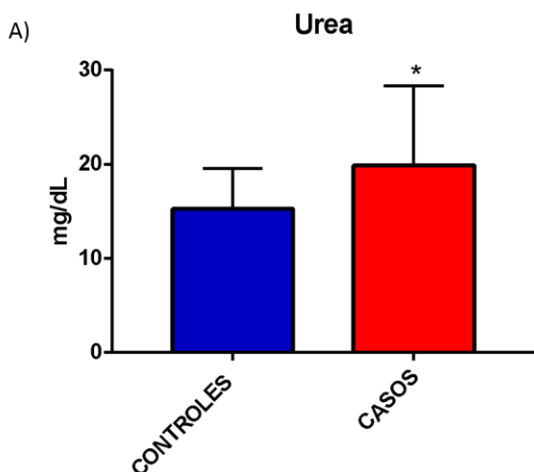


Figura 10. Pruebas de función renal. A) Niveles de urea séricos expresado en mg/dL. B) Niveles séricos de creatinina en mg/dL.
 * Existe diferencia significativa en el grupo de casos en comparación con grupo control. $p<0.05$

Las mediciones de nitrógeno uréico, urea, creatinina y deshidrogenasa láctica tuvieron los siguientes rangos en el grupo de casos y controles respectivamente para cada uno; 4 a 21 contra 2 a 11 mg/dL, 8.56 a 44.94 contra 4.28 a 23.54 mg/dL, 0.4 a 1 contra 0.3 a 0.9 mg/dL, y 235 a 693 contra 135 a 595 mg/dL. Estas mediciones fueron significativamente mayores para el grupo de casos.

Histopatológicamente se encontraron hallazgos en el tejido placentario tales como necrosis coagulativa y calcificación distrófica.

Se compararon también datos obtenidos a partir de los neonatos nacidos de ambos grupos de pacientes. A continuación se describen estos resultados.

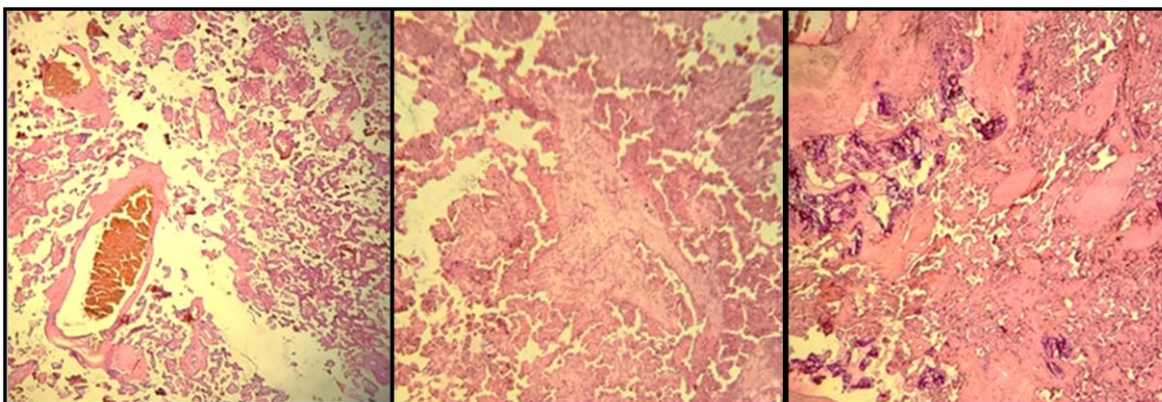


Figura 14. Cortes histológicos representativos. A) Corte histológico de placenta de paciente control, sin alteraciones de importancia. B y C) Cortes histológicos de placentas de grupo de casos. En la imagen B se observó necrosis coagulativa, en la imagen C se muestra calcificación distrófica.

NEONATO				
	CONTROLES		CASOS	
	SI	NO	SI	NO
VIVO	19	0	19	1
RCIU	0	19	3	17
GÉNERO				
	CONTROLES		CASOS	
	FEMENINO	MASCULINO	FEMENINO	MASCULINO
	9	10	10	10

Tabla 4. Datos generales de los productos.

En el grupo de casos se obtuvo un total de 19 neonatos vivos, 3 de ellos con restricción de crecimiento intrauterino, y 1 producto sin vida, en el grupo de controles se hubo un total de 19 productos vivos, ninguno de ellos con restricción de crecimiento.

Las valoraciones neonatales resultaron para el grupo de casos con 1 neonato con apgar <3, 2 con apgar 6, 9 apgar 8 y 7 apgar 9 en el primer minuto, a las 5 minutos tuvieron valores de 5, 1 neonato, 8, 1 neonato y 9 los otros 17. Los controles al primer minuto tuvieron <3, 1 neonato, 8, 10 neonatos y 9 los 8 restantes; a los 5 minutos, 1 tuvo apgar 5, 1 tuvo 8 y los 17 restantes tuvieron 9 puntos.

En la escala de silverman 10 del grupo de casos obtuvieron 0 puntos, 3 de ellos 1 punto, 4, 2 puntos y 1, 3 puntos. 15 de los controles tuvieron 0 puntos, 2 tuvieron 1 punto, 3 de ellos 2 puntos y ninguno llegó a 3 puntos.

Apgar								
	n							
Apgar 1'	≤ 3	4	5	6	7	8	9	10
Controles	1	0	0	0	0	10	8	0
Casos	1	0	0	2	0	9	7	0
Apgar 5'	≤ 3	4	5	6	7	8	9	10
Controles	0	0	0	0	0	1	17	1
Casos	0	0	1	0	0	1	17	0
Silverman								
	n							
	0	1	2	3				
Controles	15	2	3	0				
Casos	10	3	4	1				

Tabla 5. Condiciones de los productos al nacer. Se muestran las calificaciones de Apgar al minuto y a los 5 minutos, y Silverman.

PESO EN GRAMOS							
	n						
	≤1500	1600-2000	2001-2500	2501-3000	3001-3500	3501-4000	>4000
Controles	0	0	1	3	9	5	1
Casos	2	2	5	3	5	2	1
PESO PARA EDAD							
	n						
	PEG		AEG		GEG		
Controles	0		18		1		
Casos	9		6		4		

Tabla 6. Pesos de los productos al nacer.

Los pesos de los neonatos se distribuyeron de la siguiente forma en el grupo de casos, 2 pesaron menos de 1500 gr, 2 entre 1600 y 2000, 5 entre 2001 y 2500, 3 entre 2501 y 3000, 5 entre 3001 y 3500, 2 entre 3501 y 4000, y 1 mayor de 4000 gr. El grupo de controles tuvo 1 neonato entre 2001 y 2500, 3 entre 2501 y 3000, 9 entre 3001 y 3500, 5 entre 3501 y 4000, y 1 mayor de 4000 gr.

Con base en estos pesos los neonatos fueron clasificados para el grupo de casos 9 pequeños para la edad gestacional, 6 con peso adecuado para la edad y 4 grandes para la edad. Los controles fueron 18 con peso adecuado para la edad y 1 grande para la edad.

Las pruebas de antidoping dieron positivas en 14 de los casos para anfetaminas y en 14 para metanfetaminas. Mientras que en los controles se reportaron 15 negativos, y el resto no se encontraron reportados.

DOPING					
	n				
	NEGATIVO	N/A	ANF	MET	NO ESTÁ
Controles	15	0	0	0	5
Casos	3	1	14	14	1

Tabla 7. Resultados de Doping en los RN.

VI. DISCUSIÓN

Sánchez describe que en México entre las mujeres el consumo se da con mayor frecuencia entre las edades de 12 a 25 años (1). En nuestro grupo de casos predominaron edades entre 26 y 30 años.

Castillo y Gutiérrez en 2004 estudiaron a mujeres consumidoras de drogas que asistían a centros de tratamiento en la Ciudad de México, del total de 754 mujeres, que en promedio tenían 31 años; de ellas 51.2% era soltera, 32.6% casada o en unión libre, 30.1% algún grado de instrucción secundaria, 29.1% había cursado educación media superior, el 32.8% tenía empleo remunerado, 25.4% se dedicaba al hogar y 23.8% estaba estudiando. En nuestro estudio encontramos que de las 20 mujeres de en promedio 26.4 años, 20% fueron solteras y 80% vivían en unión libre; 15% tuvieron estudios de primaria, 40% de secundaria y 40% llegaron a preparatoria, 75% se dedicaban al hogar y 25% a otras actividades.

Las usuarias de drogas no acostumbran buscar control prenatal por culpa, vergüenza o miedo. Las usuarias de opioides usualmente no se percatan del embarazo y confunden los síntomas tempranos de embarazo con los síntomas por abstinencia de opioides. Los embarazos no planeados son comunes en estas pacientes, un estudio reportó que 86% de las pacientes usuarias de opioides tuvieron embarazos no planeados (Chang, 2018). En nuestro estudio sólo el 30% de las pacientes iniciaron su control prenatal durante el primer trimestre de embarazo. 40% refirieron no haber tenido ninguna consulta de control prenatal, mientras solo 15% refirieron tener 4 o más. 25% no se realizó ultrasonidos durante el embarazo, 30% realizó sólo 1. 85% aceptaron haber utilizado drogas previo al embarazo y 75% durante el mismo. 15% negaron haber usado sustancias previo al embarazo, 25% negaron haberlas consumido durante el mismo. Todas estas pacientes tuvieron antidoping positivo.

La ENCODAT 2016-2017 describe una mayor prevalencia de drogas ilegales en el norte del país. El consumo de marihuana y cocaína ha presentado prevalencias altas en esta zona en los últimos años. El 95% de las pacientes del grupo casos tuvo antidoping positivo para anfetaminas y metanfetaminas. 15% fue positiva a cannabis.

Múltiples complicaciones en el embarazo se han asociado al uso de opioides, aunque es difícil delimitar hasta qué punto se deben a efecto de los opioides, a los efectos de su abstinencia, o del uso concomitante de otras drogas, deficiencias nutricionales, psicológicas o socioeconómicas. Se mencionan: Desprendimiento de placenta, Muerte fetal, Infección intraamniótica, Restricción de crecimiento fetal, Aspiración fetal de meconio, Preeclampsia, Parto pretérmino, Ruptura prematura de membranas, Insuficiencia placentaria, Aborto, Hemorragia postparto, Tromboflebitis séptica.

Se ha sugerido que los efectos de la cocaína se relacionan con la dosis y el momento de consumo. El uso de cocaína aumenta significativamente el riesgo de: Parto pretérmino, Bajo peso al nacer, Pequeño para edad gestacional, Menor edad gestacional al nacimiento, Menor peso al nacer, Disminución del perímetro cefálico, Malformaciones cardíacas, Alteración de la maduración pulmonar fetal, Alteraciones neuroconductuales.

La toxicidad cardiovascular de la cocaína está aumentada en las mujeres embarazadas, lo que usualmente causa hipertensión, pudiendo similar

preeclampsia. Los efectos del consumo de anfetaminas son similares a los descritos por consumo de cocaína, por el mecanismo de acción similar de ambas drogas.

En nuestro estudio se observó un mayor número de cesáreas en el grupo de casos a comparación de los controles, 40% contra 5.2% respectivamente. Se observó una mayor ocurrencia de complicaciones en las pacientes del grupo de casos a comparación con las pacientes en el grupo de controles, para las que fueron: edema agudo pulmonar, preeclampsia, hipertensión gestacional, desgarros de canal de parto, atonía uterina. Contra Hipertensión gestacional, retención de restos placentarios y desgarros de canal de parto, respectivamente.

Las pacientes del grupo de casos cursaron más días de estancia intrahospitalaria, llegando en algunos casos a más de 6 días. A comparación de los controles que en su mayoría cursaron sólo 1 día de estancia intrahospitalaria.

El consumo de cocaína es responsable de la inducción de cambios renales tanto agudos como crónicos. De forma crónica pone en marcha cambios hemodinámicos y estructurales mediados por el incremento en el stress oxidativo y el estímulo del SRA que conducen a un incremento de la matriz mesangial, aumento de la fibrosis túbulo-intersticial e incremento de la aterogénesis.

Tiene un potente efecto vasoconstrictor sobre el músculo liso vascular. Está aumentada la entrada de calcio en la célula muscular lisa vascular, la síntesis de endotelina y la producción de catecolaminas por la médula adrenal con simultánea disminución de su recaptación en la sinapsis. Puede inducir de forma aguda infartos isquémicos renales a través de su potente efecto vasoconstrictor y por las alteraciones inducidas en la agregación plaquetaria y el incremento de la síntesis de tromboxano A2.

Se encontraron niveles significativamente más altos de Nitrogeno Úreico, Urea, Creatinina, Deshidrogenasa Láctica en pacientes del grupo de casos con respecto al grupo de controles.

Se observó en el grupo de casos un mayor número de productos pequeños para la edad gestacional en comparación con el grupo control. 14 de los productos en el grupo de casos tuvieron antidoping positivo para anfetaminas y metanfetaminas. Todos en el caso de controles fueron negativos.

VII. CONCLUSIÓN

Nuestra población usuaria de sustancias viven en su mayoría en unión libre, en general su mayor nivel educativo es de preparatoria, en ocasiones trunca, la mayoría se dedica a hogar.

No acuden a control prenatal ni se realizan ultrasonidos de rutina.

Para algunas es difícil aceptar que consumen sustancias durante el embarazo.

Las sustancias que predominan en nuestra población son anfetaminas y metanfetamias. La marihuana también es otra comúnmente utilizada.

Un mayor número de pacientes usuarias de drogas culmina su embarazo con cesárea.

Las pacientes usuarias tienen mayor número de complicaciones.

Cursan mayor estancia intrahospitalaria en comparación en el resto de la población.

El uso de sustancias con toxicidad cardiovascular se manifiesta además como lesión renal crónica.

Los efectos del abuso de sustancias y el descuido personal asociado tiene repercusión sobre el producto de la concepción.

Con los datos obtenidos podemos confirmar que nuestra población afectada se encuentra en edad fértil, lo que contribuye a embarazos no deseados y no cuidados.

El sentimiento de temor o culpa puede ser una oportunidad de captar a las pacientes para programas de rehabilitación.

Será necesario ampliar el estudio en busca de homogeneizar los grupos, aumentar el tamaño de muestra y tomar en cuenta otras variables para comparar.

Captar a estas pacientes e intentar intervenciones de rehabilitación podría impactar en la reducción de días de estancia intrahospitalaria maternos y neonatales, disminuir el número de cesáreas, disminuir el daño crónico a la salud de estas pacientes y disminuir gastos en salud a futuro.

VIII. PERSPECTIVA

Se ha demostrado que las placentas hipóxicas expresan mayores cantidades de sFlt-1, un agente antiangiogénico, mientras que el factor proangiogénico PIGF se ha visto disminuido desde el primer trimestre de embarazo en pacientes que posteriormente desarrollan disfunción placentaria. Ambos se encuentran en investigación ya que su alteración periférica se observa semanas antes de que se presenten las manifestaciones clínicas.

El espectro de la disfunción placentaria incluye a la preeclampsia, la restricción del crecimiento intrauterina y el abrupto de placenta. Aunque el origen no se conoce exactamente, estos padecimientos se caracterizan por un defecto en la profundidad de la invasión trofoblástica y un remodelado incompleto de las arterias espirales en la primera mitad del embarazo, lo que provoca una inadecuada perfusión en la segunda mitad. Este periodo de invasión trofoblástica que tiene su primera oleada en las semanas 12-14 y la segunda en las semanas 20-24, es el principal determinante de la calidad de la implantación de la placenta⁽¹⁵⁾.

En los últimos años la evidencia ha soportado que estas condiciones son provocadas por una falta de balance de los factores reguladores de la angiogénesis en la circulación materna; caracterizándose por un aumento de los factores antiangiogénicos como el sFlt-1 (tirosina cinasa-1 soluble tipo fms), y un decremento de las concentraciones de factores proangiogénicos como el PIGF (factor de crecimiento placentario), lo que está directamente relacionado a las manifestaciones asociadas con la disfunción placentaria, especialmente en las formas más severas⁽¹⁵⁾.

La continua investigación en torno a la preeclampsia, uno de los principales padecimientos obstétricos, y su relación con la función placentaria llevó a grupos de investigación familiarizados con el estudio de la angiogénesis a preguntarse sobre la expresión de sFlt-1 en estas pacientes. El sFlt-1 se ha reconocido como un factor importante implicado en la angiogénesis y vasculogénesis en enfermedades oncológicas, nefrológicas⁽¹⁴⁾, y que también es producido por la placenta⁽¹⁵⁾. Esta proteína actúa como potente factor antiangiogénico endógeno antagonista de dos factores proangiogénicos, el VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial) y PIGF. sFlt-1 es una variante soluble del receptor Flt-1, que se une a VEGF y PIGF e impide su interacción con los receptores endoteliales de superficie⁽¹⁴⁾; como el Flt-1, es expresado también en placenta, principalmente por el sincitiotrofoblasto y altamente afín a VEGF-A⁽¹⁵⁾, induciendo disfunción endotelial⁽¹⁴⁾. VEGF-A es un factor esencial en el desarrollo vascular placentario, así como para la proliferación y fenestración de las células endoteliales, y la permeabilidad vascular, PIGF es un miembro de la misma familia de agentes proangiogénicos altamente expresado en placenta que se une al receptor Flt-1. En casos de hipoxia se ha observado un aumento de la producción placentaria de la forma soluble sFlt-1, lo que reduce la disponibilidad de agentes proangiogénicos en la circulación materna ya que se une a ellos⁽¹⁵⁾.

Se ha demostrado que in vitro las placentas hipóxicas expresan mucha mayor cantidad de sFlt-1, y que las concentraciones en suero se encuentran aumentadas hasta 5 semanas antes de la presentación clínica en pacientes que desarrollan preeclampsia⁽¹⁴⁾. Posterior a estos hallazgos en pacientes con preeclampsia los estudios se han extendido a otras condiciones dentro del espectro de la disfunción placentaria, sFlt-1 se ha encontrado marcadamente elevado sobre todo en aquellos casos que inician de forma temprana, y la razón sFlt-1/PIGF con marcada elevación poco tiempo después del inicio de esta condición. Cuando la disfunción inicia de forma tardía se ha asociado a menos o nulo daño placentario, usualmente se presenta con productos de adecuado o alto peso para la edad gestacional, con pocas complicaciones y un perfil angiogénico normal, aunque en ocasiones puede presentarse con alteraciones en dicho perfil y asociarse a restricción de crecimiento intrauterino. Se cree que no basta la alteración en la invasión y remodelación placentaria para provocar alguna de estas condiciones, sino que a esto se le suman otros factores maternos o mecanismos alternativos⁽¹⁵⁾.

Durante un embarazo normal sFlt-1 se mantiene constante hasta las semanas 29-33, cuando empieza a elevarse hasta el parto. Mientras que PIGF aumenta progresivamente desde el primer trimestre, con mayor velocidad durante el segundo trimestre, para tener su acmé en las semanas 29-33 y posteriormente disminuye. En la disfunción placentaria los niveles de sFlt-1 se incrementan significativamente más de un mes antes del inicio de las manifestaciones clínicas, y los niveles de PIGF se ven significativamente disminuidos desde el primer trimestre en mujeres que llegan a desarrollar disfunción placentaria. Hacia el final del embarazo los niveles de sFlt-1 y PIGF tienden a ser similares, por lo que se hace difícil diferenciarlos.

La evaluación de estos marcadores angiogénicos puede dar información sobre el grado de disfunción placentaria pero no es específica de alguno de los padecimientos dentro del espectro⁽¹⁵⁾.

Por todo lo anterior se pretende continuar el estudio, con el objetivo de ampliar nuestra muestra e incluir otros grupos de pacientes, de forma que podamos comparar los niveles de factores reguladores de angiogénesis de cada grupo. Durante el trabajo presentado aquí nos dimos a la tarea de resguardar muestras de suero de todas nuestras pacientes con el fin de lograr lo antes mencionado como una segunda etapa del estudio.

IX. BIBLIOGRAFIA

- (1) Bogain A, y cols. (2001). *Toxicomanía y embarazo*. EMC Ginecología-Obstetricia. Elsevier.
- (2) Quinlivan, J. A. & Evans, S. F. (2005, Mayo 31). *Impact of domestic violence and drug abuse in pregnancy on maternal attachment and infant temperament in teenage mothers in the setting of best clinical practice*, Archives of Women's Mental Health, 8, pp. 191-199.
- (3) Chang, G. (2018) *Substance misuse in pregnant women*. 2018, Enero 11, de UpToDate, Sitio web: www.uptodate.com/contents/substance-misuse-in-pregnant-women
- (4) Flores R., M. (2012, Septiembre 25). *Uso de sustancias adictivas durante el embarazo*. Perinatología y Reproducción Humana, 26 (3), pp. 169-171
- (5) Harrison, P. A. & Sidebottom, A. C. (2008, 3 Mayo) *Alcohol and Drug Use Before and During Pregnancy: An Examination of Use Patterns and Predictors of Cessation*. Maternal & Child Health Journal, 13, pp. 386-394
- (6) Schug, T. T., Erlebacher, A. y cols. (2012) *Fetal programming and environmental exposures: implications for prenatal care and preterm birth*. Annals of The New York Academy of Sciences, pp. 37-46
- (7) Sánchez C., G. (2018, 22 Marzo) *Abuso de sustancias en el embarazo*. FLASOG, 1, pp. 53-69
- (8) Knigh, M., Nair, M. y cols. *MBRRACE-UK: saving lives, improving mother's care 2016*.
- (9) Arroyo C., L. M., Canseco H., M. y cols. (2012, Septiembre 19) *Madres adictas: determinación de niveles de drogas y evaluación del crecimiento y desarrollo de sus hijos en los primeros seis meses*, 26(3), pp. 180-186
- (10) Ersche, K.D., Acosta C., y cols. (2017, 21 Febrero) *Disrupted iron regulation in the brain and periphery in cocaine addiction*, Translational Psychiatry, 7, pp. 1-9
- (11) Kralova, A., Svetlikova, M. y cols. (2008, Julio 2) *Differential transferrin expression in placentae from normal and abnormal pregnancies: a pilot study*, Reproductive Biology and Endocrinology, 27(6)
- (12) Chiandetti, A., Hernandez, G. y cols. (2017, Octubre 25) *Prevalence of prenatal exposure to substances of abuse: questionnaire versus biomarkers*, Reproductive Health, 14(137), pp. 1-12
- (13) Araújo J. R., Gonçalves P. & Martel F. (2009, Enero 15) *Effect to Cannabinoids upon the Uptake of Folic Acid by BeWo Cells*, Pharmacology, 83, pp.170-176
- (14) Herraiz Garcia I., López Jiménez A. E. y cols. (2011) *Doppler de arterias uterinas y marcadores angiogénicos (sFlt-1/PIGF): futuras implicaciones para la predicción y el diagnóstico de la preeclampsia*, Diagn Prenat, 22(2), pp.32-40
- (15) Herraiz I., Simón E. y cols. (2015, 13 Agosto) *Angiogenesis-Related Biomarkers (sFlt-1/PIGF) in the Prediction and Diagnosis of Placental Dysfunction: An Approach for Clinical Integration*, Int. J. Mol. Sci., 16, pp. 19009-190026

- (16) Sawano A., Takahashi T. y cols. (1996, Febrero) *Flt-1 but not KDR/Flk-1 Tyrosine Kinase Is a Receptor for Placenta Growth Factor, Wich Is Related to Vascular Endothelial Growth Factor*, Cell Growth & Differentiation, Vol. 7, pp. 213-221
- (17) Shibuya M. (2006, 16 Noviembre) *Vascular endotelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1/Flt-1): a dual regulator for angiogenesis*, Angiogenesis, 9, pp. 225-230
- (18) Sánchez T. J.A., Furaz K., y cols. (2008) *Infarto renal e insuficiencia renal aguda por consumo de cocaína*, Nefrología, 3, pp. 347-349