

Hallazgos imagenológicos en la exposición prenatal a drogas de abuso.

Juan Gerardo Martínez Borrayo¹; Andrés A. González-Garrido^{1,2}; J.

Alfonso Gutiérrez Padilla²; Fabiola R. Gómez-Velázquez¹.

1.- Instituto de Neurociencias. Universidad de Guadalajara

2.- O.P.D. Hospital Civil de Guadalajara

Correspondencia: Andrés A. González Garrido
Instituto de Neurociencias, Universidad de Guadalajara
Francisco de Quevedo 180, Colonia Arcos Vallarta
Guadalajara, Jalisco, México C.P.44130
Tel./fax: +52 (33) 38-18-07-40 ext. 5859
Email: aagonza@prodigy.net.mx

Recibido: 26-agosto-2008

Aceptado: 01-diciembre-2008

RESUMEN

El consumo de drogas de abuso durante el embarazo ha aumentado dramáticamente en las últimas décadas y la exposición prenatal a drogas se ha relacionado con una amplia gama de anomalías cerebrales y perturbaciones cognoscitivas. Sin embargo, predomina la noción común de que una baja frecuencia de exposición a drogas durante el embarazo o el consumo de dosis mínimas podrían ser inocuas para el desarrollo fetal. Es por esto que en las últimas décadas se ha incrementado sustancialmente la exploración del Sistema Nervioso Central en niños expuestos empleando técnicas morfométricas, electrofisiológicas e imagenológicas, con el objeto de evidenciar cambios patológicos cerebrales de modo precoz. El presente trabajo aborda la utilidad de algunas de estas técnicas a través de la discusión de varios de los hallazgos más relevantes obtenidos en pacientes con historia previa de exposición prenatal a drogas de abuso. La realización de estos estudios no sólo contribuye a comprender mejor los mecanismos intrínsecos que subyacen a los efectos a largo plazo de la exposición temprana a drogas sobre el SNC, sino también a prevenir un impacto mayor de las mismas en los niños expuestos.

Palabras clave: exposición prenatal a drogas, imágenes cerebrales, alteraciones cognitivas

ABSTRACT

Drug abuse during pregnancy has dramatically increased in last few decades. Several degrees of brain abnormalities and cognitive disturbances have been associated with prenatal drug exposure; however, the notion that low frequency usage and low-dose exposure might be innocuous to fetal development still prevails. This emphasizes that early and accurate Central Nervous System screening should be carried out in drug-exposed newborns, searching for early evidence on brain dysfunction, thus several morphometric, electrophysiological and brain imaging-based studies have been recently carried out. The present paper intends to address the usefulness of the above-mentioned

techniques, by discussing several of the most valuable recent findings obtained in patients with past history of prenatal drug-exposure. These studies could not only contribute to better understood the intrinsic mechanisms underlying long-term effects of early drug exposure on CNS, but to prevent further disturbances in children exposed.

Keywords: Prenatal drug exposure, brain imaging, cognitive disturbances

INTRODUCCIÓN

Los datos de la Encuesta Nacional de Adicciones 2002¹ reportan un incremento en el índice de consumo de drogas ilícitas, desde 27% en 1998 al 35% en 2002 entre los varones, y de 18% a 25% en el sexo femenino; especialmente en la región norte del país y en las grandes metrópolis como Tijuana, Ciudad de México y Guadalajara.² Si consideramos los datos de la Encuesta Nacional de Adicciones de 1988 respecto a que en México, de un total de 7,710 mujeres, 16.8% reportó haber consumido bebidas alcohólicas durante su último embarazo y lo comparamos con los de la propia encuesta pero la efectuada en 2002, el consumo de drogas por parte de las mujeres ha aumentado significativamente, tendencia que cabría esperar se mantuviera hasta la actualidad.³ Este hecho se traduce en un creciente número de niños expuestos a droga intraútero, mismos que en general requieren más recursos hospitalarios desde el inicio de su vida; sea porque suelen ser prematuros y tener bajo peso aún para su edad gestacional o porque posteriormente suelen ser admitidos recurrentemente en los hospitales debido a una multitud de alteraciones morfológicas, emocionales o conductuales.⁴ Esta situación determina la necesidad de encontrar, en estos niños expuestos, marcadores específicos y tempranos de daño en el Sistema Nervioso Central (SNC) que nos permitan prever la aparición ulterior de alteraciones cognitivas o de otro orden. La obtención de estos marcadores debe provenir de técnicas poco agresivas para el niño, fáciles de implementar y con la más alta sensibilidad y especificidad posibles, como resulta en el caso de las técnicas imagenológicas actualmente disponibles.

El presente texto tiene como objetivo realizar una revisión breve de las principales técnicas que se han usado para determinar alteraciones en el SNC como consecuencia de una exposición intrauterina a drogas y sus principales hallazgos. (Ver **Tabla 1**).

Básicamente, las técnicas empleadas se pueden describir como sigue:

- Estudio estructural y *morfométrico* del cerebro a través de imágenes obtenidas por *resonancia magnética* (IRM).
- Evaluación funcional de cambios en los niveles de oxigenación y flujo sanguíneo cerebral por resonancia magnética.
- La medición de niveles metabólicos cerebrales y detección por *espectroscopía* de metabolitos específicos derivados de drogas de abuso.
- Para visualizar la distribución de radioisótopos que permiten la evaluación de los cambios del flujo cerebral asociados a actividad cerebral, se usan dos técnicas:
 - La *tomografía por emisión de positrones* (PET) que cuantifica procesos farmacológicos y bioquímicos (por ejemplo la distribución y cinética de las drogas y la interacción receptores-ligandos).
 - La *tomografía por emisión de fotón único* (SPECT), que mide la interacción receptores-ligando y otras funciones fisiológicas, bioquímicas y farmacológicas asociadas a cambios en el flujo sanguíneo.
- *Imágenes de resonancia magnética calculando el tensor de difusión* (DTI) que

muestran mapas de la dirección de la difusión del agua y resulta útil para visualizar la organización tisular microestructural. Esta técnica ha hecho posible la visualización de los tractos de fibras neuronales, permitiendo el estudio del desarrollo cerebral y de enfermedades asociadas al deterioro de la sustancia blanca.

Tabla 1. Diferentes técnicas de imagen utilizadas en la exploración del SNC

Qué mide	Morfología y tamaño de órganos cerebrales	Cambios en el flujo sanguíneo relacionados con la actividad cerebral	Revela la concentración y localización de químicos	Distribución de radiotrazadores en el cerebro después de ser inyectados vía sanguínea	Nivel de organización tisular microestructural
Uso en el estudio de las adicciones	Visualiza las alteraciones en forma y tamaño del tejido cerebral	Determina el grado de activación de las regiones cerebrales en relación a la exposición a drogas	Detecta metabolitos derivados del uso de drogas	Exploran el rol de la dopamina en la adicción	Visualiza la integridad de la sustancia blanca
Ejemplo de hallazgos	Reducción del tamaño del cuerpo calloso	Reducción de la activación de lóbulos frontales	Reducción de la concentración de NAA	Relación entre el paso de la dopamina por el estriado y la sensación de euforia	Reducción de los tractos de fibras neuronales

La aplicación inicial de las técnicas imagenológicas de visualización cerebral para el estudio del efecto de las drogas en el embarazo fue la de evaluar la repercusión de la ingestión de alcohol durante la gestación en el desarrollo fetal. Es por esto que usaremos a continuación el tipo de droga de abuso como eje de análisis.

Alcohol

El síndrome del feto alcohólico (FAS) fue descrito por primera vez por Jones y colaboradores⁵ como un conjunto de malformaciones faciales, retardo en el desarrollo y grados variables de disfunciones en diversos órganos y subsistemas del SNC. Posteriormente estas descripciones fueron validadas por hallazgos de autopsias en las que se observaron que los cerebros de los niños con FAS eran más pequeños de lo normal y que además faltaba el cuerpo calloso. Ello llevó a postular que durante el desarrollo embriológico la exposición intraútero al alcohol producía alteraciones en la migración neuronal y que las células deberían de estar realizando sus conexiones hacia sitios inadecuados, lo que fue corroborado por investigaciones en modelos animales que demostraron la aparición de microcefalia, alteraciones de la migración neuronal y anomalías cerebelosas en ratas expuestas a alcohol antes del nacimiento.⁶ El primer estudio con técnicas de resonancia magnética en un paciente con FAS fue realizado por Gabriell y colaboradores⁷ demostrando la presencia de daño cerebral difuso. Posteriormente se reportaron los casos de tres niños con holoprosencefalia¹¹ hijos de madres alcohólicas, que resultaron tan afectados que incluso uno de ellos murió al día siguiente del registro, lo cual permitió realizarle la autopsia y confirmar la presencia de amplias y severas anomalías en el cuerpo calloso, ganglios basales, diencefalo, hipocampo y cerebelo.⁸ Estos estudios representan el grado más severo de la exposición prenatal al alcohol (PEA). Sin embargo, estudios posteriores hicieron mayor énfasis en alteraciones morfológicas menos amplias y aspectos funcionales del desarrollo ontogénico. Un ejemplo es la investigación realizada por Mattson y colaboradores⁹ en 12 adolescentes hijos de madres que habían consumido alcohol durante el embarazo. Cuatro de ellos habían sido sujetos de otras evaluaciones cuantitativas (neuropsicológicas, neuroanatómicas y electrofisiológicas); y dos habían recibido el diagnóstico clínico de FAS. Estos dos adolescentes tenían inteligencia equivalente a la de un deficiente mental, además de presentar otros diversos déficits de carácter severo. La IRM mostró anomalías del cuerpo calloso y reducción en el tamaño de los ganglios basales y del tálamo. Este mismo grupo de investigadores evaluó con IRM a otros sujetos con PEA demostrando la presencia de microencefalia (volumen cerebral 25% más pequeño en promedio que el de un grupo control), con disminución asociada del volumen cerebeloso (menor en aproximadamente 20% en promedio) y los ganglios basales.¹⁰⁻¹¹ La limitación de los estudios de caso para la generalización de los hallazgos ha sido complementada con estudios de grupos de sujetos con diagnóstico ya sea de FAS o de PEA. La mayor parte de estos estudios tienen una perspectiva volumétrica, determinando en general, que los sujetos expuestos prenatalmente a distintos grados de consumo de alcohol muestran reducciones significativas en el tamaño total del cerebro, el cerebelo, los ganglios basales, el hipocampo, diencefalo, el cuerpo calloso y los lóbulos frontales.¹²⁻¹⁴

Cuerpo calloso

Desde las primeras investigaciones se había propuesto que los sujetos expuestos a grandes cantidades de alcohol prenatal sufrían de agenesia del cuerpo calloso, una condición rara en la población en general, pero cuya incidencia aumenta en los sujetos con PEA. Como ejemplo se podría citar un reporte sobre una serie de niños con PEA en la que se estudian 3 casos de agenesia en 13 niños expuestos, encontrando además

disminución significativa en varias áreas callosas para el resto de los sujetos evaluados.¹⁵ Estos hallazgos han sido avalados por estudios posteriores con IRM que revelaron anomalías en el cuerpo calloso de niños con FAS como agenesia de parcial a total en 3 casos, hipoplasia callosa en 4 y otras anormalidades de la línea media en 5 casos de un total de 9 sujetos.¹⁶ En estudio subsecuente el mismo grupo evaluó otros 4 casos con FAS encontrando un caso adicional de agenesia del cuerpo calloso y otro con anormalidades de la línea media del cerebro.¹⁷ Estos datos parecían sugerir que la frecuencia y severidad del FAS podría reflejarse en la severidad de las anomalías de la línea media. Sin embargo, no se conocía con claridad las manifestaciones conductuales asociadas a la presencia de un cuerpo calloso pequeño y mal formado. En este sentido, destaca el trabajo de Sowell y colaboradores¹⁸ quienes se propusieron determinar si había alguna relación entre las dismorfologías callosas y el desempeño de los niños afectados en varias pruebas cognitivas. Ellos encontraron que el nivel de desplazamiento y reducción del cuerpo calloso correlacionaba con el grado de deterioro observado en el aprendizaje verbal y por ello postularon que el desplazamiento del cuerpo calloso podría constituir un predictor de las alteraciones cognitivas. Casi simultáneamente Roebuck y colaboradores¹⁹ hipotizaron que las reducciones del cuerpo calloso podrían indicar una ineficiente transferencia de información interhemisférica y evaluando esta hipótesis reportaron que niños con PEA cometían más errores en pruebas de transferencia de información interhemisférica (“crossed trials”) que en aquellas pruebas que no lo requerían, correlacionando la ejecución conductual con la reducción callosa observada por IRM. Sin embargo, esto no fue replicado por otro estudio que evaluó a una muestra de niños expuestos prenatalmente a grandes dosis de alcohol demostrando la presencia de múltiples alteraciones estructurales como hipoplasia y malformaciones del vermis, hemisferios cerebrales hipoplásicos, hipoplasia del cuerpo calloso, hipocampo pequeño y ampliaciones de los surcos corticales, sin una correlación significativa con algún déficit neuropsicológico en particular.²⁰ En general, lo que puede colegirse de la literatura referente a IRM en niños con PEA y/o FAS es que el cuerpo calloso parece ser uno de los sitios más afectados por la exposición a alcohol en etapas tempranas del desarrollo.²¹

Cerebelo

Datos empíricos provenientes de varios estudios con modelos animales parecían sugerir la presencia de afectación cerebelosa posterior a la exposición a alcohol; específicamente a nivel del vermis. Esto fue comprobado usando IRM en niños y jóvenes con PEA, al hallar que la región anterior del vermis cerebelar se encontraba significativamente reducida en comparación con la correspondiente a un grupo de sujetos controles.²² En términos de la participación del vermis cerebelar en la cognición, se ha reportado una correlación significativa entre sus alteraciones y la presencia de entidades clínicas como autismo y esquizofrenia. Siguiendo esta idea se evaluó recientemente con IRM un grupo de niños, adolescentes y adultos con antecedentes de severa exposición prenatal a alcohol y se les aplicaron varias pruebas de lenguaje y memoria, encontrando reducción significativa en el tamaño y desplazamiento anómalo del vermis cerebelar, además de alteraciones verbales y de memoria con respecto a un grupo control sano.

Ganglios basales

Mattson y colaboradores²³ evaluaron a 6 niños y adolescentes con PEA usando IRM, y el *análisis volumétrico cerebral* demostró reducciones significativas en diversas áreas cerebrales particularmente a nivel de los ganglios basales y, muy especialmente, en la

región del núcleo caudado. Posteriormente Cortese y cols.,²⁴ aplicaron el mismo análisis y *espectroscopia* encontrando reducción significativa del núcleo caudado en sujetos con PEA y FAS en comparación con un grupo control, y aumento del N-acetil-aspartato que interpretaron como indicador de reducción en la mielinización y aumento de la muerte neuronal en estos pacientes.

Hipocampo

Rikonen y colaboradores²⁵ (1999) reportaron asimetría hipocampal (menor el lado izquierdo) en 6 de 11 sujetos con PEA estudiados con IRM, lo que correlacionó significativamente con una *hipoperfusión* hemisférica izquierda según los resultados del SPECT. A pesar de que muchos estudios concuerdan en señalar que la exposición al alcohol del cerebro en desarrollo puede ocasionar alteraciones irreversibles, no es bien conocido el mecanismo exacto que subyace a estos efectos deletéreos. Varios experimentos con modelos animales sugieren la presencia de alteraciones en los circuitos de serotonina y dopamina. De hecho el propio grupo de Rikonen (2005) estudió la estructura del hipocampo y el metabolismo de la serotonina y dopamina en niños con PEA utilizando IRM y SPECT, reportando una pequeña reducción no significativa del volumen del hipocampo en estos sujetos, asociada a significativa reducción de serotonina y aumento de dopamina que correlacionaron conductualmente con la presencia de un trastorno por déficit de atención.²⁶

Lóbulos frontales

Se ha reportado reiteradamente que los sujetos con PEA suelen exhibir menor rendimiento en pruebas de inteligencia, deterioro del lenguaje, alteraciones de la memoria y menoscabo de las funciones ejecutivas²⁷⁻²⁹ lo que podría asumirse como expresión de una disfunción frontal subyacente. Malisza y colaboradores³⁰ evaluaron con IRM funcional a adultos y niños con PEA durante la ejecución de tareas de reconocimiento espacial encontrando una mayor activación en la región inferior media del lóbulo frontal en niños con PEA, en contraste con la activación predominante en el lóbulo parietal y frontal superior en los controles. Ante el aumento en la dificultad de las tareas los niños controles aumentaron la activación funcional (básicamente en frontales), mientras que esta disminuyó en los niños con PEA. En el caso de los adultos con PEA se demostró una menor actividad cerebral en general, (aún menor en las tareas simples en la región frontal inferior media) mientras que en los controles se incrementó gradualmente la actividad frontal inferior de acuerdo al nivel de complejidad exigida. En conjunto, estos resultados sugieren la presencia de deterioro de la memoria espacial en los sujetos con PEA, deterioro que parece no mejorar mucho con la edad. De cualquier manera, la principal expresión de una afectación activa de las estructuras frontales por la exposición temprana al alcohol podría ser la disminución en el control inhibitorio de la ejecución, lo cual afectaría la realización de una amplia gama de tareas cognitivas.³¹

Aplicación de nuevas técnicas volumétricas

La mayor parte de los estudios iniciales en la exploración de los efectos de las drogas sobre el desarrollo del SNC adolecían de dos problemas esenciales; el pequeño tamaño de las muestras y la pobre resolución de las imágenes obtenidas. Destaca sin embargo un estudio efectuado por Archival y colaboradores con una muestra (aún limitada pero más extensa) de 14 sujetos con FAS y 12 con PEA, que reportó una disminución más significativa en el volumen de la sustancia blanca que en el de la gris en el cerebelo y los lóbulos parietales de pacientes con FAS.³² Esta afectación la asumieron como

expresión de que las áreas corticales conectadas a través de la región posterior del cuerpo calloso debían estar más afectadas que las conectadas por la sección delantera. Para estudiar esta presunción introdujeron la técnica denominada “*morfometría basada en voxels*” cuyo análisis les permitió detectar anomalías en los lóbulos parietal y temporal, sobre todo del hemisferio izquierdo de los pacientes evaluados (disminución en la cantidad total de sustancia blanca) y alteración de las fibras callosas posteriores,³² patrón anatómico refrendado por otros estudios (Sowell et al., 2001).³³ También se han usado técnicas de corticometría (con un resonador magnético de alta densidad) para evaluar la relación entre la forma del cerebro y los cambios en la densidad del tejido cerebral, para tratar de estudiar las dismorfologías antes reportadas en sujetos con PEA. Partiendo de reportes previos acerca de la presencia de alteraciones conductuales en tareas que involucraban la participación de estructuras perisilvianas, parietales inferiores y áreas frontales³⁴ Sowell y colaboradores evaluaron con IRM a un grupo de sujetos expuestos encontrando anomalías bilaterales en los mismos a nivel de las regiones perisilvianas (menor anchura cortical con incremento de sustancia gris), con disminución significativa del volumen de las regiones ventrales de los lóbulos frontales, particularmente del hemisferio izquierdo.³⁵

Técnicas microestructurales

Señalábamos anteriormente que la mayoría de estos estudios se inscribe en una perspectiva volumétrica, evaluando comparativamente el volumen de distintas áreas cerebrales entre grupos de pacientes y controles. Sin embargo, la ausencia de cambios significativos de carácter macroestructural²⁰ y la reiterada aparición de alteraciones cognitivas en pacientes con PEA, podría sugerir que una evaluación más específica del impacto de la exposición prenatal a alcohol requeriría de estudios microestructurales. Este tipo de estudios se pueden realizar de forma no invasiva a través de la técnica basada en la traducción en imágenes de los *coeficientes de difusión* de los tractos de sustancia blanca (DTI por sus siglas en inglés). La técnica de DTI permite evaluar las características de la difusión de moléculas de agua en los tejidos neurales a lo largo de diversas direcciones en el espacio, mapeando la dirección de esta difusión, con lo que es posible visualizar la organización microestructural de los tejidos y en este caso, estudiar la naturaleza relacional de los tractos de fibras neuronales. En el campo de las adicciones, una de las aplicaciones clínicas iniciales del estudio con DTI fue la de evaluar alcohólicos crónicos (sin alteraciones macroestructurales) respecto a controles, reportándose que los cambios funcionales evidenciados con DTI podían discriminar bien a los sujetos de ambos grupos.³⁶ En sujetos adultos con FAS se ha podido demostrar la presencia de una menor *anisotropía fraccional* respecto a controles sanos, en ausencia de diferencias significativas en cuanto al volumen intracraneal.³⁷ Considerando que los resultados de este estudio podrían estar influidos por la edad de los sujetos, Wosniak y colaboradores evaluaron a niños con PEA esperando correlacionar una menor *anisotropía fraccional* en el cuerpo calloso con la presencia de dismorfismo facial, pero la disminución en la anisotropía sólo fue evidente en la región del istmo calloso y sin correlación alguna con las malformaciones en la cara de los sujetos afectados.³⁸

Marihuana

En Canadá la marihuana es la droga más consumida por las mujeres embarazadas. Con este antecedente y considerando que la exposición intrauterina a este psicoactivo afecta a las funciones ejecutivas ocasionando trastornos de la atención e impulsividad, Smith y colaboradores³⁹ estudiaron con IRM funcional los efectos a largo plazo de la exposición

prenatal a marihuana en sujetos entre 18 y 22 años de edad, con la hipótesis de que hallarían alteraciones particularmente localizadas en corteza prefrontal. Controlando el efecto de drogas asociadas como tabaco, alcohol y cafeína, encontraron que el incremento en el nivel de exposición prenatal a marihuana determinó la aparición de un incremento en la actividad neural para la corteza prefrontal bilateral y corteza premotora derecha, con disminución en el cerebelo izquierdo, durante la inhibición de las respuestas. Este mismo grupo reportó trastornos en la memoria de trabajo viso-espacial en adultos jóvenes expuestos prenatalmente a marihuana, correlacionados con la detección de una mayor actividad neural en los giros frontales inferior izquierdo y medio, el giro parahipocampal izquierdo, el occipital medio izquierdo y la región izquierda del cerebelo en comparación con sujetos controles.⁴⁰

Tabaco

Datos epidemiológicos de Estados Unidos indican que más de la mitad de las mujeres que tienen el hábito de fumar continúan haciéndolo durante su embarazo, resultando como consecuencia al menos medio millón de nacimientos anuales de niños expuestos intraútero a los efectos del tabaco. Varios estudios clínicos han ligado la exposición prenatal al tabaco con la aparición de problemas motores, verbales e intelectuales en general; además de la evidencia consistente acerca de los efectos disruptivos de la nicotina en el desarrollo cerebral (vía interacción con receptores nicotínicos de acetilcolina que promueven la división celular). Ver Pauly y Slotkin, 2008, para revisión.⁴¹ En términos imagenológicos destaca el trabajo de Jacobsen y colaboradores (2006) quienes usaron IRM funcional para examinar los circuitos neuronales relacionados con el hipocampo, asociados funcionalmente a la codificación y reconocimiento mnésicos en adolescentes expuestos prenatalmente al tabaco. Estos hallazgos sugieren que en adolescentes fumadores, la exposición prenatal al cigarro está asociada con alteraciones en la función del lóbulo medial temporal que parece asociarse a deficiencias concomitantes en el procesamiento en memoria visuoespacial.⁴² Posteriormente el mismo grupo de investigadores estudió la influencia de la exposición prenatal a la nicotina sobre la microestructura de la sustancia blanca (Jacobsen et al., 2007); demostrando incremento de la *anisotropía fraccional* en la materia blanca cortical anterior en jóvenes fumadores que habían sufrido exposición prenatal. Sus hallazgos fueron interpretados en el sentido de que la disrupción inducida por la nicotina en el desarrollo de las fibras cortico-fugales podría interferir la habilidad de estas fibras para la modulación ascendente de las señales auditivas, deteriorando por tanto la calidad del procesamiento auditivo.⁴³

Cocaína

Los datos sobre la prevalencia y las características de las embarazadas usuarias de cocaína son ambiguos e inconsistentes. En los Estados Unidos, por ejemplo, se ha reportado que de una muestra de 679 mujeres que se habían registrado en cuidado prenatal, 17% de ellas había usado al menos una vez cocaína durante en su embarazo.⁴⁴ (Frank et al., 1988). Estudios más recientes que citan al “*National Survey on Drug Use and Health*” realizado en 2005, señalan que del total de 2.4 millones de usuarias de cocaína en los Estados Unidos, aproximadamente el 4% continua usándola en el embarazo. Ver Bhuvanewar et al., 2008 para revisión).⁴⁵ En general, se ha identificado que la exposición intrauterina a la cocaína se ha asociado con la aparición de hemorragia periventricular y/o subependimal, paquigiria y la esquisencefalia.⁴⁶⁻⁴⁹ Además se han reportado diversas alteraciones microscópicas y neurobioquímicas gracias al empleo de técnicas como la *espectroscopia por resonancia magnética*, aún en

sujetos sin alteraciones estructurales como las mencionadas. Smith y colaboradores por ejemplo, encontraron un incremento de la creatinina en la sustancia blanca de los lóbulos frontales que podría ser interpretada como un proceso de gliosis, o bien como producto secundario a la proliferación glial, aunque no se pudo descartar la existencia de anomalías en el metabolismo energético tisular.⁵⁰ Con estos antecedentes, la asociación entre la presencia de lesiones macro y/o microestructurales y una potencial alteración posterior en el procesamiento cognitivo es inevitable en el caso de sujetos con exposición prenatal a cocaína. Siguiendo esta idea, Warner y colaboradores usaron DTI para evaluar el estado funcional cerebral en relación a la función ejecutiva en niños en edad escolar con antecedentes de exposición prenatal y encontraron un incremento significativo en los porcentajes de difusión de las fibras frontales de proyección (tanto izquierdas como derechas) en relación con un grupo control. Además reportaron altas correlaciones entre los cambios mencionados y un enlentecimiento en la ejecución conductual de tareas neuropsicológicas que involucran la función ejecutiva (pruebas “Stroop” y “Trail Making”).⁵¹ La relación anátomo-funcional entre el deterioro observado en la función ejecutiva de sujetos con exposición prenatal a cocaína y la presencia potencial de alteraciones en los lóbulos frontales fue explorada por el grupo de Rao y colaboradores midiendo el flujo sanguíneo cerebral (i.e. mililitros de sangre por cada 100 gramos de tejido por minuto). Los resultados de este estudio señalaron que en relación con los controles, los pacientes expuestos tenían una reducción significativa del flujo sanguíneo sobre todo en las regiones cerebrales posteriores e inferiores, con aumento concomitante del correspondiente al de las regiones antero-superiores, lo que sugiere una alteración encefálica postero-inferior con un probable efecto compensatorio antero-superior.⁵² En general, el consumo de varias drogas predomina sobre el consumo de una. Rivkin y colaboradores (2008) estudiaron con IRM el efecto del consumo simultáneo de un conjunto de drogas (cocaína, tabaco, alcohol y marihuana) en un grupo de niños expuestos versus un grupo control. Los resultados mostraron disminución en la cantidad de sustancia gris cortical, menor volumen total de parénquima y menor perímetro cefálico en los niños expuestos. Además, el nivel de afectación resultó proporcional a la frecuencia de consumo materno de las drogas de abuso.⁵³

CONCLUSIONES

La magnitud del problema de las adicciones en lo general, así como el consumo de drogas de abuso durante el embarazo en lo particular, han determinado un incremento notable en el número y calidad de las investigaciones en este campo. La predicción de que la exposición a drogas en etapa prenatal puede conducir a malformaciones estructurales y funcionales del SNC parece cumplirse, a juzgar por el creciente acúmulo de evidencias empíricas en esa dirección. La búsqueda de marcadores tempranos de deterioro cerebral en sujetos con exposición prenatal a drogas se ha visto beneficiada con el advenimiento de múltiples técnicas imagenológicas de alta resolución espacial, que permiten no solo evaluar la “cantidad” de determinada estructura en términos físicos, sino también la “calidad” de su funcionamiento y relaciones con otras áreas cerebrales. El nivel integral del impacto que parece tener la exposición prenatal a drogas sobre la vida posterior de los sujetos afectados, justifica con creces el continuar y alentar la investigación en esta área, promoviendo la integralidad y multidisciplinariedad de estos estudios.

REFERENCIAS

- 1.- CONADIC. Encuesta Nacional de Adicciones 2002. Tabaco, alcohol y otras drogas; Resumen Ejecutivo. Obtenido de Consejo Nacional contra las Adicciones: <http://www.conadic.salud.gob.mx/pie/ena2002.html>
- 2.- Medina M, Cravioto P, Villatoro J, Fleiz C, Galván F, Tapia R. Consumo de drogas entre adolescentes: resultados de la Encuesta Nacional de Adicciones 1998. *Salud Pública de México*. 2003;45(1):16-25.
- 3.- Romero M, Gómez C. La mujer embarazada con problemas de adicciones: consideraciones de género, investigación & tratamiento. 1997. Biblioteca Virtual en Salud: <http://bvs.insp.mx/articulos/5/1/111999.htm>
- 4.- Behnke M, Eyster FD, Conlon M, Casanova OQ, Woods NS. How Fetal Cocaine Exposure Increases Neonatal Hospital Costs. *Pediatrics*. 1997;99(2):204-208.
- 5.- Jones KL, Smith DW, Ulleland CN, Streissguth P. Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *The Lancet*. 1973;1267-1271.
- 6.- Miller M, Dow-Edwards D. Vibrissal stimulation affects glucose utilization in the trigeminal/somatosensory system of normal rats prenatally exposed to ethanol. *J Comp Neurol*. 1993;335(2):283-284.
- 7.- Gabrielli O, Salvolini U, Coppa GV, Catassi C, Rossi R, Manca A, Lanza R, Giorgi PL. Magnetic resonance imaging in the malformative syndromes with mental retardation. *Pediatr Radiol*. 1990;21(1):16-19.
- 8.- Ronen G, Andrews W. Holoprosencephaly as a possible embryonic alcohol effect. *Am J Med Genet*. 1991;151-154.
- 9.- Mattson SN, Riley EP, Jernigan TL, Ehlers CL, Delis DC, Jones KL, Stern C, Johnson KA, Hesselink JR, Bellugi U. Fetal alcohol syndrome: a case report of neuropsychological, MRI and EEG assessment of two children. *Alcohol Clin Exp Res*. 1992;16(5):1001-1003.
- 10.- Mattson SN, Riley EP, Jernigan TL, Garcia A, Kaneko W, Ehlers CL, Jones KL. A decrease in the size of the basal ganglia following prenatal alcohol exposure: a preliminary report. *Neurotoxicol Teratol*. 1994;16(3):283-289.
- 11.- Mattson SN, Jernigan TL, Riley EP. MRI and prenatal alcohol exposure: Images provide insight into FAS. *Alcohol Health & Research World*. 1994;18(1):49-52.
- 12.- Sowell ER, Thompson PM, Mattson SN, Tessner KD, Jernigan TL, Riley EP, Toga AW. Regional brain shape abnormalities persist into adolescence after heavy prenatal alcohol exposure. *Cerebral Cortex*. 2002;12(8):856-865.
- 13.- O'Hare ED, Kan E, Yoshii J, Mattson SN, Riley EP, Thompson PM, Toga AW, Sowell ER. Mapping cerebellar vermal morphology and cognitive correlates in prenatal alcohol exposure. *Neuroreport*. 2005;16(12):1285-90.
- 14.- Rivkin MJ, Davis PE, Lemaster JL, Cabral HJ, Warfield SK, Mulken RV, Robson CD, Rose-Jacobs R, Frank DA. Volumetric MRI study of brain in children with intrauterine exposure to cocaine, alcohol, tobacco and marijuana. *Pediatrics*. 2008;121(4):741-750.
- 15.- Riley EP, Mattson SN, Sowell ER, Jernigan TL, Sobel DF, Jones KL. Abnormalities of the corpus callosum in children prenatally exposed to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*. 1995;19(5):1198-1202.
- 16.- Johnson VP, Swayze VW II, Sato Y, Andreasen NC. Fetal alcohol syndrome: craniofacial and central nervous system manifestations. *Am J Med Genet*. 1996;61(4):329-339.
- 17.- Swayze VW 2nd, Johnson VP, Hanson JW, Piven J, Sato Y, Giedd JN, Mosnik D, Andreasen NC. Magnetic resonance imaging of brain anomalies in fetal alcohol syndrome. *Pediatrics*. 1997;99(2):232-240.

- 18.- Sowell ER, Mattson SN, Thompson PM, Jernigan TL, Riley EP, Toga AW. Mapping callosal morphology and cognitive correlates. Effects of heavy prenatal alcohol exposure. *Neurology*. 2001;57:235-244.
- 19.- Roebuck TM, Mattson SN, Riley EP. Interhemispheric transfer in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp Res*. 2002;26(12):1863-1871.
- 20.- Autti-Rämö I, Autti T, Korman M, Kettunen S, Salonen O, Valanne L. MRI findings in children with school problems who had been exposed prenatally to alcohol. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44:98-106.
- 21.- Bookstein FL, Sampson PD, Connor PD, Streissguth AP. Midline corpus callosum is a neuroanatomical focus of fetal alcohol damage. *Anat Rec*. 2002;269:162-174.
- 22.- Sowell ER, Jernigan TL, Mattson SN, Riley EP, Sobel D, Jones K. Abnormal development of the cerebellar vermis in children prenatally exposed to alcohol: size reduction in lobules I-V. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996;20(1):31-34.
- 23.- Mattson SN, Riley EP, Sowell ER, Jernigan TL, Sobel D, Jones KL. A decrease in the size of the basal ganglia in children with fetal alcohol syndrome. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996;20(6):1088-1093.
- 24.- Cortese BM, Moore GJ, Bailey BA, Jacobson SW, Delaney-Black V, Hannigan JH. Magnetic resonance and spectroscopic imaging in prenatal alcohol-exposed children: preliminary findings in the caudate nucleus. *Neurotoxicol Teratol*. 2006;28:597-606.
- 25.- Riikonen R, Salonen I, Partanen K, Verho S. Brain perfusion SPECT and MRI in fetal alcohol syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 1999;45:652-659.
- 26.- Riikonen R, Nokelainen P, Valkonen K, Kolehmainen A, Kumpulainen K, Könönen M, Vanninen RL, Kuikka JT. Deep serotonergic and dopaminergic structures in fetal alcoholic syndrome: a study with nor-B-DIT-single-photon emission computed tomography and magnetic resonance imaging volumetry. *Biol Psychiatry*. 2005;57:1565-1572.
- 27.- Ervalahti N, Korkman M, Fagerlund A, Autti-Rämö I, Loimu L, Hoyme HE. Relationship between dysmorphic features and general cognitive function in children with fetal alcohol spectrum disorders. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(24):2916-23.
- 28.- Pulsifer MB, Butz AM, O'Reilly Foran M, Belcher HM. Prenatal drug exposure: effects on cognitive functioning at 5 years of age. *Clin Pediatr (Phila)*. 2008;47(1):58-65.
- 29.- Willford J, Leech S, Day N. Moderate prenatal alcohol exposure and cognitive status of children at age 10. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006 Jun;30(6):1051-9.
- 30.- Maliszka KL, Allman AA, Shiloff D, Jakobson L, Longstaffe S, Chudley AE. Evaluation of spatial working memory function in children and adults with fetal alcohol spectrum disorders: a functional magnetic resonance imaging study. *Pediatr Res*. 2005;58(6):1150-1157.
- 31.- Fryer SL, Tapert SF, Mattson SN, Paulus MP, Spadoni AD, Riley EP. Prenatal alcohol exposure affects frontal-striatal BOLD response during inhibitory control. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007;31(8):1415-24.
- 32.- Archibald SL, Fennema-Notestine C, Gamst A, Riley EP, Mattson SN, Jernigan TL. Brain dysmorphology in individuals with severe prenatal alcohol exposure. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43:148-154.
- 33.- Sowell ER, Thompson PM, Mattson SN, Tessner KD, Jernigan TL, Riley EP, Toga AW. Voxel-based morphometric analyses of the brain in children and adolescents prenatally exposed to alcohol. *Neuroreport*. 2001;12(3):515-523.
- 34.- Mattson SN, Riley EP. A review of the neurobehavioral deficit in children with fetal alcohol syndrome or prenatal exposure to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998;22(2):279-294.

- 35.- Sowell ER, Thompson PM, Peterson BS, Mattson SN, Welcome SE, Henkenius AL, Riley EP, Jernigan TL, Toga AW. Mapping cortical gray matter asymmetry patterns in adolescents with heavy prenatal alcohol exposure. Neuroimage. 2002;17(4):1807-19.
- 36.- Pfefferbaum A, Sullivan EV, Hedehus M, Adalsteinsson E, Lim KO, Moseley M. In vivo detection and functional correlates of white matter microstructural disruption in chronic alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000;24(8):1214-1221.
- 37.- Ma X, Coles CD, Lynch ME, LaConte SM, Zurkiya O, Wang D, Hu X. Evaluation of corpus callosum anisotropy in young adults with fetal alcohol syndrome according to diffusion tensor imaging. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005;29(7):1214-1222.
- 38.- Wosniak JR, Mueller BA, Chang PN, Muetzel RL, Caros L, Lim KO. Diffusion tensor imaging in children with fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006;30(10):1799-1806.
- 39.- Smith AM, Fried PA, Hogan MJ, Cameron I. Effects of prenatal marijuana on response inhibition: an fMRI study of young adults. *Neurotoxicol Teratol*. 2004;26:533-542.
- 40.- Smith AM, Fried PA, Hogan MJ, Cameron I. Effects of prenatal marijuana on visuospatial working memory: an fMRI study in young adults. *Neurotoxicol Teratol*. 2006;28(2):286-95.
- 41.- Pauly JR, Slotkin TA. Maternal tobacco smoking, nicotine replacement and neurobehavioural development. Acta Paediatr. 2008 En prensa.
- 42.- Jacobsen LK, Slotkin TA, Westerveld M, Mencil WE, Pugh KR. Visuospatial memory deficits emerging during nicotine withdrawal in adolescents with prenatal exposure to active maternal smoking. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31:1550-1561.
- 43.- Jacobsen LK, Picciotto MR, Heat CJ, Frost SJ, Tsou KA, Dwan RA, Jackowski MP, Constable RT, Mencil WE. Prenatal and adolescent exposure to tobacco smoke modulates the development of the white matter microstructure. *J Neurosci*. 2007;27(49):13491-13498.
- 44.- Frank D, Zuckerman B, Amaro H, Aboagye K, Bauchner H, Cabral H, Fried L, Hingson R, Kayne H, Levenson SM, et al. (1988). Cocaine use during pregnancy: prevalence and correlates. *Pediatrics*. 82 (6) , 888-895.
- 45.- Bhuvaneshwar CG, Chang G, Epstein LA, Stern TA. Cocaine and opioid use during pregnancy: prevalence and management. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2008;10(1):59-65.
- 46.- Gomez-Anson B, Ramsey RG. Pachygyria in a neonate with prenatal cocaine exposure: MR features. J Comput Assist Tomogr. 1994;18(4):637-9.
- 47.- Sherer DM, Anyaegbunam A, Onyeije C. Antepartum fetal intracranial hemorrhage, predisposing factors and prenatal sonography: a review. *Am J Perinatol*. 1998;15(7):431-41.
- 48.- Smith LM, Qureshi N, Renslo R, Sinow RM. Prenatal cocaine exposure and cranial sonographic findings in preterm infants. *J Clin Ultrasound*. 2001;29(2):72-7.
- 49.- Young SL, Vosper HJ, Phillips SA. Cocaine: its effects on maternal and child health. *Pharmacotherapy*. 1992;12(1):2-17.
- 50.- Smith LM, Chang L, Yonekura ML, Gilbride K, Kuo J, Poland RE, Walot I, Ernst T. Brain proton magnetic resonance spectroscopy and imaging in children exposed to cocaine in utero. *Pediatrics*. 2001;107(2):227-231.
- 51.- Warner TD, Behnke M, Eyler FD, Padgett K, Leonard C, Hou W, Garvan CW, Schmalfluss IM, Blackband SJ. Diffusion tensor imaging of frontal white matter and executive function in cocaine exposed children. *Pediatrics*. 2006;118(5):2014-2024.
- 52.- Rao H, Wang J, Gianneta J, Korczykoski M, Shera D, Avants BB, Gee J, Detre JA,

Hurt H. Altered resting cerebral blood flow in adolescents with in utero cocaine exposure revealed by perfusion functional MRI. *Pediatrics*. 2007;120(5):1245-1254.

53.- Rivkin MJ, Davis PE, Lemaster JL, Cabral HJ, Warfield SK, Mulkern RV, Robson CD, Rose-Jacobs R, Frank DA. Volumetric MRI study of brain in children with intrauterine exposure to cocaine, alcohol, tobacco, and marijuana. *Pediatrics*. 2008;121(4):741-50.