

# **Carrera de Especialista en Pediatría – UBA**

## **Sede Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez**



### ***Consumo de marihuana durante el embarazo y la lactancia***

**Autora: Aldana Villagra**

**Tutora: María Rosa González Negri, médica de planta de Unidad de Toxicología HNRG**

## ÍNDICE

Introducción.....	3
Caso clínico.....	3
Comentarios.....	5
i)    Marihuana – Farmacocinética en embarazo y lactancia .....	5
ii)   Sistema endocannabinoide y cambios epigenéticos – Mecanismos utilizados para explicar los efectos de la marihuana en el feto.....	6
iii)  Consecuencias en neonatos, niños y adolescentes expuestos a marihuana durante la gestación.....	7
iv)  Consecuencias en el lactante expuesto a marihuana a través de leche materna .....	9
v)   Modelo transteórico del cambio .....	9
Conclusiones.....	10
Bibliografía.....	11

## **INTRODUCCIÓN**

Hasta principios del siglo XX, la marihuana era considerada en varios países como un medicamento útil para diversas dolencias. Como resultado de la utilización con fines no médicos y por abuso de su consumo, la planta fue prohibida en casi todos los países del mundo occidental en los últimos 50 a 60 años. Investigaciones recientes comienzan a reconocerla como un medicamento por sus efectos clínicos de eliminar o reducir las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia y como analgésico en el tratamiento del cáncer y de la esclerosis múltiple, beneficios en algunos casos de epilepsia, y utilidad para el tratamiento del glaucoma. (1)

Independientemente de sus características medicinales, debe recordarse que la marihuana puede traer consecuencias para la salud de sus consumidores.

En el Sexto Estudio Nacional Sobre Consumo de Sustancias Psicoactivas en la Población General llevado a cabo en 2017, se obtuvieron los siguientes datos: En Argentina, luego del alcohol y tabaco, la marihuana es la sustancia con la mayor tasa de consumo alguna vez en la vida (17,4%). Entre 2010 y 2017 el consumo creció en todos los grupos de edad. La edad de primer consumo promedio es entre los 18-19 años en varones y un año más tarde en mujeres. El 7,8% de la población declaró consumo en el último año: 10,7% varones y 5,2% mujeres. (2)

No se cuenta con datos estadísticos sobre la prevalencia de consumo de marihuana en las embarazadas en Argentina. Sin embargo, es frecuente pesquisar en los primeros controles de salud del recién nacido el consumo de marihuana durante el embarazo, y en algunos casos, la continuación durante la lactancia. Los motivos pueden ser variados, por dependencia de la sustancia, como consumo recreativo, para aliviar náuseas y fomentar el apetito, ansiedad, dolor crónico, y otros.

Un creciente número de evidencias científicas experimentales y observaciones sugieren que el cannabis durante los períodos de embarazo y lactancia puede afectar en forma negativa la salud infanto-juvenil.

## **CASO CLÍNICO**

Concorre para control de salud por primera vez en el hospital una paciente de 2 meses de edad. La niña es producto de un embarazo controlado, con serologías maternas negativas. Fue nacida de término (41 semanas) con peso adecuado (3,260 kg), con alta conjunta a las 48 hs sin complicaciones. Realizó screening neonatal (fondo de ojo, otoemisiones acústicas y programa de pesquisa neonatal) con resultados normales. Durante el embarazo, la madre consumió en forma habitual tabaco y marihuana.

En la consulta se observa una bebé en buen estado general, eutrófica, con un peso de 5,200 kg en percentilo 50 para la edad, con buen progreso ponderoestatural desde el nacimiento. El examen físico es normal.

Presenta un desarrollo neuromadurativo acorde a su edad. Se la observa conectada con el entorno, gira la cabeza en dirección a las voces y vocaliza con gorjeos. Fija la mirada y presenta sonrisa social. Mantiene una posición en esgrimista no dominante y las manos abiertas en vigilia. Se observa un buen vínculo entre la madre y la hija.

La niña se alimenta con lactancia materna a libre demanda y mamaderas con leche de fórmula de inicio.

En cuanto a la dinámica familiar, la paciente vive en una casa de material en Lomas de Zamora, con todos los servicios básicos. Vive con su madre, sus abuelos maternos y 2 tíos maternos. El padre se encuentra privado de libertad hace 4 años, con una condena total de 7 años.

Los padres de la paciente tuvieron un hijo fallecido un año previo a los 3 años de vida, según relato por una complicación infecciosa de una herida por mordedura de perro.

La madre se reincorporó al trabajo hace pocas semanas, como recepcionista en una agencia de remises 8 horas diarias con turnos rotativos.

En cuanto al uso de sustancias, la madre continuó consumiendo marihuana y tabaco durante todo el embarazo y continúa a la actualidad.

*Estrategias llevadas a cabo:*

- Se explica a la madre los riesgos que conlleva continuar con el consumo de marihuana durante la lactancia debido a que la misma pasa a través de la leche materna al lactante. Se explica además los riesgos de la exposición al humo de tabaco.
- Se decide presentar a la familia a los servicios de Toxicología, Servicio Social y Psicología para realizar seguimiento interdisciplinario.
- Se decide en conjunto con servicio de Toxicología contraindicar la lactancia materna hasta que la madre abandone el consumo de marihuana.
- Se realiza derivación para tratamiento de deshabitación por consumo problemático de sustancias.
- Se busca apoyo en abuela materna quien se compromete a ayudar en que su hija pueda llevar a cabo el tratamiento.
- Por exposición a sustancias durante el embarazo con potenciales efectos teratogénicos se solicitan estudios complementarios: ecografía cerebral, ecografía abdomino-renal, ecocardiograma y potenciales evocados auditivos del tronco.

### *Evolución:*

La paciente concurre a las citas para control de salud hasta la actualidad, la última visita fue a los 9 meses de edad. La madre concurre en forma irregular a las consultas pautadas con Servicio Social y Toxicología. No inició tratamiento de deshabitación.

La niña presenta un crecimiento y un desarrollo neuromadurativo que persisten acordes a su edad. Se realizaron los estudios complementarios solicitados los cuales fueron normales.

Durante las sucesivas consultas la madre expresa que no tiene intención de dejar de consumir marihuana ni tabaco, por lo que decidió suspender la lactancia materna en forma definitiva. Refiere que consume para relajarse y sentirse mejor, porque pasó recientemente por momentos difíciles, haciendo referencia al fallecimiento de su hijo mayor. Cree necesitar un espacio terapéutico, sin embargo se muestra ambivalente al respecto, no logrando concretar entrevistas con ningún servicio de psicología. Insiste tener el consumo controlado y sin necesidad de un espacio para rehabilitación por consumo problemático.

## **COMENTARIOS**

### **MARIHUANA – Farmacocinética en el embarazo y lactancia.**

La marihuana deriva de la planta del cáñamo *Cannabis sativa* y es la droga ilícita consumida con más frecuencia. En la planta se han identificado más de 400 sustancias químicas, de las cuales aproximadamente 60 pertenecen al grupo químico de los cannabinoides. El principal compuesto activo es el tetrahidrocannabinol (THC), que es responsable de sus propiedades alucinógenas. El THC se absorbe rápidamente por vía inhalatoria y oral, produciendo el máximo efecto subjetivo a los 10 minutos y a la hora respectivamente. (3,4)

Los cannabinoides son sustancias muy liposolubles. Se ha demostrado que el THC atraviesa la placenta fácilmente, con rápida distribución al cerebro y al tejido adiposo del feto luego del consumo por la mujer embarazada. Además, cuando la marihuana es fumada, la concentración de monóxido de carbono es 5 veces mayor que con el consumo de cigarrillos de tabaco, resultando potencialmente en alteraciones en el intercambio gaseoso respiratorio materno y posteriores efectos adversos en el feto. (5,6,7,8).

Diversos estudios han demostrado el pasaje de THC a la leche materna. En un estudio llevado a cabo por la Universidad de California de San Diego (EE.UU.) entre 2014 y 2017 en 50 mujeres amamantando que reportaron uso de marihuana, se detectó THC hasta en un 63% de las muestras de leche materna. En dicho estudio se estima una vida media 27 hs de THC en leche humana, con valores detectables hasta 6 días después del último consumo. Los mayores niveles de THC se asociaron a mayor número de usos por día, y un menor tiempo entre el consumo y la extracción de la muestra. (9)

## **SISTEMA ENDOCANNABINOIDE Y CAMBIOS EPIGENÉTICOS – Mecanismos utilizados para explicar los efectos de la marihuana en el feto**

Los cannabinoides median sus efectos a través de los receptores cannabinoides 1 y 2 (CB1 y CB2). El sistema endocannabinoide (SEC) comprende estos receptores y los cannabinoides endógenos anandamida y 2 araquinodilglicerol (2-AG). **(8)**

El SEC tiene un rol importante en la implantación del embrión y el mantenimiento del embarazo. El sitio de implantación en el endometrio expresa niveles bajos de anandamida, mientras que sitios adyacentes expresan niveles más altos, asegurando una comunicación altamente sincronizada entre el embrión y el endometrio. El mantenimiento del balance entre la síntesis y degradación de anandamida es necesario para un pasaje exitoso del embrión a través de la trompa de Falopio y la implantación. **(10)**

El SEC es detectable desde la quinta semana de gestación y juega un rol fundamental en etapas tempranas del desarrollo neuronal y supervivencia celular. **(10)** Durante la vida fetal, los receptores CB1 tienen un rol preponderante en el desarrollo cerebral al regular la diferenciación de células madre neurales a neuronas y células de la glia, y guiando la migración axonal y la sinaptogénesis. **(10)**

Tortiella y col estudiaron fetos humanos abortados electivamente durante el segundo trimestre de gestación, tanto en mujeres fumadoras de marihuana como de mujeres no consumidoras. En fetos expuestos prenatalmente, los niveles de sustancias moleculares esenciales para la elongación axonal celular normal (SCG 10) están significativamente disminuidos, lo que afecta el desamblaje esencial de los microtúbulos para la migración axonal y la formación normal de los circuitos neuronales durante el desarrollo cerebral temprano **(11, 8)**.

El THC actúa como agonista parcial y se une a CB1 reduciendo la síntesis de cannabinoides endógenos y la expresión de CB1. El resultado es la interrupción de la señalización normal. **(12, 8)**

A diferencia del adulto en el cual el CB1 está distribuido ampliamente en la mayoría del cerebro, en los fetos los CB1 se encuentran principalmente en estructuras mesocorticolímbicas como la amígdala, el hipocampo y el cuerpo estriado, todas áreas importantes en la regulación emocional, cognición y memoria. **(13,8)**.

Con estos mecanismos descritos, no sorprende que la exposición a marihuana durante el desarrollo fetal pudiera resultar en consecuencias neuroconductuales a largo plazo.

También se han propuestos mecanismos epigenéticos que podrían explicar por qué adolescentes y adultos expuestos prenatalmente a la marihuana presentan mayor vulnerabilidad a trastornos psiquiátricos y adicciones. **(14, 8)** Por ejemplo, la exposición fetal a la marihuana disminuye la expresión de receptores de dopamina (a través de metilación histona lisina) en áreas del sistema nervioso central relacionadas con mecanismos de recompensa (cuerpo estriado, núcleo accumbens), lo que podría explicar mayor tasa de adicciones en adultos expuestos prenatalmente. **(15, 8)** El THC también provoca cambios en la expresión génica de otros sistemas cerebrales relacionados con el SEC, tales como los sistemas de

opioides, glutamato y ácido gamma aminobutírico, que pueden persistir hasta la edad adulta. **(16, 8)**

## **CONSECUENCIAS EN NEONATOS, NIÑOS Y ADOLESCENTES EXPUESTOS A MARIHUANA DURANTE LA GESTACIÓN**

La evidencia de los efectos adversos por el uso de marihuana durante el embarazo en forma independiente es limitada, debido a la frecuente asociación con otras sustancias como tabaco o alcohol, y a posibles factores sociodemográficos involucrados. Sin embargo, la evidencia disponible genera preocupación.

Existen cuatro cohortes de parejas madre-hijo que han aportado evidencias científicas relevantes:

- 1) Desde 1978: Ottawa Prenatal Prospective Study (OPPS) en Canadá
- 2) Desde 1982: Maternal Health Practices and Child Development (MHPCH) en Pittsburg
- 3) Desde 2001: Generation R Study en Holanda
- 4) Desde 2015: Proyecto Nacer y Crecer sin OH en España

De la observación de estas cohortes surgen varios estudios que brindan la siguiente información.

### **Efectos adversos perinatales:**

En un meta-análisis realizado por Gun et al **(17)** el uso de cualquier cantidad de marihuana durante el embarazo se asoció con bajo peso al nacer (menor de 2500gr) y una media de peso 109gr menor en niños expuestos. También encontraron mayor riesgo de ingreso a unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). No encontraron asociación con parto pretérmino (menor de 37 semanas). Una limitante de este estudio es que no pudieron determinar el efecto independiente de THC ya que la mayoría de los estudios incluían madres con consumo de otras sustancias.

Otro meta-análisis llevado a cabo por Corner et el **(18)** ajusta los efectos de la exposición de la marihuana durante el embarazo para el consumo de tabaco y otros factores de confusión. En mujeres que reportaron consumo moderado a severo de marihuana (por lo menos una vez por semana) se encontró asociación tanto con bajo peso al nacer como parto pretérmino. A su vez, se identificó que mujeres que consumen marihuana y tabaco tienen mayor riesgo de parto pretérmino que aquellas que consumen sólo marihuana o sólo tabaco.

### **Malformaciones congénitas:**

Los resultados sobre los efectos teratogénicos de la marihuana no son concluyentes. Algunos estudios observacionales sugieren mayor riesgo de defectos del septo ventricular, alteraciones oculares e hipertelorismo. **(4)**

Si bien no hay evidencia suficiente de asociación entre consumo de marihuana en el embarazo y malformaciones congénitas, tampoco hay estudios que demuestren su inocuidad.

### **Efectos neuro-conductuales a largo plazo:**

Los estudios de cohorte de OPPS y MHPCH han permitido seguir individuos expuestos en forma prenatal a la marihuana a través de su infancia, adolescencia y adultez temprana.

Investigadores de OPPS observaron efectos significativos del THC, notorios desde los 4 años de edad y persistentes hasta la edad adulta:

- A los 4 años de edad se observaron puntuaciones más bajas en pruebas de razonamiento verbal y en tareas de memoria **(19)**
- A los 6 años de edad mostraron déficit en medidas de comprensión del lenguaje, memoria, función visual y/o perceptiva, y en tareas de lectura que requirieran atención sostenida. A su vez, se observó un efecto dependiente de la dosis: aquellos expuestos a mayores cantidades de marihuana demostraron una disfunción superior en escalas de impulsividad e hiperactividad **(20,21)**
- Entre los 9 y 12 años de edad, la exposición a marihuana se asoció a déficit en tareas de funciones ejecutivas, como control de impulsos y resolución visual de problemas **(22,23)**
- Entre los 13 y 16 años, se observaron problemas en atención, resolución de problemas, integración visual y habilidades analíticas que requirieran atención sostenida. **(24,25)**

Investigadores de MHPCH también observaron efectos significativos del THC:

- A los 9 meses de edad observaron retraso en el desarrollo mental de niños cuyas madres fumaron un cigarrillo de marihuana diario o más durante el tercer trimestre. **(26)**
- A los 3, 4 y 6 años de edad, hallaron déficit en tareas de función ejecutiva, similares a las observadas por los investigadores de OPPS. **(27,28)** A los 6 años de edad se observó deterioro en la atención sostenida en tareas de vigilancia y razonamiento verbal, y aumento de la impulsividad e hiperactividad en aquellos niños expuestos durante el primer trimestre a por lo menos un cigarrillo de marihuana por día. **(28)**
- Entre los 9 y 12 años de edad observaron alteración del funcionamiento ejecutivo y de la resolución visual de problemas, y mayor hiperactividad y falta de atención en niños de 10 años. También encontraron menores puntuaciones en lectura y ortografía en niños de 10 años cuyas madres fumaron al menos un cigarrillo de marihuana por día durante el primer trimestre de embarazo. **(29)**
- A los 14 años de edad, también se observaron bajas puntuaciones en logros globales, lectura, ortografía y matemática. **(30)**

En ambos estudios de cohorte se reportaron alteraciones conductuales, problemas de salud mental y de consumo de sustancias:

- En OPPS se hallaron tasas más altas de problemas de comportamiento entre los 6 y 9 años de edad **(31)** y de síntomas depresivos entre los 16 y 21 años **(32)**



- En MHPCH se observaron mayores tasas de síntomas depresivos a los 10 años de edad y mayor riesgo de psicosis en adultos jóvenes **(33,34)**
- En cuanto al uso de sustancias, en OPPS se observó un inicio más temprano en el consumo y mayor uso tanto de marihuana como tabaco en individuos expuestos prenatalmente, entre los 16 y 21 años. **(32)**
- En MHPCH también se encontraron mayores tasas de consumo de marihuana y tabaco entre los 14 y 21 años, incluso luego de controlar el ambiente en el hogar y el uso parental de sustancias. **(33,35)**

## **CONSECUENCIAS EN EL LACTANTE EXPUESTO A MARIHUANA A TRAVÉS DE LA LECHE MATERNA**

Hay poca evidencia sobre los efectos en lactantes expuestos a la marihuana a través de la leche materna, sin embargo se debe considerar lo siguiente:

- La lactancia materna trae múltiples beneficios tanto para la madre como para el lactante en comparación con la leche de fórmula. Es por esto que el énfasis de la intervención debe estar puesto en la cesación del consumo de marihuana antes que la interrupción de la lactancia materna.
- J. Astley y Little evaluaron el desarrollo motor y mental al año de vida de 136 niños alimentados con leche materna, de los cuales 68 niños fueron expuestos en el primer mes de vida a marihuana a través de la lactancia. Se observó una asociación entre el consumo diario de THC en el primer mes posparto y un retraso en el desarrollo motor al año de edad. Sin embargo, existe superposición en el uso durante el primer mes posparto y el primer trimestre de embarazo, lo que dificulta determinar durante qué período de exposición fue mayor la influencia sobre el desarrollo motor. **(36)**
- La exposición del niño al humo de marihuana en el ambiente se asocia a mayor riesgo de muerte súbita del lactante. **(37)**
- El juicio de la madre y su capacidad de cuidado del niño pueden estar afectados durante el consumo de marihuana.

## **MODELO TRANSTEÓRICO DEL CAMBIO**

Este modelo fue formulado por Prochaska y DiClemente en los años ochenta. Identifica diferentes niveles de predisposición (estadios de cambio) que puede mostrar una persona cuando se plantea modificar una conducta adictiva.

El nivel motivacional inferior corresponde al estadio de *precontemplación*, en el cual no hay conciencia del problema y por lo tanto no hay intención de modificar la conducta.

Progresivamente, puede aumentar la disposición al cambio adquiriendo conciencia del problema y desarrollando estrategias para superarlo y habilidades para sobreponerse a imprevistos y recaídas, durante los siguientes estadios: *contemplación, preparación, acción, y mantenimiento del cambio* (ver tabla 1).

La oscilación en el nivel motivacional implica la posibilidad de que en cualquier momento puede darse un descenso en el nivel de compromiso y pasar a estadios anteriores. Cuando este descenso se produce en el estadio de acción y mantenimiento, se habla de *recaída*. Pero la persona no se encuentra en las mismas condiciones que cuando inició por primera vez en el cambio de su conducta adictiva: como ya parte de un conocimiento previo, no regresa exactamente al mismo estadio, sino a uno de características similares.

Estas variaciones en el nivel motivacional advierten la necesidad de realizar evaluaciones periódicas a lo largo de la intervención, de manera de garantizar el compromiso adecuado hacia el cambio. (38)

**Tabla 1 – Estadios motivaciones del modelo de Prochaska y DiClemente (38)**

<p style="text-align: center;"><b>Precontemplación</b></p>	<p>No se tiene intención de cambiar. Frecuentemente la persona no tiene conciencia del problema o que desconoce las consecuencias a corto, medio o largo plazo de su conducta. Los <i>pros</i> de consumir superan a los <i>contras</i>.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Contemplación</b></p>	<p>Es consciente de que existe un problema y considera abandonar la conducta adictiva en los próximos meses, pero todavía no se ha desarrollado un compromiso firme de cambio. Es consciente de los <i>pros</i> de cambiar, pero el peso relativo de los factores contrarios al cambio es aún muy elevado.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Preparación o Determinación</b></p>	<p>Hay pequeños cambios en la conducta adictiva. La persona se compromete a realizar un esfuerzo mayor en un futuro próximo, que se fija en un mes. Los <i>pros</i> de dejar el consumo superan a los <i>contras</i>.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Actuación o Acción</b></p>	<p>La persona realiza cambios notorios, fácilmente observables, en su conducta adictiva. Es una etapa bastante inestable por el alto riesgo de recaída o la rápida progresión a la etapa de mantenimiento. El estadio de acción oscila entre uno y seis meses.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Mantenimiento del cambio</b></p>	<p>Se trabaja para consolidar los cambios realizados durante el estadio de acción, iniciándose al finalizar esta etapa -tras 6 meses de cambio efectivo. Durante este estadio se manejan principalmente estrategias para prevenir posibles recaídas.</p>

## CONCLUSIONES

La marihuana es la sustancia ilícita más frecuentemente consumida por la mujer embarazada y amamantando. El pediatra juega un rol fundamental en la prevención de la exposición de niños a efectos del consumo materno de THC: por un lado en la educación a adolescentes sobre los riesgos del consumo de sustancias de abuso en edad fértil, y por otro lado pesquizando el consumo materno en las consultas pediátricas.

Si bien la evidencia sobre efectos adversos del consumo de marihuana en el embarazo es limitada debido a la frecuente asociación con otras sustancias, hay evidencia preocupante sobre mayor riesgo de bajo peso al nacer, parto pretérmino y necesidad de ingreso a UCIN, así como efectos neuro-conductuales a largo plazo. Además, los estudios disponibles son análisis de cohortes que se establecieron décadas atrás, cuando las concentraciones de THC en la marihuana eran menores que las actuales, por lo que se podría pensar que los niños actualmente se expondrían a mayores concentraciones de THC con mayor riesgo de eventos adversos.

Por otra parte, el consumo durante la lactancia se asocia a mayor riesgo de muerte súbita del lactante y posible retraso en el desarrollo motor.

Es fundamental informar estos riesgos a la madre y a la familia, ya que muchas veces consideran a la marihuana como una sustancia inocua por sus cualidades terapéuticas y la legalización de su consumo en varias partes del mundo.

En el caso de la paciente presentada, la misma no sufrió eventos perinatales adversos y se encontraba saludable, con un desarrollo neuromadurativo acorde a su edad. Sin embargo, es necesario seguirla a lo largo del tiempo en busca de posibles consecuencias a mediano y largo plazo, principalmente del neurodesarrollo y conductuales.

Ante una madre amamantando que consume marihuana, el énfasis debe ponerse en la cesación del consumo y no la suspensión de la lactancia, debido a los beneficios que la alimentación con leche materna conlleva. Sin embargo, según el Modelo Transteórico del Cambio de Prochaska y Diclemente, el cual explica las fases que una persona necesita superar en el proceso de cambio de una conducta problemática, la madre de la paciente se encontraba en estadio de precontemplación. No estaba consciente de tener un problema de consumo, y no tenía intención de suspender el uso de marihuana, lo que llevó a contraindicar la lactancia materna en forma definitiva.

El rol del pediatra no termina en la búsqueda de efectos adversos de la marihuana en el niño, sino que debe formar parte de la red de contención de la madre con consumo problemático de sustancias. Es fundamental articular el trabajo con Servicios de Toxicología, Servicio Social y Salud Mental, y referir a la madre a un espacio de rehabilitación.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 - Marihuana: intensidad del consumo. Estudio nacional en población de 12 a 65 años sobre consumo de sustancias psicoactivas. SEDRONAR. Argentina, 2017.
- 2 - Una mirada específica sobre la problemática del consumo y abuso de marihuana. OBSERVATORIO ARGENTINO DE DROGAS. Argentina, 2011.
- 3 - Kliegman RM, Stanton B, St. Geme III JW, Schor NF. Nelson Tratado de Pediatría. 20ª edición. Elsevier. Barcelona, España, 2016.
- 4 - Cannabis durante el embarazo y lactancia: una crisis silenciosa para el cerebro en desarrollo Toma de Posición. Comité de Salud Medioambiental, Asociación Española de Pediatría, AEP, Madrid, 2019
- 5 - Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. Clin Pharmacokinet. 2003; 42(4):327–360
- 6 - Hutchings DE, Martin BR, Gamagaris Z, Miller N, Fico T. Plasma concentrations of delta-9-tetrahydrocannabinol in dams and fetuses following acute or multiple prenatal dosing in rats. Life Sci. 1989; 44(11):697–701
- 7 - Wu TC, Tashkin DP, Djahed B, Rose JE. Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco. N Engl J Med. 1988; 318(6):347–351
- 8 - Ryan SA, Ammerman SD, O'Connor ME, Marijuana Use During Pregnancy and Breastfeeding: Implications for Neonatal and Childhood Outcomes. AAP. Pediatrics. 2018; 42(3):e20181889
- 9 - Bertrand KA, Hanan NJ, Honerkamp-Smith G, et al. Marijuana Use by Breastfeeding Mothers and Cannabinoid Concentrations in Breast Milk. Pediatrics. 2018; 142(3):e20181076
- 10 - Torri D, Metz and Laura M. Borgelt. Marijuana Use in Pregnancy and While Breastfeeding. Obstetrics and Gynecology. 2018; 132:1198–210)
- 11 - Tortoriello G, Morris CV, Alpar A, et al. Miswiring the brain:  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol disrupts cortical development by inducing an SCG10/stathmin-2 degradation pathway. EMBO J. 2014; 132:1198–210)
- 12 - Keimpema E, Mackie K, Harkany T. Molecular model of cannabis sensitivity in developing neuronal circuits. Trends Pharmacol Sci. 2011; 32(9):551–561
- 13 - Wang X, Dow-Edwards D, Anderson V, Minkoff H, Hurd YL. In utero marijuana exposure associated with abnormal amygdala dopamine D2 gene expression in the human fetus. Biol Psychiatry. 2004; 56(12):909–915
- 14 - Morris CV, DiNieri JA, Szutorisz H, Hurd YL. Molecular mechanisms of maternal cannabis and cigarette use on human neurodevelopment. Eur J Neurosci. 2011; 34(10):1574–1583
- 15 - DiNieri JA, Wang X, Szutorisz H, et al. Maternal cannabis use alters ventral striatal dopamine D2 gene regulation in the offspring. Biol Psychiatry. 2011; 70(8):763–769
- 16 - Jutras-Aswad D, DiNieri JA, Harkany T, Hurd YL. Neurobiological consequences of maternal cannabis on human fetal development and its neuropsychiatric outcome. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2009; 259(7):395–412
- 17 - Gunn JK, Rosales CB, Center KE, Nuñez A, Gibson SJ, Christ C, et al. Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2016; 6:e009986.
- 18 - Conner SN, Bedell V, Lipsey K, Macones GA, Cahill AG, Tuuli MG. Maternal marijuana use and adverse neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol 2016; 128:713–23.
- 19 - Fried PA, Watkinson B. 36- and 48-month neurobehavioral follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes, and alcohol. J Dev Behav Pediatr. 1990; 11(2):49–58
- 20 - Fried PA, O'Connell CM, Watkinson B. 60- and 72-month follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes, and alcohol: cognitive and language assessment. J Dev Behav Pediatr. 1992; 13(6):383–391
- 21 - Fried PA. Behavioral outcomes in preschool and school-age children exposed prenatally to marijuana: a review and speculative interpretation. NIDA Res Monogr. 1996; 164:242–260
- 22 - Fried PA, Watkinson B, Siegel LS. Reading and language in 9- to 12-year olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana. Neurotoxicol Teratol. 1997; 19(3):171–183
- 23 - Fried PA. Conceptual issues in behavioral teratology and their application in determining long-term sequelae of prenatal marijuana exposure. J Child Psychol Psychiatry. 2002;43(1):81–102

- 24 - Fried PA, Watkinson B. Visuo-perceptual functioning differs in 9- to 12-year olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicol Teratol.* 2000; 22(1):11–20
- 25 - Fried PA, Watkinson B, Gray R. Differential effects on cognitive functioning in 13- to 16-year-olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicol Teratol.* 2003; 25(4):427–436
- 26 - Richardson GA, Day NL, Goldschmidt L. Prenatal alcohol, marijuana, and tobacco use: infant mental and motor development. *Neurotoxicol Teratol.* 1995; 17(4):479–487
- 27 - Day NL, Richardson GA, Goldschmidt L, et al. Effect of prenatal marijuana exposure on the cognitive development of offspring at age three. *Neurotoxicol Teratol.* 1994; 16(2):169–175
- 28 - Goldschmidt L, Richardson GA, Willford J, Day NL. Prenatal marijuana exposure and intelligence test performance at age 6. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008; 47(3):254–263
- 29 - Goldschmidt L, Richardson GA, Cornelius MD, Day NL. Prenatal marijuana and alcohol exposure and academic achievement at age 10. *Neurotoxicol Teratol.* 2004; 26(4):521–532
- 30 - Goldschmidt L, Richardson GA, Willford JA, Severson SG, Day NL. School achievement in 14-year-old youths prenatally exposed to marijuana. *Neurotoxicol Teratol.* 2012; 34(1):161–167
- 31 - O'Connell CM, Fried PA. Prenatal exposure to cannabis: a preliminary report of postnatal consequences in school-age children. *Neurotoxicol Teratol.* 1991; 13(6):631–639
- 32 - Porath AJ, Fried PA. Effects of prenatal cigarette and marijuana exposure on drug use among offspring. *Neurotoxicol Teratol.* 2005; 27(2):267–277
- 33 - Day NL, Leech SL, Goldschmidt L. The effects of prenatal marijuana exposure on delinquent behaviors are mediated by measures of neurocognitive functioning. *Neurotoxicol Teratol.* 2011; 33(1):129–136
- 34 - Day NL, Goldschmidt L, Day R, Larkby C, Richardson GA. Prenatal marijuana exposure, age of marijuana initiation, and the development of psychotic symptoms in young adults. *PsycholMed.* 2015; 45(8):1779–1787
- 35 - Day NL, Goldschmidt L, Thomas CA. Prenatal marijuana exposure contributes to the prediction of marijuana use at age 14. *Addiction.* 2006; 101(9):1313–1322
- 36 - Astley SJ, Little RE. Maternal marijuana use during lactation and infant development at one year. *Neurotoxicol Teratol.* 1990; 12(2):161–168
- 37 - Marihuana, Marijuana. En e-lactancia.org. Recuperado 01 Junio, 2020 a partir de <http://e-ctancia.org/breastfeeding/marihuana-marijuana/synonym>
- 38 - Iglesias EB, Cortés Tomás MT. Guía Clínica de Intervención Psicológica en Adicciones. Ed Socidrogralcohol. Valencia, España. 2008.