

## REVISIÓN DE CONJUNTO

# Uso de cocaína durante el embarazo

E. López -Torres<sup>a</sup>, P.A. Doblas<sup>b</sup>, M. Barber<sup>a</sup>, I. Eguiluz<sup>a</sup>, I. Aguilera<sup>a</sup>, J.V. Hijano<sup>a</sup>, M.I. Lucena<sup>b</sup>, J.A. González-Correa<sup>b</sup>, J. Herrera<sup>a</sup> y J.M. Larracoechea<sup>a</sup>

Servicio de Farmacología clínica<sup>a</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.  
Hospital Materno-Infantil. Complejo Hospitalario Carlos Haya. Málaga. España.

## SUMMARY

We will speak of the cocaine, of their pharmacological effects and it can influence during the pregnancy in consumption of this drug of how, we will make a bibliographical revision about this topic.

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad, es importante establecer estrategias eficaces para la prevención del consumo de cocaína en la mujer embarazada, además de desarrollar programas de tratamiento y abordar todos aquellos factores que influyen en el consumo de cocaína, como los medioambientales, biológicos y sociales. Para ello es importante conocer el tipo de droga, la frecuencia con la que se consume y las circunstancias que conducen a su consumo.

Hoy día hay una serie de circunstancias que hacen necesario realizar una evaluación precisa del consumo de cocaína, ya que esta droga está presente en determinados ámbitos, como la práctica médica diaria, casos legales, casos de tratamiento de adicciones, casos de seguridad profesional y casos de salud y bienestar de la población infantil.

Para disponer de datos acerca del consumo de cocaína se utilizan fundamentalmente dos métodos: uno basado en la información obtenida mediante entrevista y otro en su detección o la de sus metabolitos en muestras biológicas. Continúa siendo de gran interés el hecho de confirmar el consumo de la droga mediante la realización de una prueba biológica objetiva<sup>1</sup>.

## FARMACOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA

La cocaína se encuentra en las hojas de *Erythroxylon coca* y otras especies de *Erythroxylon*, árboles originarios de Perú y Bolivia.

Desde el punto de vista químico, la cocaína es benzoilmetilecgonina. La ecgonina es una base aminoalcohólica estrechamente ligada con la tropina, el aminoalcohol de la atropina. Por tanto, es un éster de ácido benzoico y una base que contiene nitrógeno<sup>2</sup>.

## ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La más relevante desde el punto de vista clínico es la de bloquear la iniciación o la conducción del impulso nervioso tras su aplicación local. En el ámbito sistémico su efecto más notable es la estimulación del sistema nervioso central (SNC). Además presenta numerosas e importantes acciones secundarias.

En el SNC actúa como estimulante, originando inicialmente sensación de bienestar y euforia, a veces con disforia, pudiendo producir trastornos de la percepción y dando lugar a alucinaciones y conducta psicópata debido a sus propiedades psicomiméticas<sup>3</sup>. Además, los centros vasomotores y del vómito pueden compartir estimulación con la consiguiente emesis. La estimulación central cede pronto el paso a la depresión.

En el *sistema nervioso simpático* (SNS) bloquea la captación de catecolaminas en las terminaciones nerviosas adrenérgicas. Este mecanismo de captación es el principal responsable de que cesen las acciones de los impulsos adrenérgicos y de las catecolaminas circulantes<sup>4</sup>.

Produce una notable elevación de la *temperatura corporal* por acción directa sobre los centros reguladores del calor.

En el ámbito *cardiovascular*, bajas dosis de cocaína administradas sistemáticamente pueden disminuir

Aceptado para su publicación el 20 de diciembre de 2002.

la frecuencia cardíaca por estimulación vagal central, pero dosis más elevadas pueden provocar aumento de la frecuencia, además de producir un retraso en la conducción cardíaca y afectación de la contractilidad miocárdica<sup>3</sup>. En el territorio vascular produce elevación de la presión arterial debida a la taquicardia y vasoconstricción mediadas por el SNS.

En cuanto a sus *acciones anestésicas locales*, la más importante es la capacidad de bloquear la conducción nerviosa.

### PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

En los seres humanos, la proporción de cocaína que se absorbe y la presentación de efectos adversos está en relación con la vía de administración. La cocaína es una base débil que atraviesa las membranas celulares sin dificultad; por tanto, tras la administración por vía inhalada o intravenosa, pasa rápidamente al torrente circulatorio y de ahí al cerebro.

A los 30 minutos de su administración se alcanza en el plasma la concentración máxima. La biodisponibilidad de la cocaína fumada es de un 60-70%, dependiendo de la habilidad del fumador en el uso del dispositivo de inhalación.

Cuando se utiliza por vía oral, la absorción es más lenta y alcanza las concentraciones máximas a los 60-120 minutos de la administración<sup>5</sup>. La biodisponibilidad para la vía oral e intranasal varía en un 30-40%, teniendo en cuenta la eliminación por fenómeno de primer paso a través del metabolismo hepático<sup>6</sup>.

Las concentraciones más altas se encuentran en riñón y orina, seguidos por cerebro, sangre, hígado y bilis. La cocaína atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica, y debido a que los valores en plasma disminuyen rápidamente la proporción de cocaína en el cerebro puede aumentar de forma considerable 1-2 horas después de ser expuestos a ella<sup>7</sup>. El principal metabolito de la cocaína, la benzoilecgonina, no atraviesa la barrera hematoencefálica de forma tan importante y sólo en casos de sobredosis lo hacen pequeñas cantidades<sup>7</sup>.

La cocaína y sus metabolitos atraviesan la placenta y pasan a la leche materna<sup>8-10</sup>. Estudios *in vitro* de perfusión realizados con placenta humana demuestran que el paso de cocaína a través de la barrera hematoencefálica es mayor que el de benzoilecgonina<sup>11</sup>. Por tanto, la placenta puede servir de depósito para grandes cantidades de cocaína provocando una exposición prolongada en el feto.

La cocaína es rápida y extensamente metabolizada mediante hidrólisis enzimática y no enzimática, y menos de un 5% se elimina de forma inalterada por la

orina. Sus metabolitos principales son ecgonina metil éster y benzoilecgonina, cuya actividad farmacológica es mucho menor que la de la cocaína. Mediante n-desmetilación, un pequeño porcentaje de este compuesto se convierte en norcocaína, que es un metabolito activo<sup>12</sup>.

El aclaramiento plasmático de cocaína es de aproximadamente 20-30 ml/min/kg<sup>13</sup>. La vida media de eliminación de la cocaína tras su administración por vía intravenosa es de 1-1,5 horas, aunque tras administración por vía inhalada aumenta hasta 5 horas debido al retraso de la absorción a través de la mucosa nasal. La vida media de eliminación de sus principales metabolitos, benzoilecgonina y ecgonina metil éster es de 7,5 y 3,5 horas, respectivamente<sup>13</sup>.

### COMPLICACIONES Y USO CLÍNICO

El consumo crónico de cocaína favorece el desarrollo de complicaciones en diversos sistemas como son el sistema nervioso, cardiovascular, respiratorio, metabólico y reproductor<sup>6</sup>. Puede provocar insomnio, irritabilidad, depresión, fatiga crónica, trastornos de la concentración y de la memoria, paranoia y cefaleas. El consumo de cocaína durante el embarazo se ha asociado con un riesgo aumentado de afectación peri y neonatal<sup>14</sup>. Los síntomas que muestran los recién nacidos no son los típicos del síndrome de abstinencia. Lo que provoca es un aumento de complicaciones durante la gestación (abortos, prematuridad, etc.) y recién nacidos patológicos con microcefalia, CIR (retraso del crecimiento intrauterino), malformaciones congénitas, hemorragia intracraneal, aumento en la incidencia de muerte súbita y alteraciones neurológicas y de la conducta<sup>15</sup>.

El uso de cocaína de forma terapéutica se basa en su poder como anestésico local y su acción vasoconstrictora actuando sobre la nariz y la garganta ante procedimientos como la broncoscopia o cirugía de garganta. También se ha usado como anestésico corneal y recientemente se emplea junto con tetracaína y adrenalina para la reparación de pequeñas laceraciones dérmicas en niños<sup>16</sup>.

### DETERMINACIÓN DE COCAÍNA EN MUESTRAS BIOLÓGICAS

Mediante este método podemos descartar o confirmar de una forma razonable el consumo de cocaína. Para ello se utilizan métodos cualitativos y semicuantitativos de medición. Se han utilizado diversas muestras biológicas para detectar cocaína, como son sangre, orina, pelo, meconio, saliva y líquido amniótico.

A continuación describiremos las ventajas e inconvenientes de cada una de las muestras biológicas.

### Sangre

La sangre es una muestra útil cuando la droga se ha consumido recientemente. La recogida de la muestra es fácil pero al mismo tiempo es un método invasivo. El análisis de cocaína y metabolitos se realiza mediante cromatografía de gas y cromatografía de gas acoplada con espectrometría de masa. Las muestras de sangre deben conservarse de forma apropiada (fluoruro) para evitar hidrólisis alcalina o enzimática<sup>17</sup>.

### Orina

Al igual que la sangre, el análisis de la orina proporciona información cuando la droga se ha consumido recientemente. Debido a que la recogida de la muestra no es un método invasivo, el análisis de la orina es muy utilizado para determinar el consumo de drogas. Entre los métodos analíticos que se usan podemos citar: radioinmunoanálisis, espectrometría de masa, cromatografía líquida de alto rendimiento y cromatografía de gas. La determinación de la droga no es útil cuando el consumo no ha sido reciente, debido a la vida media de la droga y de sus metabolitos.

### Pelo

El pelo es un marcador biológico donde es posible detectar la exposición a tóxicos medioambientales y drogas de abuso. El análisis del pelo se ha utilizado en casos forenses, profesionales y perinatales<sup>18</sup>.

En ocasiones se prefiere este marcador biológico a otros, ya que proporciona información sobre la exposición a la droga durante un largo período. Hay estudios que demuestran cómo es posible determinar cocaína en el pelo humano y en el de animales al día siguiente de su administración por vía intranasal<sup>19,20</sup>. En el caso de otras drogas, como morfina o codeína, podemos obtener información sobre la exposición a los 7-8 días<sup>21</sup>. Si la toma de la muestra para la determinación de cocaína en el pelo se realiza de forma muy próxima a la ingesta de la droga, el resultado puede ser negativo. Forman et al<sup>18</sup> demostraron cómo en un 10% de neonatos expuestos a cocaína intraútero (4/37 casos positivos) no se detectó esta droga utilizando el pelo como muestra. Tagliaro et al<sup>22</sup> analizaron el pelo y la orina de 812 personas con una historia previa de uso de cocaína; en 38 casos se confirmó en ambas muestras, pero en 5 casos el resultado fue negativo en el estudio del pelo y positivo en el análisis

de orina. Estos estudios ponen de manifiesto que, para la práctica clínica, puede ser suficiente una sola determinación de pelo para detectar cocaína, pero en temas legales es necesario el uso de métodos cromatográficos para confirmar el resultado.

Aunque todavía no son bien conocidos los mecanismos de transporte en el interior del pelo, la incorporación de sustancias depende de las propiedades físicas y químicas del pelo, así como de la cantidad de melanina, la liposolubilidad y la permeabilidad de la membrana<sup>23</sup>. Las drogas hidrofóbicas tienden a concentrarse en las zonas medulares del pelo<sup>24</sup>. La proporción de cocaína/benzoilecgonina en el pelo del adulto es de alrededor del 10%. En recién nacidos esta proporción es mucho más baja debido a que en el pelo del recién nacido apenas hay zona medular, por lo que en el pelo se concentrarán menos cocaína y más benzoilecgonina.

La contaminación externa del pelo es un problema importante en el caso del uso de cocaína. Debido a que la cocaína se utiliza habitualmente en forma de crack, ésta puede ser transportada a través del aire y depositarse en el pelo de forma externa, provocando confusión sobre el uso de la droga. Por ello, un indicador sistémico de exposición de la cocaína, como es la benzoilecgonina, desempeña un papel importante, ya que puede diferenciarse de la droga depositada externamente.

### Meconio

Los metabolitos de cocaína formados en el hígado fetal pueden excretarse por la bilis y depositarse en el meconio. El análisis del meconio es una herramienta útil para evaluar la exposición de sustancias ilícitas en gestantes a partir de las 17 semanas de gestación<sup>25,26</sup>. Aunque el meconio es una muestra fácil de obtener, puede haber dificultades en su análisis y pueden darse falsos positivos<sup>27</sup>.

### Saliva

La cocaína y sus metabolitos se han medido y cuantificado en saliva tras administración oral e intravenosa. La saliva se obtiene por un procedimiento no invasivo y los resultados son relativamente seguros<sup>28</sup>. La recogida de la muestra mediante estimulación de la saliva tiene una influencia fundamental en la concentración de cocaína y sus metabolitos. Debido a que las concentraciones de la droga son más bajas que en otras muestras, como orina o suero, los métodos analíticos tienen la necesidad de ser más sensibles.

## Líquido amniótico

El líquido amniótico obtenido mediante amniocentesis se ha usado para evaluar la exposición a cocaína a lo largo del embarazo. La detección de la droga en el líquido ocurre normalmente tras la administración de una sola dosis y puede aumentar progresivamente con el consumo prolongado. La máxima concentración alcanzada de cocaína en el líquido amniótico excede a la concentración obtenida en el plasma materno o fetal. El retraso de la aparición de la droga en el líquido amniótico sugiere que ésta provenga de la orina fetal<sup>29</sup>. Es importante el hecho de que el líquido amniótico es útil como una medida cualitativa determinando si la cocaína se usó durante el embarazo, pero hoy día es imposible realizar un análisis cuantitativo de aquélla. Si se practica una amniocentesis por razones clínicas, el análisis del líquido amniótico para determinar la exposición a cocaína puede permitir establecer medidas precoces para prevenir o disminuir los efectos que el uso de la cocaína durante el embarazo puede provocar en el feto y en el neonato.

## Sudor

Se han identificado drogas de abuso en el sudor, incluyendo metadona, anfetaminas, morfina, cocaína y fenobarbital. En un estudio en el que se administraron dosis de cocaína, Cone et al<sup>30</sup> detectaron la droga en el sudor 1-2 horas después de su administración inhalada (fumada e intranasal). Cuando la cocaína se administró vía intravenosa, se detectó en el sudor a los 30 minutos de su consumo.

## CONCLUSIONES

El consumo de cocaína durante el embarazo es un problema importante de salud pública. El diagnóstico materno y fetal de exposición a cocaína es importante no sólo por los efectos nocivos que esta droga puede provocar, sino también porque aquellas mujeres que son adictas a la cocaína y la consumen durante el embarazo también lo seguirán haciendo tras el nacimiento de su hijo. Debido a la escasa validez de la información aportada por la embarazada en relación con el consumo de la droga, las técnicas de laboratorio apoyadas por la sospecha clínica se convierten en un instrumento fundamental. El meconio permite detectar la exposición fetal a cocaína durante un largo período tiempo; sin embargo, en el pelo la muestra es viable sólo 1-2 días después del nacimiento. Es poco probable encontrar un análisis positivo para cocaína en sangre u orina neonatal debido a la corta vida media de

eliminación de la droga, pero si dan positivo se debe al consumo de dosis importantes de cocaína.

## RESUMEN

Vamos a hablar de la cocaína, de sus efectos farmacológicos y de cómo puede influir el consumo de esta droga durante el embarazo; asimismo, llevaremos a cabo una revisión bibliográfica del tema.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Johanson CE, Schuster CHR. Cocaine. En: Bloom FE, Kupfer DJ, editors. Psychopharmacology: the fourth generation of progress. New York: Raven Press, 1995.
2. Osterloh JD, Lee BL. Urine drug screening in mothers and newborns. Am J Dis Child 1989;143:791-3.
3. Galanter M, Kleber HD. Tratamiento de los trastornos por abuso de sustancias de la American Psychiatric Press. Barcelona: Masson, 1997.
4. American Psychiatric Association Practice Guidelines. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Substance Use Disorders: Alcohol, Cocaine, Opioids. Am J Psychiatry 1995;152(Suppl):11.
5. Jones RT. The pharmacology of cocaine smoking in humans. En: Chiang CN, Hawks RC, editors. Research findings on smoking of abused substances. Washington DC: U.S. Government Printing Office, 1990; p. 30-41.
6. Benowitz N. Clinical pharmacology and toxicology of cocaine. Pharmacol Toxicol 1993;72:3-12.
7. Spiehler VR, Reed D. Brain concentrations of cocaine and benzoylecgonine in fatal cases. Forensic Sci 1985;30:1003-11.
8. Chasnoff IJ, Bussey ME, Savich R, Stack CM. Perinatal cerebral infarction and maternal cocaine use. Pediatrics 1986; 108:456-9.
9. Graham K, Koren G, Klein J, et al. Determination of gestational cocaine exposure by hair analysis. JAMA 1989;262: 3328-30.
10. Klein J, Greenwald M, Becker L, Koren G. Fetal distribution of cocaine: case analysis. Pediatr Pathol 1992;12: 463-8.
11. Simone C, Derewlany LO, Oskamp M, et al. Transfer of cocaine and benzoylecgonine across the perfused human placental cotyledon. Am J Obstet Gynecol 1994;170:1404-10.
12. Inaba R, Stewart DJ, Kalow W. Metabolism of cocaine in man. Clin Pharmacol Ther 1978;23:547-52.
13. Ambre J, Ruo Tsuen H, Nelson J, Belknap S. Urinary excretion of cocaine, benzoylecgonine and ecgonine methyl ester in humans. Anal Toxicol 1988;12:301-6.
14. Frank DA, Zuckerman BS, Amaro H, et al. Cocaine use during pregnancy: prevalence and correlates. Pediatrics 1988;82:888-95.
15. Volpe JJ. Effect of cocaine use on the fetus. N Engl J Med 1992;327:399-407.
16. Martin BR, Lue LP, Boni LP. Pyrolysis and volatilization of cocaine. J Anal Toxicol 1989;13:158-62.
17. Jatlow P. Cocaine: analysis, pharmacokinetics and metabolic disposition. Yale J Biol Med 1988;61:105-13.

18. Forman R, Schneiderman J, Klein J, et al. Accumulation of cocaine in maternal and fetal hair: the dose-response curve. *Life Sci* 1992;50:1333-41.
19. Henderson GL, Harkey MR, Zhou C, et al. Incorporation of isotopically labeled cocaine and metabolites into human hair. 1. Dose-response relationships. *J Anal Toxicol* 1996; 20:1-12.
20. Jurado C, Rodríguez-Vicente C, Menéndez M, Repetto M. Time course of cocaine in rabbit hair. *Forensic Sci Int* 1997; 84:61-6.
21. Cone EJ. Testing human hair for drugs of abuse. I. Individual dose and time profile of morphine and codeine in plasma, saliva, urine and beard compared with drug induced effects on pupils and behavior. *J Anal Toxicol* 1990;14:1-7.
22. Tagliaro F, DeBattisti Z, Lubli G, et al. Integrated use of hair analysis to investigate the physical fitness to obtain the driving license: a casework study. *Forensic Sci Int* 1997; 84:129-35.
23. Forman R, Klein J, Meta D, et al. Maternal and neonatal characteristics following exposure to cocaine in Toronto. *Reprod Toxicol* 1993;7:619-22.
24. Kalasinsky KS, Schaefer T, Smith ML. Distribution and visualization of drugs in hair by infrared microscopy. Conference on Drug Testing in Hair, October 29-30, 1994, Tampa, FL.
25. Ostrea EM, Romero A, Yee H. Adaptation of the meconium drug test for mass screening. *J Pediatr* 1993;122:152-4.
26. Johnson D, Schwartz J, Forman R, et al. Assessment of in utero exposure to cocaine: radioimmunoassay testing for BZ in meconium, neonatal hair and maternal hair. *Can J Clin Pharmacol* 1994;2:83-6.
27. Steele BW, Bandsta ES, Wu NC, et al. m-hydroxybenzoylecgonine: an important contributor to the immuno-reactivity in assays for benzoylecgonine in meconium. *J Anal Toxicol* 1993;17:348-52.
28. Kato K, Hillsgrove M, Weinhold L, et al. Cocaine and metabolite excretion in saliva under stimulated and nonstimulated conditions. *J Anal Toxicol* 1993;17:338-41.
29. Szeto HH. Kinetics of drug transfer to the fetus. *Clin Obstet Gynecol* 1993;36:246-54.
30. Cone EJ, Hillsgrove MJ, Jenkins AJ, et al. Sweat testing for heroin, cocaine and metabolite. *J Anal Toxicol* 1994;18: 298-305.