

# Alteraciones neuropsiquiátricas en menores de 18 años expuestos a opioides en el periodo prenatal: Revisión Narrativa.

## Neuropsychiatric disturbances in patients under 18 years of age exposed prenatally to opioids: A Literature Review.

Daniela Perez-Chadid<sup>1</sup>, Paulina Sánchez B.<sup>1</sup>, Sara Rojas-Velez<sup>1</sup>, María Camila Amador-Vivas<sup>1</sup>, Mariana Carrillo<sup>1</sup>, Juan José Serna<sup>1</sup>, Manuela Barón-Gómez<sup>1</sup>, Carolina Giraldo<sup>1</sup>

### **ABSTRACT**

*Opioid consumption has increased greatly in recent years, creating a public health crisis that affects all types of population. The use of illegal opiates amongst pregnant women has also risen, causing a surge in the frequency in which adverse neonatal outcomes, such as Neonatal Abstinence Syndrome (NAS), are seen in clinical practice. Furthermore, children exposed prenatally to these substances have cognitive, motor and psychiatric adverse outcomes throughout their lifetime. This article's objective is to provide an updated literature review about opioid use during pregnancy and its consequences on children exposed in-utero.*

**Key words:** *Neurodevelopmental Disorders, Prenatal Education, Prenatal Exposure Delayed Effects, Pregnancy.*

*Rev. Chil Neuro-Psiquiat 2023; 61 (1); 118-126*

Recibido: 10-07-2021

Aceptado: 16-08-2022

**Conflictos de interés:** No se declaran conflictos de interés. Los autores no recibieron remuneración económica ni de ningún otro tipo por la realización de este artículo.

<sup>1</sup> Estudiante de Medicina, Universidad CES, Medellín, Colombia.

## INTRODUCCIÓN

El consumo de sustancias opioides, tanto ilegales como de prescripción, va en incremento, hasta el punto en que se ha convertido en una epidemia que cruza barreras socioeconómicas y demográficas. A su vez el uso de estas sustancias en el embarazo también va en aumento. Un estudio realizado en Estados Unidos encontró que 1 de cada 5 mujeres embarazadas en un programa social de salud (“medicaid”) utilizó medicamentos opioides durante la gestación, 2.5% de las cuales recibieron una prescripción de más de 30 días. Este aumento en la prevalencia del consumo opioide durante el embarazo ha llevado a un incremento en las tasas de resultados neonatales adversos como el síndrome de abstinencia neonatal (NAS).<sup>(1,2)</sup>

Tras una búsqueda exhaustiva en bases de datos (Pubmed, ScienceDirect y Scielo), no se encontraron artículos de revisión que abarcaran de manera global y por etapas de crecimiento y desarrollo pediátricas, las diferentes alteraciones neuropsiquiátricas que se pueden desarrollar en niños expuestos prenatalmente a opioides.

Esta revisión narrativa busca llenar el vacío literario en esta área y proporcionar un resumen de las alteraciones motoras, psiquiátricas y neurocognitivas que se pueden presentar en menores de 18 años con antecedente de exposición *in-útero* a opioides.

### Generalidades de opioides

El sistema opioide endógeno está compuesto por una familia de tres tipos de neurotransmisores opioides, conocidos como endorfinas, encefalinas y dinorfinas, que provienen cada uno de una serie de clivajes de diferentes péptidos precursores. Los opioides endógenos interactúan con tres receptores transmembranales asociados a proteína G: MOR, DOR, KOR. Estos receptores se distribuyen por todo el sistema nervioso, tanto central como periférico, y entre sus funciones en este último están el generar respuestas inhibitorias a estímulos dolorosos y regular funciones gastrointestinales, endocrinas y del sistema nervioso autónomo (SNA).<sup>(3,4)</sup>

Los medicamentos opioides se dividen en naturales, sintéticos y semisintéticos. En cuanto a su utilidad, este grupo de fármacos es ampliamente utilizado en la práctica clínica como tratamiento del dolor posoperatorio y como componente analgésico de la anestesia, sin embargo, se ha cuestionado su uso como tratamiento para el dolor no oncológico por generar dependencia y adicción.<sup>(3,6)</sup>

En cuanto al efecto de la exposición a opioides exógenos durante el desarrollo fetal, se ha demostrado que estos medicamentos atraviesan la placenta y pueden actuar sobre receptores de opioides endógenos fetales, los cuales aparecen en el transcurso del embarazo para modular el dolor y la respuesta al placer.<sup>(4,5)</sup>

### Generalidades del neurodesarrollo, el embarazo y la niñez

El neurodesarrollo fetal es un proceso complejo en el que influyen una variedad de factores genéticos y ambientales. Diferentes estudios han demostrado que la actividad del sistema opioide endógeno tiene influencia en fases críticas del neurodesarrollo. Por ejemplo, la activación del receptor opioide Mu, modula la proliferación de células progenitoras neurales, particularmente en el telencéfalo dorsal.<sup>(7,8)</sup>

Dentro del neurodesarrollo, la proliferación y migración neuronal ocurren en gran medida en la primera mitad del embarazo, mientras que la segunda mitad se caracteriza por la proliferación glial y la apoptosis, así como por el brote de axones y dendritas, y la formación de sinapsis. Las conexiones entre diferentes regiones del cerebro dentro de las redes funcionales y la mielinización de estas comienzan en el tercer trimestre y progresan hacia el primer año de vida.<sup>(9)</sup>

Existe una gran variedad de factores ambientales que pueden influir en el neurodesarrollo. Algunas situaciones que ocasionan estrés materno durante el embarazo, como el estrés subjetivo, la ansiedad, síntomas de depresión y consumo de sustancias, se correlacionan con efectos específicos en la descendencia en el funcionamiento cerebral, en

el eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HHA), el SNA, el sistema inmune, entre otros.<sup>(7,10,11)</sup>

Asimismo, el neurodesarrollo continúa en la vida posnatal, por lo que factores medioambientales durante la gestación o posterior a ésta, pueden alterar también el desarrollo en esta etapa.<sup>(12)</sup>

### **Fisiopatología**

El sistema opioide endógeno es muy importante para la regulación de la neurogénesis. Su función en el SNC, específicamente en áreas límbicas cerebrales, está implicada en la regulación del estado de ánimo, el procesamiento de recompensa y la regulación indirecta del eje HHA que controla hormonas relacionadas con el estrés.<sup>(7,9,10)</sup>

Un estudio realizado en roedores demostró que la exposición a morfina prenatal disminuye los niveles de BDNF (Factor neurotrófico derivado del cerebro), el cual fortalece la plasticidad neuronal, mientras que una gestación en ambientes óptimos provocaba un efecto positivo en dichos niveles. Las disminuciones en el BDNF se asocian al desarrollo de trastornos como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC) y depresión.<sup>(11,14,15)</sup>

Las estructuras que más se han visto alteradas con el consumo excesivo de opioides exógenos han sido la sustancia blanca, los ganglios basales (putamen y globo pálido) y ventrículo lateral inferior. Ciertos estudios proponen que las alteraciones más específicas de la sustancia blanca en niños expuestos a opioides desde el período embrionario, pueden estar relacionadas a una apoptosis inducida en las neuronas y la microglía. Estudios realizados con resonancia magnética en niños de 9-14 años expuestos prenatalmente a opioides encontraron diferencias en la sustancia blanca en múltiples sitios de asociación cortical longitudinal como los fascículos longitudinales superior e inferior. También reportaron menores volúmenes regionales cerebrales en amígdala, corteza, tálamo, área accumbens, putamen, globo pálido, tallo y cerebelo. De igual manera, es

importante mencionar resultados de otros estudios que no encontraron diferencias significativas en los volúmenes neuroanatómicos o en el grosor, área o volumen cortical ni en el funcionamiento neurocognitivo general.<sup>(13,16,17)</sup>

Un estudio en ratas gestantes concluyó que la administración diaria de dosis bajas a moderadas de opioides no interfirió con el éxito del embarazo, pero produjo crías dependientes que sufrieron NAS, y tuvieron alteraciones en su respuesta a factores estresantes en el período neonatal tardío y en la edad adulta, evidenciando que la exposición prenatal a opiáceos puede generar cambios en comportamientos de respuesta al estrés y similares a la ansiedad.<sup>(18)</sup>

Asimismo, los opiáceos interfieren con el sistema GABA, lo cual puede influir en el equilibrio de las señales excitatorias e inhibitorias, conduciendo a una excitación excesiva, que puede ser un mecanismo de lesión y muerte celular. Igualmente, pueden comprometer la expresión de proteínas en la plasticidad neuronal de manera tanto positiva como negativa. Otros hallazgos involucran el efecto de péptidos opioides como la encefalina, la cual está asociada con depresión de la síntesis de ADN fetal.<sup>(19,20)</sup>

El sexo del feto puede influir profundamente en los efectos de la exposición a sustancias ilícitas y alcohol durante el desarrollo prenatal tardío, en parte debido a la diferenciación previa del cuerpo y el cerebro masculinos por la testosterona, las diferencias en el metabolismo postnatal, y los posibles efectos genómicos.<sup>(21)</sup>

### **Efectos en los niños**

Los efectos de la exposición prenatal a opioides en menores de 18 años son diversos y dependen de la duración de la exposición, dosis, tipo de opioide, y las comorbilidades patológicas y toxicológicas de la madre.

Para efectos prácticos esta sección se dividirá por rangos de edad pediátrica.

**Neonatos: 0-28 días de vida**

En cuanto al desarrollo cognitivo, una revisión sistemática de 26 estudios de cohortes reportó una menor puntuación en pruebas neurocognitivas en neonatos con exposición a opioides *in-útero* al compararlos con controles. En cuanto al desarrollo motor, de igual manera, se encuentra influenciado por la exposición a opioides y otras sustancias, observándose en los niños con exposición simultánea a opioides y cocaína una menor calidad de movimiento, mayor hipertonicidad y reflejos de mala calidad.<sup>(11,22)</sup>

En el examen físico del recién nacido se encontró que los neonatos expuestos presentaban menor perímetro cefálico que sus pares. Esta alteración parecía estar influenciada por la presencia de NAS, ya que en los niños diagnosticados con éste, el efecto persistía hasta la edad escolar, mientras que en niños expuestos, pero sin diagnóstico de NAS, éste se normalizaba aproximadamente a los 6 meses de edad. Por esta razón, en esta etapa es importante el diagnóstico y tratamiento oportuno, ya que de este dependen en gran medida los resultados a largo plazo. Adicionalmente, se ha encontrado una relación entre la exposición prenatal a opioides y el bajo peso al nacer, el ser pequeño para la edad gestacional y el parto pretérmino.<sup>(5,14,19,23,24)</sup>

También se ha demostrado que la función autonómica de los neonatos expuestos, medida a través de la presencia de arritmia sinusal respiratoria y el valor de la frecuencia cardíaca, se ve alterada negativamente en niños con exposición concomitante a opioides y cocaína, comparados con otros grupos de exposición, evidenciándose mayores cifras de frecuencia cardíaca y una menor presencia de arritmia sinusal respiratoria en estos neonatos, lo que demuestra un menor control parasimpático al relacionarse con el ambiente. Igualmente, varios artículos han demostrado una relación entre la exposición a opioides y cambios en las características del llanto, reflejando alteraciones en diferentes mecanismos como la reactividad del SNC (umbral, latencia), el control respiratorio (energía, disfonación y expresiones vocales) y el control neural del tracto vocal

(frecuencia fundamental, hiperfonación). En el estudio “Maternal Lifestyle Study” se evidenció que en niños menores de 1 mes expuestos a opioides hubo menos expresiones vocales cortas y más hiperfonación, y que estos efectos se mantuvieron incluso después de controlar las demás variables; igualmente se observó una mayor energía y frecuencia fundamental en niños con co-exposición prenatal a cocaína y opioides.<sup>(11,25)</sup>

**Lactantes: 1-24 meses de vida**

La literatura también ha reportado alteraciones cognitivas en niños con exposición prenatal a opioides hasta los dos años. En niños expuestos a terapia médicamente asistida (MAT) para embarazadas dependientes a opioides, se encontraron diferencias en el perfil sensorial (conductas de búsqueda de sensaciones, sensibilidad sensorial y evitación sensorial) y la autorregulación en el experimento de la cara inexpresiva, una escala utilizada para medir el afecto positivo o negativo del lactante en respuesta a la expresión facial materna.<sup>(8,9)</sup>

En el desarrollo comportamental, se ha evidenciado que los lactantes expuestos a opioides, al ser comparados con controles no expuestos, tenían una tendencia a formar vínculos afectivos y un estilo de apego a una edad más temprana; sin embargo, no se ha demostrado que esto influya en el tipo de apego que se desarrolla. De igual manera, se ha encontrado que los niños expuestos prenatalmente a metadona tienen más riesgo de presentar un comportamiento desorganizado, buscar y mantener menor contacto, y presentar un mayor número de comportamientos evitativos. Por otro lado, una revisión sistemática y metaanálisis de 2014, no encontró alteraciones significativas en los dominios cognitivo, psicomotor o comportamental en lactantes expuestos a heroína o metadona, aunque sí se evidenció una tendencia a resultados más pobres en éstos. Asimismo, en cuanto al desarrollo motor, un metaanálisis de 2019 mostró que los niños con exposición prenatal a opioides puntuaron menos en pruebas motoras que los controles. Esto contradice los resultados del estudio tradicional “*Maternal Lifestyle Study*”,

en el que se encontró que a pesar de evidenciarse un déficit psicomotor en lactantes expuestos, este no fue significativo tras controlar las covariables existentes.<sup>(22,26,27,28)</sup>

### **Preescolares: 2-6 años de vida**

En una revisión sistemática en la que incluyeron niños de 1 a 60 meses con al menos dos meses de terapia asistida con metadona durante el embarazo, se compararon los puntajes cognitivos del grupo con y sin exposición a opioides, y se encontraron menores desempeños en el grupo expuesto, siendo importante resaltar que esto no indicaba necesariamente retraso en el desarrollo. A los 36 meses de vida, quienes habían tenido exposición *in útero* a metadona o buprenorfina, se encontraban con puntajes normales en tests de cognición, procesamiento sensorial y comportamiento, pero esto no fue comparado con ningún grupo control.<sup>(29,30)</sup>

Cuando se evaluó el lenguaje por la escala de *Preschool Language Scale-Third Edition*, el 60% del grupo de preescolares expuestos a drogas in útero tenían puntuaciones menores en la subescala del lenguaje expresivo, comparado con 33% de los niños no expuestos, pero no en el lenguaje receptivo. Cuando evaluaron la escala *Bracken Basic Concept Scale-Revised*, la cual evalúa lectura escolar, resultó en puntuaciones significativamente mayores en el grupo no expuesto, mientras que el 40% de los niños expuestos a drogas in útero puntuó más bajo que los controles. Diferencias relevantes en la atención encontradas usando el *Gordon Diagnostic System en el Delay Task Efficiency* ER percentile reflejan un menor control de impulsos en el grupo expuesto. No obstante, en la evaluación con el *Knox Cube Test raw score* el grupo control tuvo menor tiempo de atención visual. Asimismo, mediante el uso de la escala *Stanford Binet* no se determina una diferencia importante en la inteligencia general entre los grupos expuestos y no expuestos a opioides *in útero*, al igual que otros aspectos que parecen no verse reducidos significativamente en el grupo expuesto, como lo es el control visual, destreza manual y atención sostenida. Por otra parte, los

niños expuestos a opioides prenatalmente, durante sus primeros 6 años de vida fueron diagnosticados en mayor porcentaje con una alteración emocional o de la conducta y no demostraban un desarrollo fisiológico normal esperado.<sup>(7,14)</sup>

Un metaanálisis de 2014 no mostró discapacidades significativas en cuanto a resultados cognitivos, psicomotores o del comportamiento para infantes y niños preescolares que han sido crónicamente expuestos a opioides, pero sí encontró una tendencia a resultados más pobres en todas las categorías. Los resultados se vieron limitados por pocos estudios analizados, la heterogeneidad de la población y los pocos sujetos analizados en los trabajos. Por otro lado, un metaanálisis de 2015 reveló defectos en la memoria de trabajo, impulsividad y flexibilidad cognitiva. Siguiendo estos resultados, en otro estudio se describieron déficits en la función ejecutiva (flexibilidad cognitiva, planeación estratégica y toma de decisiones), evaluada por tests neuropsicológicos. Los expuestos también puntuaron peor en tareas de memoria a corto plazo e inhibición.<sup>(27,30)</sup>

Los resultados de estudios longitudinales demuestran que los niños no alcanzan a normalizar sus deficiencias en el tiempo, independientemente de tener un entorno apropiado. Igualmente, los efectos de la exposición podrían ser sexo dependientes, registrándose mayor afectación en los hombres que en las niñas hasta los 4 años y medio; de este período hasta los 8 años y medio las niñas expuestas sí se diferencian de los grupos controles.<sup>(31)</sup>

### **Escolares: 7-12 años de vida**

*Davis y Templer* exploraron la función cognitiva en un grupo con exposición a metadona, y encontraron menor funcionamiento y escala de IQ comparado con el grupo control. Asimismo, se encontraron menores puntajes de IQ secundario a la exposición a opioides, comparados con la exposición aislada a cannabis o tabaco. Además de presentar mayor porcentaje de TDAH<sup>(14)</sup>, los niños expuestos presentan problemas de regulación emocional

más internalizados, como ansiedad y depresión, y comportamiento agresivo externalizado.<sup>(30)</sup>

En cuanto al uso de analgésicos opioides durante la gestación, un estudio de cohortes realizado en Noruega evaluó a niños de 3 años que tuvieron exposición prenatal a este tipo de medicamentos, y no encontró diferencias en la competencia del lenguaje ni en las habilidades de comunicación.<sup>(32)</sup>

### **Adolescentes: 12-18 años de vida**

Se ha demostrado que los hijos de mujeres que consumen sustancias son vulnerables en la función cognitiva, emocional y social en la adolescencia. En un estudio se encontró que los adolescentes expuestos prenatalmente a opiáceos tenían menos volúmenes intracraneales y cerebrales promedio para la edad. Sin embargo, no se detectó una diferencia significativa en el desarrollo neurocognitivo.<sup>(22,29)</sup>

En cuanto a los comportamientos de riesgo social, en un estudio estadounidense de población multiétnica con bajos ingresos, el grupo con exposición a opioides *in utero* tuvo mayor tendencia al consumo de cannabis a edades más tempranas. En otro estudio, los resultados de pruebas de comportamiento también mostraron niveles significativamente elevados de hiperactividad, impulsividad y problemas de atención en la escala de TDAH de *Brown* y en el Cuestionario de fortalezas y dificultades o SDQ. Durante el estudio, se encontró que algunos padres y familiares habían sido diagnosticados con TDAH, por lo que esta alta prevalencia podría ser atribuible a factores hereditarios.<sup>(14,33)</sup>

### **Prevención**

En cuanto a la prevención de alteraciones neurocomportamentales y NAS causados por la exposición prenatal a opioides existen dos corrientes ideológicas. La primera es la desintoxicación médicamente supervisada, la cual consiste en realizar un desmonte gradual de los opioides. Se ha demostrado que esta terapia expone a las madres a un mayor riesgo de recaídas, por lo cual su uso ha ido en descenso.

Defensores de esta práctica argumentan que con ella se logran menores tasas de NAS, no obstante, esto ha sido desmentido en estudios más recientes. Este fenómeno se podría atribuir a los cambios en la definición de NAS, la aplicación de criterios más amplios y el subdiagnóstico de esta entidad en el pasado. Como segunda opción existe la MAT. Esta consiste en el reemplazo de sustancias opiáceas ilegales por equivalentes farmacológicos comúnmente usados en la práctica clínica, como lo son la metadona (agonista completo de receptores opioides) y la buprenorfina (agonista parcial del receptor MOR). Tradicionalmente, se ha utilizado la metadona como terapia estándar durante el embarazo; sin embargo, estudios recientes han desafiado esta práctica.<sup>(17,29,34)</sup>

Estudios realizados en neonatos, tales como el “*MOTHER trial*”, han encontrado que los resultados relacionados al NAS son más óptimos en niños expuestos prenatalmente a Buprenorfina, evidenciándose una duración más corta del tratamiento, menores dosis de morfina, una menor estancia hospitalaria y, en general, una severidad del síndrome inferior, en comparación con los niños expuestos a Metadona. Otros beneficios observados de la MAT con Buprenorfina en estos recién nacidos fueron una menor presencia de hipertensión, excitabilidad y signos de estrés relacionados a la abstinencia, al igual que una mejor autorregulación al hacer la misma comparación con la Metadona. Se cree que estas diferencias neurocomportamentales tempranas podrían tener implicaciones en el desarrollo futuro de estos pacientes. Igualmente, un estudio retrospectivo publicado en el año 2015, además de haber encontrado beneficios similares del tratamiento con Buprenorfina en la evolución del NAS, encontró una correlación negativa entre el perímetro cefálico al nacimiento y el uso de Metadona, en especial si ésta se administraba a altas dosis. Adicionalmente, respecto de los resultados del neurodesarrollo, no se encontraron diferencias neurocognitivas entre los grupos de exposición al emplear la escala Bayley, pero sí puntajes más altos en la escala AIMS en los hijos de quienes recibieron Buprenorfina.<sup>(12,19,35)</sup>

## CONCLUSIONES

En la actualidad, el consumo de opioides en las mujeres en edad fértil ha mostrado una tendencia al alza, lo cual es preocupante, ya que, en caso de presentarse un embarazo, constituye un mayor riesgo de exposición prenatal y de resultados adversos en la descendencia.

La validez de los estudios incluidos en esta revisión se pudo haber visto comprometida por sesgos de memoria, ya que los padres tienden a recordar con más precisión las exposiciones cuando se presenta un resultado desfavorable. Adicionalmente, se comparan estudios que utilizan escalas y pruebas distintas por lo que podría llevar a un sesgo de medición. Y, por último, se puede presentar un sesgo de selección en el cual los pacientes expuestos con condiciones más graves fueron los incluidos o los más estudiados. Otra limitación importante del estudio es la heterogeneidad y, en algunos casos, la falta de definiciones de la exposición a opioides dificultando la apropiada comparación entre los resultados de los estudios incluidos en esta revisión.

Los resultados contradictorios en cuanto a los efectos neurocomportamentales y resultados

psicomotores entre las revisiones clásicas acerca de este tema y las más recientes, se pueden deber a la exposición concomitante a múltiples sustancias psicoactivas en los niños o al uso de diferentes pruebas cognitivas y en edades variable. Adicionalmente, las discrepancias en los resultados se podrían explicar por variables confusoras como bajo nivel socioeconómico, nivel educativo, edad materna y calidad de tiempo y cuidado materno, y que la mayoría de estudios que controlan estas variables no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los niños expuestos prenatalmente a opioides y los controles. Por lo que el uso materno de drogas no es necesariamente el factor más importante, sino que la familia y las características del entorno también juegan un papel fundamental.

De esta manera, se concluye que no hay una asociación clara entre el desarrollo de trastornos neuropsiquiátricos y la exposición in-útero a opioides, aunque esta sí se ha visto directamente relacionada con el síndrome de abstinencia neonatal.

### Agradecimientos

Agradecemos a nuestro asesor, el doctor Alejandro Colonia.

### RESUMEN

*El consumo de opioides ha venido incrementando en los últimos años, generando una crisis de salud pública que afecta a todo tipo de población. El uso de sustancias opiáceas ilegales en embarazadas también está en incremento, por lo que, en la práctica clínica se evidencian con mayor frecuencia resultados neonatales adversos como el síndrome de abstinencia neonatal (NAS). Adicionalmente, los niños expuestos prenatalmente a estas sustancias pueden sufrir alteraciones cognitivas, motoras o psiquiátricas durante el transcurso de su vida. Este artículo tiene como objetivo proporcionar una revisión de la literatura actualizada acerca del uso de opioides durante el embarazo y las consecuencias para los niños expuestos a estas sustancias.*

**Palabras clave:** *Trastornos del Neurodesarrollo, Educación Prenatal, Efectos Tardíos de la Exposición Prenatal, Embarazo.*

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Krans EE, Patrick SW. Opioid Use Disorder in Pregnancy: Health Policy and Practice in the Midst of an Epidemic. *Obstet Gynecol.* 2016 Jul;128(1):4–10.
2. Desai RJ, Hernandez-Diaz S, Bateman BT, Huybrechts KF. Increase in Prescription Opioid Use During Pregnancy Among Medicaid-Enrolled Women. *Obstet Gynecol.* 2014 May;123(5):997–1002.
3. L. Brunton L, A. Chabner B, C. Knollmann B. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13.<sup>a</sup> ed. United States of America: McGraw-Hill Education; 2018.
4. Lutz P-E, Kieffer BL. Opioid receptors: distinct roles in mood disorders. *Trends Neurosci.* 2013 Mar;36(3):195–206.
5. Goldfarb SS, Stanwood GD, Flynn HA, Graham DL. Developmental opioid exposures: Neurobiological underpinnings, behavioral impacts, and policy implications. *Exp Biol Med (Maywood).* 2020;245(2):131–7.
6. Pardo M, Miller R. Basics of Anesthesia. 7.<sup>a</sup> ed. United States of America: Elsevier; 2017.
7. Pulsifer MB, Butz AM, O'Reilly Foran M, Belcher HME. Prenatal drug exposure: effects on cognitive functioning at 5 years of age. *Clin Pediatr (Phila).* 2008 Jan;47(1):58–65.
8. Baldacchino A, Arbuckle K, Petrie DJ, McCowan C. Neurobehavioral consequences of chronic intrauterine opioid exposure in infants and preschool children: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2014 Apr 8;14:104.
9. Bakhireva LN, Holbrook BD, Shrestha S, Leyva Y, Ashley M, Cano S, et al. Association between prenatal opioid exposure, neonatal opioid withdrawal syndrome, and neurodevelopmental and behavioral outcomes at 5-8 months of age. *Early Hum Dev.* 2019;128:69–76.
10. Jansson LM, Di Pietro JA, Elko A, Williams EL, Milio L, Velez M. Pregnancies exposed to methadone, methadone and other illicit substances, and poly-drugs without methadone: a comparison of fetal neurobehaviors and infant outcomes. *Drug Alcohol Depend.* 2012 May 1;122(3):213–9.
11. Conratt E, Sheinkopf SJ, Lester BM, Tronick E, LaGasse LL, Shankaran S, et al. Prenatal substance exposure: neurobiologic organization at 1 month. *J Pediatr.* 2013 Oct;163(4):989-994.e1.
12. Coyle MG, Salisbury AL, Lester BM, Jones HE, Lin H, Graf-Rohrmeister K, et al. Neonatal neurobehavior effects following buprenorphine versus methadone exposure. *Addiction.* 2012 Nov;107 Suppl 1:63–73.
13. Sirnes E, Oltedal L, Bartsch H, Eide GE, Elgen IB, Aukland SM. Brain morphology in school-aged children with prenatal opioid exposure: A structural MRI study. *Early Hum Dev.* 2017 Apr;106–107:33–9.
14. Azuine RE, Ji Y, Chang H-Y, Kim Y, Ji H, DiBari J, et al. Prenatal Risk Factors and Perinatal and Postnatal Outcomes Associated With Maternal Opioid Exposure in an Urban, Low-Income, Multiethnic US Population. *JAMA Netw Open.* 2019 05;2(6):e196405.
15. Andrey SC, Jaime FT. Neurobiología de la depresión. *Revista Mexicana de Neurociencia.* 2009;10(6):462-478.
16. Walhovd KB, Moe V, Slinning K, Due-Tønnessen P, Bjørnerud A, Dale AM, et al. Volumetric cerebral characteristics of children exposed to opiates and other substances in utero. *Neuroimage.* 2007 Jul 15;36(4):1331–44.
17. Caritis SN, Panigrahy A. Opioids affect the fetal brain: reframing the detoxification debate. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(6):602–8.
18. Hamilton KL, Harris AC, Gewirtz JC, Sparber SB, Schrott LM. HPA axis dysregulation following prenatal opiate exposure and postnatal withdrawal. *Neurotoxicology and Teratology.* 2005 Jan;27(1):95–103.
19. Bier JB, Finger AS, Bier BA, Johnson TA, Coyle MG. Growth and developmental outcome of infants with in-utero exposure to methadone vs buprenorphine. *J Perinatol.* 2015 Aug;35(8):656–9.
20. McLaughlin PJ, Wylie JD, Bloom G, Griffith JW, Zagon IS. Chronic exposure to the opioid growth factor, [Met5]-enkephalin, during pregnancy: Maternal and preweaning effects. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* 2002 Jan;71(1–2):171–81.
21. Terasaki LS, Gomez J, Schwarz JM. An examination of sex differences in the effects of early-life opiate



- and alcohol exposure. *Phil Trans R Soc B*. 2016 Feb 19;371(1688):20150123.
22. Yeoh SL, Eastwood J, Wright IM, Morton R, Melhuish E, Ward M, et al. Cognitive and Motor Outcomes of Children With Prenatal Opioid Exposure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019 03;2(7):e197025.
  23. MacMillan KDL. Neonatal Abstinence Syndrome: Review of Epidemiology, Care Models, and Current Understanding of Outcomes. *Clin Perinatol*. 2019;46(4):817–32.
  24. McGlone L, Mactier H. Infants of opioid-dependent mothers: neurodevelopment at six months. *Early Hum Dev*. 2015 Jan;91(1):19–21.
  25. Lester BM, Tronick EZ, LaGasse L, Seifer R, Bauer CR, Shankaran S, et al. The Maternal Lifestyle Study: Effects of Substance Exposure During Pregnancy on Neurodevelopmental Outcome in 1-Month-Old Infants. *PEDIATRICS*. 2002 Dec 1;110(6):1182–92.
  26. Goodman G, Hans SL, Cox SM. Attachment behavior and its antecedents in offspring born to methadone-maintained women. *Journal of Clinical Child Psychology*. 1999 Mar;28(1):58–69.
  27. Baldacchino A, Arbuckle K, Petrie DJ, McCowan C. Neurobehavioral consequences of chronic intrauterine opioid exposure in infants and preschool children: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2014 Apr 8;14(1):104.
  28. Messinger DS, Bauer CR, Das A, Seifer R, Lester BM, Lagasse LL, et al. The Maternal Lifestyle Study: Cognitive, Motor, and Behavioral Outcomes of Cocaine-Exposed and Opiate-Exposed Infants Through Three Years of Age. *PEDIATRICS*. 2004 Jun 1;113(6):1677–85.
  29. Nelson LF, Yocum VK, Patel KD, Qeadan F, Hsi A, Weitzen S. Cognitive Outcomes of Young Children After Prenatal Exposure to Medications for Opioid Use Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020 02;3(3):e201195.
  30. Larson JJ, Graham DL, Singer LT, Beckwith AM, Terplan M, Davis JM, et al. Cognitive and Behavioral Impact on Children Exposed to Opioids During Pregnancy. *Pediatrics*. 2019;144(2).
  31. Nygaard E, Moe V, Slinning K, Walhovd KB. Longitudinal cognitive development of children born to mothers with opioid and polysubstance use. *Pediatr Res*. 2015 Sep;78(3):330–5.
  32. Skovlund E, Handal M, Selmer R, Brandlistuen RE, Skurtveit S. Language competence and communication skills in 3-year-old children after prenatal exposure to analgesic opioids. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017 Jun;26(6):625–34.
  33. Levine TA, Woodward LJ. Early inhibitory control and working memory abilities of children prenatally exposed to methadone. *Early Hum. Dev*. 2020;116:68–75.
  34. Caritis SN, Panigrahy A. Opioids affect the fetal brain: reframing the detoxification debate. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019 Dec 1;221(6):602–8.
  35. Jansson LM, Velez ML, McConnell K, Spencer N, Tuten M, Jones H, et al. Maternal buprenorphine treatment and infant outcome. *Drug Alcohol Depend*. 2017 01;180:56–61.
  36. Konijnenberg C, Melinder A. Prenatal exposure to methadone and buprenorphine: a review of the potential effects on cognitive development. *Child Neuropsychol*. 2011;17(5):495–519.
  37. Conratt E, Flannery T, Aschner JL, Annett RD, Croen LA, Duarte CS, et al. Prenatal Opioid Exposure: Neurodevelopmental Consequences and Future Research Priorities. *Pediatrics*. 2019 Sep;144(3):e20190128.

**Correspondencia a:**

Daniela Perez-Chadid

Dirección postal: Cl. 10a #22 - 04, Universidad CES, (Medellín, Antioquia, Colombia).

danielaperezchadid@gmail.com

Teléfono: +57 3006361034