

# Impacto cognitivo y conductual en infantes expuestos a opioides durante el desarrollo neonatal

## *Cognitive and behavioral impact on children exposed to opioids during neonatal development*

Georgina Jimena Sánchez-Rodríguez<sup>1</sup>, Grecia Herrera-Meza<sup>2,3</sup>, Dolores B. Vázquez-Sanroman<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>Universidad Veracruzana

<sup>2</sup>Benemérita Escuela Normal Veracruzana “Enrique C. Rébsamen”

<sup>3</sup>Instituto Interdisciplinario de Investigaciones, Universidad de Xalapa

<sup>4</sup>Anatomy and Cell Biology Department, Oklahoma State University

**Recibido:** 1 de febrero de 2023

**Aceptado:** 15 de marzo de 2023

**Publicado:** 22 de marzo de 2023

### RESUMEN

El uso de opioides durante el embarazo y la lactancia, ya sea resultado del uso indebido de recetas o del uso ilícito, tiene consecuencias para la madre y el bebé. Del 50 al 80 por ciento de los bebés expuestos a opioides desarrollan *síndrome de abstinencia neonatal de opioides* (NOWS, por sus siglas en inglés). A diferencia de los bebés no expuestos a opioides, los niños con NOWS tienen más probabilidades de desarrollar varios trastornos conductuales y cognitivos, así como de tener un bajo rendimiento en los campos académicos y sociales. Del mismo modo, los recién nacidos expuestos a opioides tienden a presentar efectos potenciales sobre el nacimiento y otros resultados del embarazo que causan deficiencias físicas y contribuyen a comorbilidades adicionales. Este conjunto de condiciones previas, conjugadas con factores ambientales de alto riesgo, podría llevar a graves consecuencias en la esfera personal y social del individuo en crecimiento, mismas que los maestros de educación inicial y básica deberían considerar para desarrollar su práctica docente. La presente revisión pretende proporcionar el marco que podría facilitar la integración e implementación de nuevos tratamientos, de estrategias y/o enfoques educativos, así como contribuir a construir un marco de referencia en la toma de decisiones académicas sobre la regulación de opioides y mejorar las técnicas de capacitación actuales en los centros de aprendizaje con pacientes dependientes de opioides y jóvenes expuestos neonatalmente a drogas.

\*Autor de correspondencia: Anatomy and Cell Biology department. Oklahoma State University, Tulsa, OK. 74107, USA. Correo: dolores.vazquez\_sanroman@okstate.edu

**PALABRAS CLAVE:** opioide, drogas, adicción, exposición prenatal, neurodesarrollo.

#### **ABSTRACT**

The use of opioids during pregnancy and lactation, whether as a result of prescription misuse or illicit use, has consequences for the mother and the baby. Fifty to eighty percent of babies exposed to opioids develop neonatal opioid withdrawal syndrome (NOWS). Unlike babies not exposed to opioids, children with NOWS are more likely to develop various behavioral and cognitive disorders, as well as to perform poorly in academic and social fields. Similarly, opioid-exposed newborns tend to have potential effects on birth and other pregnancy outcomes that cause physical impairments and contribute to additional comorbidities. This set of preconditions, combined with high-risk environmental factors, could result in serious consequences affecting the personal and social sphere of the growing individual. Such consequences should be considered by initial and basic education teachers in their teaching practices. This review aims to provide the framework that could facilitate the integration and implementation of new treatments, strategies and/or educational approaches, as well as contribute to build a frame of reference in academic decision-making on opioid regulation and improve current training techniques carried out in learning centers with opioid-dependent patients and neonatally drug-exposed youth.

**KEYWORDS:** opioid, drugs, addiction, prenatal exposure, neurodevelopment.

#### **INTRODUCCIÓN**

El uso de sustancias durante el embarazo puede afectar al feto en desarrollo tanto directamente, a través del paso del medicamento a la placenta, como indirectamente, derivado de malos hábitos de salud materna y condiciones ambientales. Varios estudios indican que problemas específicos de aprendizaje y comportamiento pueden resultar de la exposición prenatal a diferentes drogas en combinación con condiciones ambientales negativas después del parto. Hay estudios longitudinales que indican que algunos de los efectos negativos de la exposición a las drogas, como la cocaína, el tabaco y la marihuana, persisten en la infancia y la adolescencia. Aunque algunos síntomas tempranos mejoran el primer año de vida, pueden ser precursores de resultados posteriores del desarrollo. Los bebés recién nacidos de mujeres que usaron opioides durante el embarazo están en riesgo de síndrome de abstinencia neonatal llamado síndrome de abstinencia neonatal de opioides (NOWS, en inglés) (SAMHSA), estadísticamente, del 50 al 80 % de los bebés expuestos lo padecen (Maeda et al., 2014), Este síndrome que consiste en rasgos de abstinencia de drogas que los bebés experimentan poco después del nacimiento que puede manifestarse con síntomas graves vinculados al Sistema Nervioso Central (SNC) como lo son las convulsiones (Bandstra et al., 2010).

En Estados Unidos, de 2000 a 2012, el número de bebés diagnosticados con Síndrome de Abstinencia Neonatal (NAS, por sus siglas en inglés) creció casi 5 veces (Patrick et al., 2015) y alrededor del mismo período, hubo un aumento del 2 al 28% de las mujeres embarazadas admitidas en centros de tratamiento de abuso de sustancias, por el uso indebido de opioides recetados (Martin et al., 2015).

Por su parte, México es el tercer productor de derivados de opioides sintéticos en el mundo (WDR, 2018), pero su uso dentro del país ha incrementado paulatinamente a medida que las condiciones sociopolíticas y económicas han presionado la frontera de ambos países. Los datos estadísticos son complicados debido a que se comenzaron a recolectar desde 1990, con registros en ciudades fronterizas y poblaciones en situación de reclusión, cuyo número pasó de 13.3 a 44% en tan sólo 5 años. Sin embargo, también hubo un incremento paulatino en ciudades no fronterizas que fue de 1.6 a 7.4% respectivamente. La Encuesta Nacional de Adicciones 2016/2017, muestra que el consumo se ha generalizado hacia el resto de país, puntualmente de 28 de los 32 estados, y las mujeres el consumo, aunque es de inicio tardío, aumentan su tasa de consumo más rápido que los hombres, y su consumo está asociada a su pareja sentimental (CONADIC, 2016/17).

En general, los niños con NAS presentan diferentes afectaciones al nacer y otros resultados del embarazo como prematuridad, disminución del peso al nacer, longitud y circunferencia de la cabeza, síndrome de muerte súbita del lactante, complicaciones respiratorias, dificultad para alimentarse y puntuación de Apgar deprimida (Patrick et al., 2015; Keegan et al., 2010; Minnes et al., 2011).

Los estudios han demostrado que los niños que estuvieron expuestos a opioides durante el período prenatal tenían una reducción en estructuras cerebrales como: los ganglios basales, el tálamo y la sustancia blanca cerebelosa (Sirnes et al., 2018; Sirnes et al., 2017). Otros estudios sugieren que la exposición prenatal a la metadona o la buprenorfina (ambos utilizados en el tratamiento de la adicción a los opioides durante el embarazo) también podría cambiar el desarrollo de los sistemas de neurotransmisores: dopaminérgicos, colinérgicos y serotoninérgicos, así como podría alterar la mielinización. Los efectos a largo plazo de estas modificaciones pueden estar relacionados con otros trastornos neuropsicológicos y psiquiátricos como la depresión, la ansiedad y el deterioro del aprendizaje, la memoria y la función social.

Aunque hoy en día más personas abusan de los analgésicos recetados que de los opiáceos ilegales, la mayoría de las investigaciones sobre opiáceos han involucrado a sujetos que son adictos a la heroína o que reciben terapia con agonistas opioides (Minozzi et al., 2008; Jones et al., 2012). Los resultados conductuales y del desarrollo neurológico de los niños expuestos a opioides prenatalmente están determinados por factores como la dosis y el momento de la exposición prenatal, así como las condiciones ambientales prenatales

y postnatales, incluido el uso continuo de drogas por parte del cuidador, los síntomas psicológicos, la calidad del entorno del hogar, las exposiciones postnatales al plomo y otras toxinas, la estabilidad de la madre o el tipo de cuidador (Muhuri y Gfroerer, 2009). Si bien los estudios de exposición prenatal a opiáceos y el desarrollo cognitivo temprano de los bebés han mostrado resultados mixtos, parece haber un patrón que vincula la exposición a problemas de comportamiento, incluido el aumento en el Trastorno de Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) y otros comportamientos disruptivos. La importancia de comprender la interacción de todos los factores cruciales y períodos críticos relacionados con ellos, podría llevarnos a ubicar efectos medioambientales implicados y orientar las acciones de profesionistas de la salud y la educación para superar las adversidades de la exposición prenatal. Por ello, el presente estudio tiene como objetivo recopilar y proporcionar datos de investigaciones sobre el desarrollo de la exposición prenatal a opioides ya que hay falta de información en estudios longitudinales centrados en este período fundamental de un individuo. Puede ayudar visualizar intervenciones específicas para bebés y niños expuestos a drogas, de modo que cada infante pueda ser evaluado en función a los factores de riesgo acumulativos, alteraciones en su desarrollo y la calidad del entorno de cuidado. Los resultados pueden optimizarse mediante intervenciones oportunas en etapas tempranas, desde diversas áreas de atención como la salud mental, y la psicoeducativa, entre otras.

#### **DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL ASOCIADO CON EL USO PRENATAL DE OPIOIDES**

El efecto de drogas opioides (legales o ilegales) como la morfina y la heroína tiene consecuencias importantes en su uso durante el embarazo (siendo este último el opiáceo ilícito de uso indebido con mayor frecuencia) pues atraviesa la placenta fácilmente y entra en el torrente sanguíneo fetal.

En los proveedores de salud y las instituciones médicas se han establecido protocolos para manejar la adicción durante el embarazo. Diferentes tratamientos farmacológicos para superar los síntomas de abstinencia han demostrado una mejoría tanto para la madre como para el niño. Con frecuencia se utiliza metadona, buprenorfina y morfina de liberación lenta por vía oral (Minozzi et al., 2008; Jones et al., 2012). Estudios en mujeres que toman metadona han demostrado menor uso de drogas ilícitas, un mejor cumplimiento de la atención prenatal y un mejor peso en su recién nacido (Minozzi et al., 2008).

A pesar de los avances en la investigación del tratamiento de mantenimiento, todavía hay información limitada sobre cómo estos medicamentos podrían traer implicaciones a largo plazo para el desarrollo neurológico del bebé. Se sabe que la exposición prenatal a la metadona se ha asociado con cambios estructurales en los principales tractos de materia blanca (cuerpos neuronales) presentes al nacer, aunque los hallazgos no pueden atribuirse directamente a la metadona (Monnelly et al., 2018). Además, la exposición prenatal a la metadona se asocia con una mayor incidencia y gravedad del Síndrome de Abstinencia Neonatal (Wilson et al., 1981). Otros estudios comparan a las madres adictas a la metadona frente a las adictas a la heroína, mostrando convulsiones e hiperbilirubemia severa con mayor frecuencia en el grupo heroína (Zelson et al., 1973). La información obtenida de las madres sobre el tratamiento con metadona y buprenorfina durante el embarazo tiene variabilidad y en algunos casos es contradictoria. Estudios informan resultados normales en comparación con la población general, lo que sugiere que no hay efectos nocivos de la buprenorfina en relación con la metadona en el crecimiento, el desarrollo cognitivo, las habilidades del lenguaje, el procesamiento sensorial y el temperamento, concluyendo que la exposición prenatal a agonistas opioides no es perjudicial para el desarrollo físico y mental normal (Kaltenbach et al., 2018).

Por el contrario, otros estudios con metadona y buprenorfina como tratamiento de mantenimiento con opioides (OMT) argumentan haber encontrado puntuaciones más bajas en el funcionamiento cognitivo en niños expuestos prenatalmente, demostrando que estos bebés tienen alteraciones en el desarrollo del tracto neural (Walhovd et al., 2012; Monnelly et al., 2018), dimensiones cerebrales reducidas (Yuan et al., 2014) y diferencias del hipocampo (Rae et al., 2019). Además, los niños mostraron una reducción en el tamaño de los ganglios basales, el tálamo y la sustancia blanca cerebelosa, también una activación BOLD (dependiente del nivel de oxígeno en la sangre) diferente (Sirnes et al., 2018; Sirnes et al., 2017).

Por otra parte, los estudios experimentales con modelos animales sugieren que la exposición prenatal a la metadona también puede modificar el desarrollo de los sistemas dopaminérgico, colinérgico y serotoninérgico, y alterar la mielinización. Eventualmente, esta exposición temprana a los opioides, junto con otras drogas, conduce a consecuencias conductuales que incluyen depresión, ansiedad y deterioro del aprendizaje, la memoria y la función social (Chen et al., 2015; Robinson et al., 1996; Wong et al., 2014). Además, se ha demostrado que las ratas desarrollaron tolerancia a la morfina más rápido cuando fueron expuestas prenatalmente a la morfina y a los medicamentos OMT (Chiang et al., 2010). De manera diferente, cuando están expuestos perinatalmente a la metadona parecen

inducir dependencia física (Kunko et al., 1996). Esta evidencia contradictoria probablemente esté relacionada con el tiempo de exposición, la dosis y el probable uso concomitante de drogas.

Los efectos de una sola sustancia de abuso en el desarrollo del cerebro son difíciles de distinguir. Resulta imprescindible que, profesionistas de la salud y en educación, tengan presente que los factores uterinos externos junto con la adicción en sí misma a menudo están vinculados con el riesgo de características de desarrollo deficientes y que los factores demográficos como la pobreza, la atención prenatal deficiente, la nutrición insuficiente, el uso de otras drogas, el uso de sustancias paternas y, en el caso del alcohol, el alcoholismo materno intergeneracional puede exacerbarlo.

Por otro lado, los niños de madres dependientes de opioides y polisustancias que fueron desintoxicadas antes o durante el embarazo no informaron variaciones neuroanatómicas en comparación con el grupo sin exposición prenatal (Walhovd et al., 2015). Cabe señalar que hay pocos datos sobre los resultados en niños, especialmente en relación con otros fármacos. Curiosamente, Wong y colaboradores (2004) demuestran que el tratamiento prenatal con metadona mejora la sensibilización conductual locomotora a la administración de metanfetamina en ratas adolescentes. Las ratas tratadas también mostraron una mayor reinstauración de la sensibilización del comportamiento locomotor, incluso cuando la administración se había detenido durante 96 h. Estos resultados demuestran una afectación del Sistema Dopaminérgico (implicado en procesos de tipo atencional, motor y motivacional) por lo que la exposición prenatal a la metadona podría estar promoviendo la susceptibilidad al desarrollo de una adicción en edades más avanzadas. Esto podría proporcionar una referencia para las recetas de medicamentos en los jóvenes de estas mujeres embarazadas que están siendo tratadas con metadona.

Con el fin de proporcionar una mejor comprensión de los hallazgos con respecto al impacto en el desarrollo neurológico derivado de la exposición prenatal y temprana a opioides, la tabla 1 tiene un resumen de estudios que han probado diferentes exposiciones a opioides pre y perinatales y luego someten a la descendencia a varias mediciones para describir las consecuencias del insulto.

**TABLA 1**

Desarrollo del Sistema Nervioso Central bajo exposición temprana a opioides

HITO NEURONAL		HUMANO
Crecimiento de estructuras neuronales (Bayer et al., 1993). Pico de crecimiento cerebral (Dobbing y Sands, 1979). El cerebro alcanza el 90-95% del peso adulto (Dobbing y Sands., 1979).	NACIMIENTO 2-3 años	El síndrome de abstinencia neonatal (NAS), o síntomas de abstinencia, ocurre en el 55-94% de los recién nacidos expuestos a opiáceos. Los datos mostraron que los analgésicos opioides contribuyeron al aumento de la exposición prenatal a medicamentos y el síndrome de abstinencia neonatal en el estado de Washington (Creanga et al, 2012).
		La exposición prenatal a la metadona se asoció con alteración en los principales tractos de materia blanca (Monnelly et al, 2018). Los bebés de usuarios de metadona mostraron convulsiones convulsivas e hiperbilirrubinemia grave con mayor frecuencia (Zelson et al, 1973). Retraso en la función cognitiva general a los 3 años (Wilson et al., 1979). Los niños de 13 a 44 días de edad de madres mantenidas con metadona demuestran diferencias tempranas en el desarrollo de los tractos conectivos cerebrales (Walhovd et al, 2012). A los 3, 6, 12, 24 y 36 meses de edad no se encontraron efectos del crecimiento de la buprenorfina, el desarrollo cognitivo, las habilidades del lenguaje, el procesamiento sensorial y el temperamento (Kaltenbach et al, 2018).
Fraccionamiento/especialización de redes neuronales de la corteza prefrontal (maduración estructural) (Tsujimoto, 2008),	Menor capacidad verbal y problemas de lectura y habilidades aritméticas (Ornoy et al., 2001). El resultado de los hijos de madres dependientes de drogas (81,4% dependientes de opioides) disminuyó en los siguientes aspectos: ítems obstétricos (incluida la edad gestacional y el peso al nacer), crecimiento físico, desarrollo neurológico, inteligencia, comportamiento, competencia social y estatus social (cuidado de crianza) (Soepatmi, 1994).	

HITO NEURONAL	HUMANO
Volumen máximo de materia gris y grosor cortical (Bansal et al., 2008).	Sin retraso cognitivo entre los 6 y los 13 años de edad (DeCubas y Field, 1993). Los niños expuestos a opiáceos eran más propensos a tener TDAH a los 10 años de edad (Hans, 1989).
Reducción de la densidad sinapsis, alcanzando una meseta en los niveles adultos (Huttenlocher, 1979).	Los volúmenes de los ganglios basales, el tálamo y la sustancia blanca cerebelosa se redujeron en niños expuestos a opiáceos prenatales de 10 a 14 años de edad (Sirnes et al, 2017). Los niños expuestos a opiáceos prenatales de 10 a 14 años tenían un cíngulo anterior y la corteza orbitofrontal lateral más delgadas, y el pálido y el putamen se redujeron (Walhovd et al 2007).
Niveles adultos de neurotransmisores (Romijn et al., 1991). Niveles adultos de densidad sináptica (Huttenlocher, 1979).	Los participantes de 17 a 22 años con exposición a opiáceos y polifármacos en el útero exhiben volúmenes neuroanatómicos más pequeños (Nygaard et al, 2018).

**NOTA:** Elaboración propia. Continuación tabla 1

#### FUNCIONAMIENTO COGNITIVO

A medida que el cerebro humano se desarrolla, múltiples vías neuronales se conectan desde el período prenatal hasta la adolescencia. La exposición a drogas durante el desarrollo puede conducir a déficits funcionales y cognitivos durante la adolescencia y los años escolares, que se definen como las edades entre 3 y 15 años. Esta población es nuestro enfoque principal basado en las regiones cerebrales esenciales que maduran durante este tiempo, como las áreas subcorticales y corticales. En estas áreas, estructuras como la corteza prefrontal y la amígdala, que controlan la toma de decisiones y la regulación emocional, aún se están desarrollando y, por lo tanto, son vulnerables a factores externos que pueden alterar su plasticidad. Un desequilibrio en estos sistemas puede causar más impulsividad, menos autocontrol y más toma de riesgos que se pueden mostrar en el hogar o en el aula.

Actualmente, la literatura en humanos sobre los efectos de la exposición prenatal a las drogas en el cerebro en desarrollo se ha centrado principalmente en el uso de psicoestimulantes o analgésicos, como la cocaína y la metanfetamina. Si bien esta investigación sigue siendo relevante para las crecientes tasas de abuso de drogas en adolescentes, la investigación sobre el uso exclusivo de opiáceos o polidrogas en pacientes es muy baja derivado de diversos factores externos, puesto que muchos drogadictos usan más de una droga durante su tiempo de adicción, es seguro asumir que los resultados cognitivos que pueden resultar de la adicción a los opiáceos son similares a los de un adicto a los psicoestimulantes. Por lo tanto, el propósito de esta sección es la revisión de la literatura sobre los déficits emocionales y cognitivos observados por la exposición previa a sustancias polidrogas en niños en edad escolar.

## **LÓBULO FRONTAL Y ACTIVACIÓN DEL HIPOCAMPO**

La cognición puede describirse como la acción mental o el proceso de aprendizaje y comprensión a través de estándares más altos de pensamiento. Entre los 3-15 años de edad, el cerebro en desarrollo está solidificando las estructuras cerebrales esenciales para los procesos cognitivos implicados en las actividades educativas. Estos mismos años también son importantes para examinar cuáles podrían ser los efectos de la exposición prenatal a medicamentos en ciertas estructuras cerebrales como la corteza prefrontal y las estructuras corticales relacionadas con dichas habilidades intelectuales. Un estudio de 2017 realizado por Sirnes y otros, probó esta relación de los efectos de la exposición prenatal a opioides en los niños durante una tarea de memoria de trabajo. Sirnes planteó la hipótesis de que los niños expuestos a la droga se desempeñarían deficientemente en la tarea de memoria de trabajo que los niños de control. Después de ejecutar la tarea de palabras de color de Stroop (Braver et al., 1997; Stroop, 1935), los resultados mostraron esta hipótesis, puesto que los niños expuestos a la droga respondiendo correctamente un promedio de aproximadamente 85% en comparación con la precisión del 90% del control (Sirnes et al., 2017). Este estudio también analizó la relación entre la corteza prefrontal y el rendimiento de la memoria utilizando Resonancia Magnética Funcional, encontrando que el grupo expuesto al fármaco tenía una mayor activación del área cortical prefrontal en comparación con el grupo de control durante la tarea de memoria de trabajo.

Estos hallazgos son consistentes con estudios previos sobre la relación entre los niños expuestos a opioides y el rendimiento cognitivo, donde los resultados indican un rendimiento más lento y disminuido (Konijnenberg y Melinder, 2015). Contrariamente a estos resultados, hay informes sobre una activación opuesta de la corteza prefrontal que también puede tener un efecto sobre el rendimiento intelectual. Recientemente se informó que una disminución de la activación de la corteza prefrontal y otras regiones corticales muestran ligeras diferencias entre los niños expuestos a drogas y el grupo de control (Schweitzer et al., 2015).

Por otro lado, la disminución del rendimiento en una tarea de memoria de trabajo se ha relacionado con una disminución de la actividad cortical prefrontal (Roussotte et al., 2011). Sobre la base de diversos estudios, se puede sugerir que la exposición prenatal al fármaco tiene un efecto sobre el área cortical prefrontal en niños; sin embargo, es necesario realizar más investigación para encontrar la relación directa entre esta área cortical y el rendimiento cognitivo.

Se sabe que la exposición prenatal a opioides crea múltiples efectos físicos en el cerebro en desarrollo. Junto con la corteza prefrontal, los investigadores también han encontrado que las estructuras cerebrales subcorticales se ven afectadas. Una de las estructuras cerebrales más importantes dentro de esta área es el hipocampo, que es importante en la memoria, la atención y el funcionamiento ejecutivo. Los investigadores han descubierto que el daño a esta área podría afectar las tareas incidentales de memoria (tipo de recuperación de memoria en la que las personas no son conscientes de la necesidad de recordar información). Se ha encontrado que los niños expuestos prenatalmente tienen la mayoría de los problemas para mejorar su memoria incidental a lo largo del tiempo en comparación con los niños no expuestos (Betancourt et al., 2011).

Un estudio realizado por Riggins y colaboradores (2012) buscó investigar la relación entre la exposición prenatal a drogas en edad escolar (primero a los 6 años, luego a los 14 años) y su capacidad de memoria declarativa en una tarea de memoria incidental, también compararon estos resultados con el volumen del hipocampo para determinar esa relación, basándose en investigaciones previas que determinaron que los volúmenes más grandes del hipocampo están relacionados con un peor rendimiento (Sowell et al., 2001; Van Petten, 2004). Los resultados fueron pequeños pero significativos, encontrando que los niños expuestos a drogas prenatalmente tenían un mayor volumen del hipocampo en comparación con los niños control (Riggins et al., 2012). Además, hallaron una disminución en la memoria en los niños expuestos a la droga en comparación con los controles. Estos hallazgos concuerdan con datos previos donde hipocampos más pequeños están relacionados con un mejor rendimiento (Sowell et al., 2001). Aunque los hallazgos en este estudio fueron significativos sin covariables añadidas, la adición de covariables cuenta una historia diferente. Después de ajustar las covariables, como la exposición al alcohol o el nivel de educación de los padres, los resultados disminuyeron ligeramente. Este patrón de cambio podría sugerir que no solo los efectos internos expuestos a medicamentos prenatalmente, como la genética o el desarrollo intrauterino, evidencian implicaciones en un adolescente, sino que factores externos también pueden tener un impacto (Riggins et al., 2012). A partir de este estudio, es posible suponer que la exposición prenatal a las drogas puede influir directa o indirectamente en un niño, junto con cambios ambientales del entorno de los padres y su escuela.

### **REGULACIÓN EMOCIONAL**

Entre las diversas consecuencias de la exposición prenatal a opioides / drogas está el efecto sobre la regulación emocional del individuo en desarrollo. Durante la edad escolar (de 3 a 15 años), las estructuras cerebrales como la amígdala, que participa en la regulación emocional, todavía se están desarrollando. Se ha sugerido que los cambios en este centro de regulación de la excitación provocados por la exposición prenatal a drogas podrían afectar

el equilibrio entre múltiples redes cerebrales, lo que generaría una descoordinación en la exhibición de emociones durante las interacciones diarias que un niño puede atravesar (Zhihao et al., 2008).

En un estudio realizado por Zhihao y colaboradores (2009), se analizaron la interacción del procesamiento emocional y el esfuerzo de la carga de memoria en la amígdala durante una tarea de memoria de trabajo, junto con la cantidad de actividad de la amígdala que causaría en un grupo prenatalmente expuesto a drogas y un grupo de control. Los resultados indican una relación entre la exposición prenatal a drogas y la excitación emocional, mostrando que el grupo expuesto prenatalmente había aumentado esta excitación durante su tarea en comparación con el grupo control. Estos hallazgos son consistentes con estudios previos que demuestran que la exposición a drogas puede afectar negativamente la regulación emocional de un niño durante la adolescencia, independientemente de la droga específica en cuestión (Zhihao et al., 2009). Aunque los padres de los participantes en este estudio consumieron principalmente cocaína durante su embarazo, se ha sugerido que casi todos los niños expuestos a drogas prenatalmente serán vulnerables al uso de polidrogas durante su desarrollo (Zhihao et al., 2009). A la luz de estos datos, el docente juega un papel importante tanto en la orientación y/o atención o en su defecto canalización de chicos susceptibles a la sobre excitación emocional y su vulnerabilidad al uso de drogas, así como de sus familias.

Se sabe que la exposición prenatal a opioides y polisustancias causa problemas físicos en el desarrollo emocional junto con demostraciones emocionales conductuales de mala regulación. Estudios anteriores han encontrado que los niños expuestos prenatalmente tienen más probabilidades de desarrollar problemas desreguladores en sus años de adolescencia junto con la posibilidad de agresión y problemas de atención (Hans et al., 1996). Un estudio de 2016 realizado por Nygaard y otros probó las diferencias grupales en problemas conductuales y emocionales a ciertas edades (primero a los 4 años, luego volvió a evaluarlos a los 8 años) en grupos expuestos al uso de múltiples sustancias y al uso no relacionado con drogas según los informes de sus cuidadores. Los resultados encontraron que los niños expuestos prenatalmente al abuso de polisustancias a los 8 años de edad mostraron más desregulación emocional y problemas de atención que los niños sin exposición a drogas (Nygaard et al., 2016).

Esto es consistente con estudios previos de este mismo grupo de edad que sugieren que los niños expuestos prenatalmente en los años de primaria tienen más probabilidades de exhibir problemas de atención y comportamiento que los niños no expuestos (De Cubas et al., 1993). Los hallazgos de Nygaard plantean la cuestión del impacto del entorno de un niño en su desarrollo; Estudios anteriores han encontrado que no solo los niños expuestos a las drogas prenatalmente mostrarán problemas de regulación emocional, sino también los

niños que viven con cuidadores que usan drogas (Davis y Templer, 1998). A pesar de estudios anteriores que sugieren que el cuidador con el que se cría a un niño hace la mayor diferencia en el resultado de la regulación emocional (Ornoy et al., 2001); ambos estudios aún demuestran que los chicos expuestos a las drogas parecen mostrar la mayor cantidad de problemas de comportamiento, como agresión y ansiedad (Nygaard et al., 2016). Con base en estos hallazgos, se puede sugerir nuevamente que no solo las interacciones internas con el infante determinarán su desarrollo adolescente, sino que el entorno externo en el que se cría también puede determinar su futuro. En consecuencia, Privilegiar entornos educativos favorables con estrategias educativas que desarrollen metafunciones (cognición social, autoevaluación, metacognición) y donde el fomento de elementos axiológicos represente un factor que apueste por la autorregulación.

### **INTERACCIÓN SOCIAL**

Investigaciones anteriores han mostrado ejemplos conductuales y emocionales sobre desventajas de la exposición perinatal a las drogas. Sin embargo, A medida que los niños se desarrollan, en la adolescencia temprana se debe observar cómo su comportamiento social puede verse afectado debido a los déficits internos (Riggins et al., 2012). Estudios indican que el comportamiento materno y la angustia influyen en el tipo de comportamiento que el niño puede tener en edad preescolar y primaria (Konijnenberg et al., 2014). Se ha encontrado que la interacción que proporciona un cuidador (sean los padres, docentes, asistente de hogar o familiares) puede afectar el desarrollo social, emocional, cognitivo y lingüístico a través de múltiples formas (Connor et al., 2002). Algunos ejemplos de cómo las interacciones negativas pueden ser perjudiciales en un niño expuesto a drogas prenatalmente son su influencia en la autoestima y la exploración de su entorno (Connor et al., 2002). Dado que los infantes, están con su cuidador la mayor parte del tiempo (cabe mencionar que los centros escolares son espacios donde pasan un tiempo considerable) y las interacciones negativas en el hogar y escuela podrían conducir a tergiversaciones de sí mismos o de otros (Tronick et al., 2005).

En un estudio reciente de Konijnenberg y colaboradores (2016) se probó la teoría de la exposición prenatal y la interacción madre-hijo en el desarrollo cognitivo de los niños. Evaluado a los 12 meses y nuevamente a los 4 años de edad, se registraron las interacciones entre ellos, junto con las capacidades cognitivas; encontrando que en la prueba cognitiva los niños expuestos a las drogas fueron significativamente más bajos en comparación con los niños no expuestos en 7 de 10 tareas cognitivas realizadas. Aunque estos hallazgos son consistentes con estudios previos de interacciones madre-hijo previas a la exposición, se ha sugerido que las diferencias entre los grupos también pueden deberse a la cognición de la madre. Mientras que los niños pasan por sus déficits de desarrollo, las madres expuestas a las

drogas también tienen sus propios problemas de comportamiento (Ainsworth et al., 1974). Las madres de niños expuestos a drogas mostraron más emociones negativas, menos adaptabilidad al comportamiento de un niño y tenían menos motivación en general para regular a sus hijos (Konijnenberg et al., 2016). Como se mencionó anteriormente, esta disminución en la interacción positiva puede ser una respuesta natural al comportamiento del niño y podría causar más irritación en la madre de lo que un niño tranquilo puede crear. A partir de los hallazgos del estudio Konijnenberg, se podría suponer que la necesidad de más investigación en este campo y una mayor información y orientación parental para las mujeres embarazadas adictas a los opioides para que su hijo tenga una adolescencia más equilibrada (Slade et al., 2005).

#### **ALTERNATIVAS PARA ABORDAR LOS DÉFICITS CEREBRALES EN EL COMPORTAMIENTO Y EN LOS PROCESOS COGNITIVOS**

En la década de 1990 a 2000, las compañías farmacéuticas comenzaron a promover el uso de medicamentos opioides para tratar el dolor crónico y agudo, a pesar de la falta de investigación sobre las consecuencias a largo plazo. Esto llevó a un uso creciente y persistente de opioides como el principal fármaco de elección para tratar estos dolores, y ahora es un importante problema de salud pública. Los niños expuestos a opioides muestran afectación en su rendimiento en el aula. La respuesta del sistema educativo ha sido limitada, ya que los estudios sobre el tema parecen tener resultados contradictorios y la variabilidad de los niños también dificulta un enfoque adecuado. La creciente investigación sobre poblaciones expuestas a opioides ha surgido como resultado del deterioro en esta generación. Todavía existe una gran preocupación sobre las estrategias de salud, psicológicas y educativas adecuadas para manejar las diversas complicaciones cognitivas y conductuales que involucran a estos bebés.

Según un estudio realizado por Aguilar y colaboradores (2005), el problema más común en neonatos cuya madre ha consumido heroína durante la gestación, es el Síndrome de Abstinencia en las primeras 48 h y ocurre entre 42 a 68% de los casos. Un estudio realizado sobre la exposición prenatal a la cocaína crack (Kirkham, 1995) ha sugerido múltiples formas de manejar a un niño que puede tener problemas de comportamiento del desarrollo. Mismo que, en Estados Unidos se ha asumido como uno de los métodos útiles para los docentes y tutores en general:

**TABLA 2**

Estrategias para el manejo de niños con alteraciones en el desarrollo derivadas de la exploración prenatal a cocaína

ALTERACIÓN	ESTRATEGIA
Tiene problemas para recordar	<p>Crear listas para el niño</p> <p>Haga que el niño tome notas para sí mismo</p> <p>Establezca pequeñas señales alrededor del entorno del espacio físico para mantener la repetición</p>
Tiene problemas para explicarse verbalmente	<p>Haga preguntas al niño para ayudar a guiarlo hacia la información que le gustaría saber</p> <p>Haga que el niño practique el diario para poner sus ideas en una página</p> <p>No presione al niño para que responda de inmediato, permita que el niño responda a su propio ritmo.</p>
Tiene problemas para comprender	<p>Dividir las tareas domésticas y escolares en trabajos más pequeños</p> <p>Anote las tareas necesarias para el niño</p> <p>Haga que el niño practique repetir las instrucciones para ayudarlo a entender lo que se necesita</p> <p>No introduzca una nueva habilidad hasta que la antigua esté terminada</p>
Tiene incapacidad para comportarse apropiadamente	<p>Ignorar los comentarios autodepreciatorios: use refuerzo positivo en las cosas por las que el niño se siente molesto por hacer</p> <p>Tener un área de tiempo libre o espacio para el mal comportamiento</p> <p>Proporcionar una atención más positiva al niño</p> <p>Discuta la medida alternativa que el niño podría haber hecho al hacer una actividad negativa para cambiar las direcciones futuras</p>

**NOTA:** Elaboración propia, retomado de Kirkham, 1995.

Como se mencionó anteriormente, la relación entre la madre o tutor y un niño prenatalmente expuesto a las drogas es un ciclo de retroalimentación positiva en el que, a medida que el infante se vuelve más ansioso en su entorno, esto causa más estrés en la madre para calmar al niño. Lo que supondría que estos padres necesitan un sistema de apoyo para poder sobrellevar de la mejor manera dicha situación. Al respecto, el *Centro Nacional de Entornos de Aprendizaje Seguros y de Apoyo*, financiado por la Oficina de Estudiantes Seguros y Saludables del Departamento de Educación de los Estados Unidos, busca mejorar las condiciones escolares para el aprendizaje a través de la medición y la implementación del programa para que todos los estudiantes puedan lograr el éxito académico en entornos seguros y de apoyo. En esta línea, nuestro vecino del norte tiene mayor experiencia lidiando con la epidemia de opioides, que ha sido un problema de salud pública.

También hay varios programas en Estados Unidos enfocados en los padres que abordan los problemas de adicción a las drogas y pueden incluir intervenciones especializadas para las familias remitidas a los sistemas de bienestar o protección infantil, mejorando las relaciones entre padres e hijos y creando vínculos dentro de la comunidad. Algunos ejemplos son: el Refuerzo Comunitario y la Capacitación Familiar (CRAFT, por su traducción), los tribunales de tratamiento de la dependencia familiar, los grupos familiares Nar-Anon, el abuso de opioides, la dependencia y la adicción en el embarazo y los equipos de Tratamiento y Recuperación de Sobriedad (START, por sus siglas en inglés). Otra estrategia es el apoyo que ofrecen los sitios Web como el NIDA (Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas de Estados Unidos) que ofrece herramientas y recursos para todas las personas, incluidos pacientes, familias, padres (NIDA para padres), educadores (NIDA para maestros), niños y adolescentes. Así que, las familias que tienen acceso a una red informal de apoyo de tratamiento de drogas, proveedores de atención médica y servicios de trabajadores sociales, amigos, parientes y otros tienen mejores posibilidades de superar los retrasos en el desarrollo y los déficits de comportamiento.

#### **CONCLUSIONES**

La investigación de opioides en humanos se ha centrado principalmente en estudios de uso de drogas múltiples. Esto viene con diversas desventajas, entre las que se encuentra la incapacidad para identificar las neurovías específicas que se ven afectadas y la gravedad del daño al infante expuesto. Cada medicamento exhibe varios resultados conductuales y físicos en el bebé, lo que podría conducir a un diagnóstico neuropsicológico erróneo y, en consecuencia, una intención pedagógica o bien un tratamiento que no solo sería ineficaz, sino que posiblemente agravaría o enmascararía la condición real del bebé. Debido a la dificultad para encontrar usuarios exclusivos de opioides, la mayoría de los estudios clínicos son de policonsumidores. En aquellas investigaciones en las que los participantes cumplen con los criterios restrictivos de opioides, los tamaños de la muestra son muy limitados, lo que dificulta discutir si los hallazgos son significativamente relevantes o incluso relacionados con la exposición a drogas. Una forma de abordar esta limitación es el uso de modelos animales, ya que nos permiten controlar las variables de tal manera que se pueden realizar abordajes neurobiológicos y, por lo tanto, correlacionar los resultados con un marco experimental válido en el campo.

Si bien la mayor parte de la evidencia establecida en modelos animales se basa en la morfina como el principal fármaco de estudio, hay información limitada sobre la oxicodona o la metadona, que son opiáceos con un alto uso en los sectores hospitalario y de rehabilitación, y con un número creciente de usuarios. Dado que el sistema opioide tiene un papel principal en el esquema de la recompensa, esto podría causar un mal funcionamiento en el cerebro

del feto en desarrollo teniendo un *sistema de recompensa* más propenso al uso de drogas. Además, hay una brecha de conocimiento en el proceso de lactancia materna relacionada con el uso simultáneo de opioides y otras drogas como cannabis, nicotina u otros medicamentos recetados para afecciones anteriores. La combinación puede tener efectos sobre los resultados neuroconductuales a largo plazo en el niño. Por lo que, a medida que las nuevas generaciones de bebés expuestos a los opioides durante el desarrollo temprano están creciendo, se ha vuelto fundamental comprender las implicaciones neuropsicológicas y neuronales que afectarán la evolución de esa población, y considerar el impacto en los procesos de aprendizaje que ha creado la epidemia de opioides. Los modelos animales pueden proporcionar información importante sobre los mecanismos subyacentes a la gama de resultados observados después de la exposición fetal, los períodos críticos y proporcionar información sobre los mecanismos moleculares subyacentes y los circuitos posteriores al desarrollo de la exposición mental a opioides; Sin embargo, es necesario generar mayor investigación en humanos, sobre todo en sujetos con un cerebro en desarrollo.

Es preciso indicar que, en la actualidad las niñas y niños y adolescentes se encuentran en situación de riesgo; ante ello, es necesario identificar oportunamente dichas situaciones, pues se encuentran expuestos a un sinnúmero de elementos que pueden generar alteraciones emocionales y de tipo cognitivas.

Finalmente, la información presentada y los resultados de las múltiples investigaciones citadas dan pie a la reflexión docente de cualquier centro escolar (sin importar el nivel) sobre su punto de incidencia en la formación de los niños y niñas expuestos a dichas condiciones. Sobre todo, para el docente marca trascendencia toda vez que son elementos que deben considerarse dentro de la práctica docente, ya que es necesario no sólo implementar prácticas innovadoras, sino estar en una constante reflexión no solo de su práctica sino del contexto en el que se desarrolla esta.

#### REFERENCIAS

- Aguilar C.A.M., Soria R.C.G., Hernández G.A.L., y Abdalá, A. L. (2005). Neonatal morbidity caused by drug addiction of pregnant women. *Acta Pediátrica de México*, 26(5), 244-249. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDREVISTA=74&IDARTICULO=6151&IDPUBLICACION=736>
- Bandstra, E. S., Morrow, C. E., Mansoor, E., y Accornero, V. H. (2010). Prenatal drug exposure: infant and toddler outcomes. *Journal of addictive diseases*, 29(2), 245-258. DOI: <https://doi.org/10.1080/10550881003684871>

- Bansal, R., Gerber, A. J., y Peterson, B. S.** (2008). Brain morphometry using anatomical magnetic resonance imaging. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47(6), 619. DOI: <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e31816c54ed>
- Bayer, S.A., Altman, J., Russo, R.J., y Zhang, X.** (1993). Timetables of neurogenesis in the human brain based on experimentally determined patterns in the rat. *NeuroToxicology*, 14, 83-144. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1741-4520.2002.tb00862.x>
- Betancourt, L. M., Yang, W., Brodsky, N. L., Gallagher, P. R., Malmud, E. K., Giannetta, J. M., ... y Hurt, H.** (2011). Adolescents with and without gestational cocaine exposure: longitudinal analysis of inhibitory control, memory and receptive language. *Neurotoxicology and teratology*, 33(1), 36-46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2010.08.004>
- Braver, T. S., Cohen, J. D., Nystrom, L. E., Jonides, J., Smith, E. E., y Noll, D. C.** (1997). A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage*, 5(1), 49-62. DOI: <https://doi.org/10.1006/nimg.1996.0247>
- Chen, H. H., Chiang, Y. C., Yuan, Z. F., Kuo, C. C., Lai, M. D., Hung, T. W., ... y Chen, S. T.** (2015). Buprenorphine, methadone, and morphine treatment during pregnancy: behavioral effects on the offspring in rats. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 609-618. DOI: 10.2147/NDT.S70585
- Chiang, Y. C., Hung, T. W., Lee, C. W. S., Yan, J. Y., y Ho, I. K.** (2010). Enhancement of tolerance development to morphine in rats prenatally exposed to morphine, methadone, and buprenorphine. *Journal of biomedical science*, 17, 1-10. DOI: <https://doi.org/10.1186/1423-0127-17-46>
- Rae, C., Christmas, D., Wright, I., Feller, J., Abdel-Latif, M., Clews, S., ... y Oei, J.** (2019). MR Spectroscopic Changes in Infants Exposed to Prenatal Opioids: A Pilot Study. *In Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med*, 27, 2537. <https://archive.ismrm.org/2019/2537.html>
- Creanga, A. A., Sabel, J. C., Ko, J. Y., Wasserman, C. R., Shapiro-Mendoza, C. K., Taylor, P., ... y Paulozzi, L. J.** (2012). Maternal drug use and its effect on neonates: a population-based study in Washington State. *Obstetrics y Gynecology*, 119(5), 924-933. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31824ea276
- Davis, D. D., y Templer, D. I.** (1988). Neurobehavioral functioning in children exposed to narcotics in utero. *Addictive Behaviors*, 13(3), 275-283. DOI: [https://doi.org/10.1016/0306-4603\(88\)90054-8](https://doi.org/10.1016/0306-4603(88)90054-8)
- De Cubas, M. M., y Field, T.** (1993). Children of methadone dependent women: developmental outcomes. *American journal of orthopsychiatry*, 63(2), 266-276. DOI: <https://doi.org/10.1037/h0079429>

- Dobbing, J., y Sands, J.** (1979). Comparative aspects of the brain growth spurt. *Early human development*, 3(1), 79-83. DOI: [https://doi.org/10.1016/0378-3782\(79\)90022-7](https://doi.org/10.1016/0378-3782(79)90022-7)
- Hans, S. L.** (1996). Prenatal drug exposure: Behavioral functioning in late childhood and adolescence. *NIDA Res Monogr*, 164, 261-76.
- Hans, S. L. (1989).** Developmental consequences of prenatal exposure to methadone. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 562, 195–207. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1989.tb21018.x>
- Huttenlocher, P. R.** (1979). Synaptic density in human frontal cortex—developmental changes and effects of aging. *Brain Res*, 163(2), 195-205. DOI: [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(79\)90349-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(79)90349-4)
- Jones, H. E., Finnegan, L. P., y Kaltenbach, K.** (2012). Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence in pregnancy. *Drugs*, 72, 747-757. DOI: <https://doi.org/10.2165/11632820-000000000-00000>
- Jones, H. E., Fischer, G., Heil, S. H., Kaltenbach, K., Martin, P. R., Coyle, M. G., ... y Arria, A. M.** (2012). Maternal Opioid Treatment: Human Experimental Research (MOTHER)—approach, issues and lessons learned. *Addiction*, 107, 28-35. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2012.04036.x>
- Kaltenbach, K., O’Grady, K. E., Heil, S. H., Salisbury, A. L., Coyle, M. G., Fischer, G., ... y Jones, H. E.** (2018). Prenatal exposure to methadone or buprenorphine: early childhood developmental outcomes. *Drug and alcohol dependence*, 185, 40-49. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.11.030>
- Keegan, J., Parva, M., Finnegan, M., Gerson, A., y Belden, M.** (2010). Addiction in pregnancy. *Journal of addictive diseases*, 29(2), 175-191. DOI: <https://doi.org/10.1080/10550881003684723>
- Kirkham, M.** (1995). The Prenatal Use of Crack Cocaine: *How it Affects Children and How Schools Can Respond*. <https://www.wku.edu>
- Konijnenberg, C., Sarfi, M., y Melinder, A.** (2016). Mother-child interaction and cognitive development in children prenatally exposed to methadone or buprenorphine. *Early human development*, 101, 91-97. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.08.013>
- Kunko, P. M., Smith, J. A., Wallace, M. J., Maher, J. R., Saady, J. J., y Robinson, S. E.** (1996). Perinatal methadone exposure produces physical dependence and altered behavioral development in the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 277(3), 1344-1351.
- Li, Z., Coles, C. D., Lynch, M. E., Hamann, S., Peltier, S., LaConte, S., y Hu, X.** (2009). Prenatal cocaine exposure alters emotional arousal regulation and its effects on working memory. *Neurotoxicology and teratology*, 31(6), 342-348.

- Li, Z., Santhanam, P., Coles, C. D., Lynch, M. E., Hamann, S., Peltier, S., y Hu, X. (2013). Prenatal cocaine exposure alters functional activation in the ventral prefrontal cortex and its structural connectivity with the amygdala. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 213(1), 47-55. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2012.12.005>
- Maeda, A., Bateman, B. T., Clancy, C. R., Creanga, A. A., y Leffert, L. R. (2014). Opioid Abuse and Dependence during Pregnancy Temporal Trends and Obstetrical Outcomes. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 121(6), 1158-1165. DOI: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000472>
- Martin, C. E., Longinaker, N., Mark, K., Chisolm, M. S., y Terplan, M. (2015). Recent trends in treatment admissions for marijuana use during pregnancy. *Journal of addiction medicine*, 9(2), 99-104. DOI: 10.1097/ADM.0000000000000095
- Minnes, S., Lang, A., y Singer, L. (2011). Prenatal tobacco, marijuana, stimulant, and opiate exposure: outcomes and practice implications. *Addiction science & clinical practice*, 6(1), 57. PMID: PMC3188826
- Minozzi, S., Amato, L., Bellisario, C., Ferri, M., y Davoli, M. (2013). Methadone agonist treatments for opiate dependent pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12, 6182.
- Minozzi, S., Amato, L., Jahanfar, S., Bellisario, C., Ferri, M., y Davoli, M. (2020). Maintenance agonist treatments for opiate dependent pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11).
- Monnelly, V. J., Anblagan, D., Quigley, A., Cabez, M. B., Cooper, E. S., Mactier, H., ... y Boardman, J. P. (2018). Prenatal methadone exposure is associated with altered neonatal brain development. *NeuroImage: Clinical*, 18, 9-14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.12.033>
- Muhuri, P. K., y Gfroerer, J. C. (2009). Substance use among women: associations with pregnancy, parenting, and race/ethnicity. *Maternal and child health journal*, 13, 376-385. DOI: 10.1007/s10995-008-0375-8.
- Nygaard, E., Slinning, K., Moe, V., y Walhovd, K. B. (2016). Behavior and attention problems in eight-year-old children with prenatal opiate and poly-substance exposure: a longitudinal study. *PLoS One*, 11(6), e0158054. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158054>
- Nygaard, E., Slinning, K., Moe, V., Due-Tønnessen, P., Fjell, A., y Walhovd, K. B. (2018). Neuroanatomical characteristics of youths with prenatal opioid and poly-drug exposure. *Neurotoxicology and Teratology*, 68, 13-26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2018.04.004>

- O'Connor, T. G. (2002). Annotation: The effects' of parenting reconsidered: findings, challenges, and applications. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 43(5), 555-572. DOI: <https://doi.org/10.1111/1469-7610.00046>
- Ornoy, A., Segal, J., Bar Hamburger, R., y Greenbaum, C. (2001). Developmental outcome of schoolage children born to mothers with heroin dependency: Importance of environmental factors. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 43(10), 668-675. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2001.tb00140.x>
- Patrick, S. W., Davis, M. M., Lehmann, C. U., y Cooper, W. O. (2015). Increasing incidence and geographic distribution of neonatal abstinence syndrome: United States 2009 to 2012. *Journal of Perinatology*, 35(8), 650-655. DOI: <https://doi.org/10.1038/jp.2015.36>
- Patrick, S. W., Dudley, J., Martin, P. R., Harrell, F. E., Warren, M. D., Hartmann, K. E., ... y Cooper, W. O. (2015). Prescription opioid epidemic and infant outcomes. *Pediatrics*, 135(5), 842-850. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3299>
- Riggins, T., Cacic, K., Buckingham-Howes, S., Scaletti, L. A., Salmeron, B. J., y Black, M. M. (2012). Memory ability and hippocampal volume in adolescents with prenatal drug exposure. *Neurotoxicology and teratology*, 34(4), 434-441. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2012.05.054>
- Robinson, S. E., Guo, H., Maher, J. R., McDowell, K. P., y Kunko, P. M. (1996). Postnatal methadone exposure does not prevent prenatal methadone-induced changes in striatal cholinergic neurons. *Developmental brain research*, 95(1), 118-121. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(96\)00045-4](https://doi.org/10.1016/0165-3806(96)00045-4)
- Romijn, H. J., Hofman, M. A., y Gramsbergen, A. (1991). At what age is the developing cerebral cortex of the rat comparable to that of the full-term newborn human baby?. *Early human development*, 26(1), 61-67. DOI: [https://doi.org/10.1016/0378-3782\(91\)90044-4](https://doi.org/10.1016/0378-3782(91)90044-4)
- Roussotte, F. F., Bramen, J. E., Nunez, S. C., Quandt, L. C., Smith, L., O'Connor, M. J., ... y Sowell, E. R. (2011). Abnormal brain activation during working memory in children with prenatal exposure to drugs of abuse: the effects of methamphetamine, alcohol, and polydrug exposure. *Neuroimage*, 54(4), 3067-3075. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.072>
- Schweitzer, J. B., Riggins, T., Liang, X., Gallen, C., Kurup, P. K., Ross, T. J., ... y Salmeron, B. J. (2015). Prenatal drug exposure to illicit drugs alters working memory-related brain activity and underlying network properties in adolescence. *Neurotoxicology and teratology*, 48, 69-77. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2015.02.002>
- Sirnes, E., Elgen, I. B., Chong, W. K., Griffiths, S. T., y Aukland, S. M. (2017). Cerebral Magnetic Resonance Imaging in Children With Prenatal Drug Exposure: Clinically Useful?. *Clinical Pediatrics*, 56(4), 326-332. DOI: <https://doi.org/10.1177/0009922816657154>

- Sirnes, E., Griffiths, S. T., Aukland, S. M., Eide, G. E., Elgen, I. B., & Gundersen, H. (2018). Functional MRI in prenatally opioid-exposed children during a working memory-selective attention task. *Neurotoxicology and teratology*, 66, 46-54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2018.01.010>
- Sirnes, E., Oltedal, L., Bartsch, H., Eide, G. E., Elgen, I. B., y Aukland, S. M. (2017). Brain morphology in school-aged children with prenatal opioid exposure: A structural MRI study. *Early human development*, 106, 33-39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2017.01.009>
- Slade, A., Sadler, L., De Dios-Kenn, C., Webb, D., Currier-Ezepchick, J., y Mayes, L. (2005). Minding the baby: A reflective parenting program. *The psychoanalytic study of the child*, 60(1), 74-100. DOI: <https://doi.org/10.1080/00797308.2005.11800747>
- Soepatmi, S. (1994). Developmental outcomes of children of mothers dependent on heroin or heroin/methadone during pregnancy. *Acta Paediatrica*, 83, 36-39. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1994.tb13382.x>
- Sowell, E. R., Delis, D., Stiles, J., y Jernigan, T. L. (2001). Improved memory functioning and frontal lobe maturation between childhood and adolescence: a structural MRI study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7(3), 312-322. DOI: <https://doi.org/10.1017/S135561770173305X>
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643-662. DOI: <https://psycnet.apa.org/doi/10.1037/h0054651>
- Tsujimoto, S. (2008). The prefrontal cortex: Functional neural development during early childhood. *The Neuroscientist*, 14(4), 345-358. DOI: <https://doi.org/10.1177/1073858408316002>
- Van Petten, C. (2004). Relationship between hippocampal volume and memory ability in healthy individuals across the lifespan: review and meta-analysis. *Neuropsychologia*, 42(10), 1394-1413. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.04.006>
- Walhovd, K. B., Watts, R., Amlien, I., y Woodward, L. J. (2012). Neural tract development of infants born to methadone-maintained mothers. *Pediatric Neurology*, 47(1), 1-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.04.008>
- Walhovd, K. B., Bjørnebekk, A., Haabrekke, K., Siqveland, T., Slinning, K., Nygaard, E., ... y Moe, V. (2015). Child neuroanatomical, neurocognitive, and visual acuity outcomes with maternal opioid and polysubstance detoxification. *Pediatric neurology*, 52(3), 326-332. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.11.008>

- Walhovd, K. B., Moe, V., Slinning, K., Due-Tønnessen, P., Bjørnerud, A., Dale, A. M., ... y Fischl, B. (2007). Volumetric cerebral characteristics of children exposed to opiates and other substances in utero. *Neuroimage*, 36(4), 1331-1344. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.03.070>
- Wilson, G. S., Desmond, M. M., y Wait, R. B. (1981). Follow-up of methadone-treated and untreated narcotic-dependent women and their infants: health, developmental, and social implications. *The Journal of pediatrics*, 98(5), 716-722. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(81\)80830-X](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(81)80830-X)
- Wilson, G. S., McCreary, R., Kean, J., y Baxter, J. C. (1979). The development of preschool children of heroin-addicted mothers: a controlled study. *Pediatrics*, 63(1), 135-141. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.63.1.135>
- Wong, C. S., Lee, Y. J., Chiang, Y. C., Fan, L. W., Ho, K., y Tien, L. T. (2014). Effect of prenatal methadone on reinstated behavioral sensitization induced by methamphetamine in adolescent rats. *Behavioural brain research*, 258, 160-165. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.10.027>
- Yuan, Q., Rubic, M., Seah, J., Rae, C., Wright, I. M., Kaltenbach, K., ... y Oei, J. L. (2014). Do maternal opioids reduce neonatal regional brain volumes? A pilot study. *Journal of Perinatology*, 34(12), 909-913. DOI: <https://doi.org/10.1038/jp.2014.111>
- Zelson, C., Lee, S. J., y Casalino, M. (1973). Neonatal narcotic addiction: Comparative effects of maternal intake of heroin and methadone. *New England Journal of Medicine*, 289(23), 1216-1220. DOI: 10.1056/NEJM197312062892303