



## **FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

# **Alteraciones producidas en el feto y en el niño por consumo de cannabis en la gestación y lactancia**

**Memoria de Trabajo Fin de Grado**

Sant Joan d'Alacant

Junio 2022

**Autor: Ana Cayuelas Asensio**

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Jorge Manzanares Robles

Cotutora: Ani Gasparyan Hovhannisyan

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	6
<b>1.1 Cannabis</b> .....	6
<b>1.2 Sistema Endocannabinoide</b> .....	7
<b>1.2.1 El sistema endocannabinoide en el embarazo</b> .....	7
<b>1.2.2 El sistema endocannabinoide en el desarrollo fetal</b> .....	10
<b>1.3 THC: efectos y propiedades farmacocinéticas</b> .....	12
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	16
<b>2.1 Objetivo general</b> .....	16
<b>2.2 Objetivos específicos</b> .....	16
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	16
<b>4. RESULTADOS</b> .....	17
<b>4.1 Epidemiología del consumo de cannabis</b> .....	17
<b>4.2 Exposición perinatal al cannabis: estudios clínicos</b> .....	21
<b>4.3 Estudios preclínicos</b> .....	26
<b>4.3.1 Efectos a corto y largo plazo en modelos animales</b> .....	28
<b>5. DISCUSIÓN</b> .....	31
<b>6. CONCLUSIONES</b> .....	33
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	36

## RESUMEN

**Introducción:** El cannabis es la droga ilícita más consumida por las mujeres durante el embarazo. Dicho consumo se produce principalmente durante el primer trimestre para mitigar las náuseas y vómitos matutinos y, en ocasiones, para calmar el dolor y algunos trastornos como la ansiedad y la depresión.

**Objetivos:** El principal objetivo de este trabajo es analizar la evidencia disponible acerca de las alteraciones producidas en la descendencia, tanto a corto como a largo plazo, tras el consumo materno de cannabis durante la gestación y la lactancia.

**Métodos:** Se ha realizado una revisión bibliográfica en la base de datos Medline mediante su buscador Pubmed empleando los criterios de inclusión y exclusión seleccionados para obtener información precisa y de calidad. También se han realizado búsquedas en otras bases de datos como Embase, Web of Science y Scopus.

**Resultados:** Tanto los estudios en modelos animales como los estudios clínicos señalan que el consumo materno de cannabis durante el embarazo y la lactancia provoca alteraciones en varios sistemas, como es el caso del sistema glutamatérgico, GABAérgico, dopaminérgico y opioide, así como una gran cantidad de efectos neuropsicológicos negativos. Las discrepancias existentes entre los estudios preclínicos y clínicos se deben a diferencias en la vía de administración, dosis, tipo de compuesto, evaluación de la exposición y a los factores de confusión que puedan existir.

**Discusión y conclusiones:** El aumento del consumo de cannabis en mujeres embarazadas, el aumento de la concentración de THC y la legalización tanto para su uso médico como recreativo en varios países hacen que exista una preocupación real clínica, de salud pública y laboral a nivel mundial. Por lo tanto, se recomienda que las mujeres embarazadas y en periodo de lactancia reciban asesoramiento acerca de los efectos negativos que tiene el consumo de cannabis para la salud y el correcto desarrollo del feto, así como las consecuencias devastadoras en etapas de vida más avanzadas.

**Palabras clave:** Gestación, Lactancia, Cannabis, Alteraciones, Feto, Niño, Adolescente y Adulto.

## ABREVIATURAS

- **2-AG:** 2-araquidonilglicerol
- **ABCD:** Estudio del Desarrollo Cognitivo y Cerebral del Adolescente
- **ACOG:** Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos.
- **AEA:** Anandamida o Araquidonoiletanolamida
- **ARNm:** ARN mensajero
- **cAMP:** Adenosin monofosfato cíclico
- **CB:** Cannabinoide
- **CB1:** Receptor cannabinoide 1
- **CB2:** Receptor cannabinoide 2
- **CBD:** Cannabidiol
- **CDC:** Centros para el Control de Enfermedades.
- **CT:** Citotrofoblasto
- **DAGL:** Diacilglicerol lipasa
- **DeCs:** Descriptores en Ciencias de la Salud.
- **DRD2:** Gen del receptor de dopamina D2
- **EEUU:** Estados Unidos
- **EVT:** Trofoblasto extravelloso
- **FAAH:** Amida hidrolasa de ácidos grasos
- **Gen R:** Estudio Generación R
- **GPR55:** Receptor acoplado a proteína G55
- **MAGL:** Monoacilglicerol lipasa
- **MHPCD:** Estudio de Prácticas de Salud Materna y Desarrollo Infantil
- **NAPE:** N-acil-fosfatidiletanolamina
- **NAPE-PLD:** Fosfolipasa D específica de NAPE
- **NSDUH:** Encuesta Nacional Sobre el Uso de Drogas y la Salud.
- **OPPS:** Estudio Prospectivo Prenatal de Ottawa
- **PGE2:** Prostaglandina E2
- **PK:** Farmacocinética
- **PPAR:** Receptores nucleares activados por proliferadores de peroxisomas

- **PRAMS:** Sistema de Monitoreo de Evaluación de Riesgos de Embarazo.
- **SCOPE:** Screening for Pregnancy Endpoints.
- **SEC:** Sistema Endocannabinoide
- **SNC:** Sistema Nervioso Central
- **SOGC:** Sociedad de Obstetras y Ginecólogos de Canadá.
- **ST:** Sincitiotrofoblasto
- **THC:**  $\Delta^9$ -Tetrahidrocannabinol
- **TRPV1:** Receptor potencial transitorio vaniloide 1
- **UCIN:** Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
- **WIC:** Women`s Infants and Children.



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 Cannabis

*Cannabis sativa* es una planta dioica cuyas flores, tallos y hojas secas se trituran para elaborar la marihuana, además de utilizar la resina para elaborar el hachís<sup>1</sup>. El cannabis deriva de esta planta, compuesta por más de 400 compuestos químicos, entre ellos destacan, terpenoides, flavonoides, alcaloides y cannabinoides<sup>2,3</sup>.

El cannabis es la droga ilícita más popular del siglo XXI. Se lleva utilizando de manera medicinal, espiritual y recreativa desde hace al menos 5000 años y se estima que actualmente 200 o 300 millones de personas en todo el mundo consumen varios tipos de preparados de *Cannabis sativa*, principalmente los jóvenes<sup>4,5</sup>. Dicho consumo puede inducir el desarrollo de trastornos por uso de cannabis. De hecho, se estima que, en la población consumidora adulta, 1 de cada 10 se volverá adicta, mientras que, en el caso de ser menor de 18, dicha proporción es mayor siendo 1 de cada 6<sup>4</sup>.

Los efectos del cannabis dependen de su vía de administración ya que las diferentes maneras de consumirlo incluyen:

- Inhalación, ya sea fumado o vaporizado. En este caso la absorción es rápida.
- A través de la vía digestiva, tanto por la ingesta de aceites o extractos de cannabis, como por comestibles.
- Por vía transdérmica al utilizar productos tópicos como son cremas o jabones<sup>6</sup>.

Tradicionalmente, tanto el consumo de cannabis como los trastornos por uso del mismo han sido más frecuentes en hombres que en mujeres. Las mujeres, generalmente, comienzan a consumir más tarde que los hombres, pero, una vez que han iniciado el consumo, estas tienden a tener una tasa de consumo mucho mayor con una progresión acelerada desde que se inicia el consumo hasta que se desarrolla el trastorno por consumo de sustancias y se inicia el tratamiento<sup>7</sup>.

En Estados Unidos (EEUU) el uso de marihuana está legalizado en 33 estados, de los cuales 11 han legalizado el uso recreativo y 22 el uso medicinal. Como consecuencia de esta legalización además de aumentar el consumo de cannabis también aumenta la percepción de seguridad durante el embarazo, lo que conlleva a la aparición de alteraciones en el desarrollo fetal, materno e infantil a largo plazo que, además, se ven potenciadas por el aumento exponencial de la concentración de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC) en los últimos años<sup>4,8,9</sup>.

Cabe destacar que, el cannabis se considera la droga ilícita más consumida por las mujeres embarazadas, principalmente durante el primer trimestre de embarazo para paliar las náuseas y vómitos matutinos. Sin embargo, en algunos casos lo utilizan también para aliviar el dolor y algunos trastornos como la ansiedad y la depresión<sup>10</sup>. En EEUU y en el sur de Europa, aproximadamente un 3-4% de las mujeres embarazadas han informado que consumen cannabis durante su embarazo<sup>11</sup>. Más de un 70% de las mujeres embarazadas consideran que consumir cannabis una o dos veces por semana tiene poco o ningún riesgo, lo que pone de manifiesto la importancia de difundir información sobre el impacto negativo que tiene el consumo de esta sustancia durante el embarazo y la lactancia<sup>12</sup>. Además, la mayoría de estas mujeres tienen más probabilidades de consumir otras sustancias como son el alcohol y el tabaco, multiplicando el riesgo de inducir efectos negativos sobre el feto y su desarrollo<sup>11</sup>.

## **1.2 Sistema Endocannabinoide**

### **1.2.1 El sistema endocannabinoide en el embarazo**

El sistema endocannabinoide (SEC) está formado por receptores cannabinoides, ligandos endocannabinoides y sus enzimas encargadas de la síntesis, degradación y transporte de los mismos<sup>13</sup>. Los principales endocannabinoides son la anandamida (araquidonoiletanolamida o AEA) y el 2-araquidonilglicerol (2-AG)<sup>13</sup>. La síntesis de AEA está catalizada por la fosfolipasa D específica de N-acil-fosfatidiletanolamina (NAPE-PLD), mientras que el 2-AG se sintetiza gracias a la acción de la enzima diacilglicerol lipasa

(DAGL)<sup>9</sup>. Por otro lado, las enzimas que se encargan de la degradación de la AEA a ácido araquidónico y etanolamina y del 2-AG a ácido araquidónico y glicerol son la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) y la monoacilglicerol lipasa (MAGL) respectivamente<sup>13</sup>.

Dentro de los compuestos cannabinoides podemos encontrar 3 grupos:

- Fitocannabinoides: procedentes de la planta de cannabis<sup>6</sup>. Destacamos el  $\Delta^8$ -tetrahidrocannabinol, cannabinol, cannabidiol (CBD) y  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC), siendo este último el principal componente psicoactivo de la planta<sup>2</sup>.
- Endocannabinoides: sintetizados en el interior del ser humano y animales<sup>6</sup>, como es el caso de la AEA y el 2-AG<sup>13</sup>.
- Cannabinoides sintéticos: unos son producidos por la industria farmacéutica con fines medicinales y otros se producen de manera ilegal. Un ejemplo de ello sería el Spice<sup>6</sup>.

Estos cannabinoides ejercen sus efectos actuando sobre los receptores cannabinoides 1 (CB1) y 2 (CB2). Ambos receptores están acoplados a la proteína G. La AEA y el THC son agonistas parciales de los receptores CB1 y CB2 presentando una elevada afinidad por los mismos, mientras que el 2-AG es un agonista total con afinidad moderada por ambos receptores<sup>10</sup>.

El receptor CB1 se expresa principalmente en el Sistema Nervioso Central (SNC), mientras que el receptor CB2 predomina en las células del sistema inmunitario, pero en condiciones fisiológicas y patológicas también se ha detectado en el SNC. Además de estar presentes en estos sistemas, el receptor CB1 también lo podemos encontrar en el Sistema Nervioso Periférico, pulmones, páncreas, músculo liso, hígado y en los sistemas cardiovascular, reproductivo y digestivo, mientras que el receptor CB2 está presente en los huesos, bazo, hígado y los sistemas digestivo y reproductivo<sup>13</sup>.

Los cannabinoides endógenos, fitocannabinoides y cannabinoides sintéticos también pueden llevar a cabo sus efectos actuando sobre el receptor huérfano, receptor acoplado a proteína G 55 (GPR55). Está localizado en varias regiones del cerebro, hígado, células  $\beta$  pancreáticas, en el tracto gastrointestinal y tejido adiposo, ejerciendo su acción en la regulación del



desarrollo neural, la emoción, la cognición y la homeostasis energética<sup>10</sup>. Además, hay evidencia de que tanto los cannabinoides endógenos como los fitocannabinoides activan el receptor potencial transitorio vaniloide 1 (TRPV1) que modula el dolor, la nocicepción y la detección de temperatura y que se expresa principalmente dentro de las neuronas sensoriales<sup>10</sup>. Por otro lado, los cannabinoides también activan los receptores nucleares activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) que regulan procesos como la homeostasis, metabolismo energético, la inflamación, neuroprotección, epilepsia, adicción, ritmo circadiano y la cognición<sup>10</sup>.

El sistema endocannabinoide está implicado en una amplia variedad de procesos como son la gametogénesis, la implantación de embriones, neurodesarrollo, organogénesis periférica, desarrollo posnatal, metabolismo, función inmunológica, función reproductiva, dolor, la memoria, en el estado de ánimo, el apetito, el estrés y el sueño<sup>4,10</sup>. La reproducción y fertilidad es uno de los procesos en los que el SEC tiene una importante implicación. La AEA está localizada en el ovario humano y a su vez desempeña un papel importante en la foliculogénesis, la maduración del folículo preovulatorio, maduración de los ovocitos y la ovulación<sup>5</sup>.

Estudios realizados en humanos sugieren que se necesitan concentraciones plasmáticas elevadas de AEA para la ovulación, mientras que en el periodo de implantación y maduración del embrión las concentraciones de la misma disminuyen debido al aumento de la actividad de la FAAH. Además, elevadas concentraciones plasmáticas de AEA como consecuencia de una actividad de FAAH baja en los linfocitos periféricos se asocia con aborto espontáneo en el primer trimestre de embarazo<sup>5</sup>. Por lo tanto, para lograr un embarazo exitoso se requieren concentraciones plasmáticas de AEA bajas, lo que implica una alta actividad de FAAH, ya que se ha demostrado en estudios que los embriones expuestos a concentraciones elevadas de AEA muestran embriotoxicidad, disminución de la implantación del trofoblasto y fallo en la implantación<sup>5</sup>.

La placenta es un órgano compuesto por varios tipos de células que son fundamentales para un correcto desarrollo fetal y un embarazo exitoso. Entre

estas células destacan los trofoblastos, que constituyen principalmente la interfaz materno-fetal, además de desempeñar un papel importante en el intercambio de nutrientes y gases, la señalización endocrina, la biosíntesis de proteínas y la protección del feto durante el embarazo<sup>10</sup>. Dentro de los trofoblastos destacan dos subtipos: las células del sincitiotrofoblasto (ST) y las del trofoblasto extraveloso (EVT). Ambos subtipos derivan de las células progenitoras del citotrofoblasto (CT). Las células del ST son las que regulan el intercambio de sustancias entre la madre y el feto, además de la biosíntesis de proteínas mientras que las células del EVT invaden el estroma endometrial y la luz de las arterias espirales maternas<sup>10</sup>. Hay evidencia de que los trofoblastos del primer trimestre de embarazo y los tejidos de la placenta madura expresan receptores CB1 y CB2<sup>10</sup>. Del mismo modo, ambos receptores cannabinoides se expresan en varios órganos y estructuras reproductivas como son la médula y la corteza del ovario, el cuerpo lúteo y el cuerpo albicans<sup>5</sup>.

El citotrofoblasto (CT), el trofoblasto extraveloso (EVT) y el sincitiotrofoblasto (ST) expresan las enzimas metabólicas NAPE-PLD, FAAH, DAGL y MAGL<sup>10</sup>. En el CT y el ST humanos se han detectado niveles elevados de FAAH, lo que pone de manifiesto su papel protector al regular las concentraciones de AEA y evitar que esta pase al feto a través de la placenta<sup>5</sup>. Además, la exposición tanto a 2-AG como a AEA interrumpe la síntesis de proteínas y la función endocrina en el ST, además de afectar al transporte de nutrientes, oxígeno y otras sustancias que se transfieren al feto<sup>10</sup>.

### **1.2.2 El sistema endocannabinoide en el desarrollo fetal**

El sistema endocannabinoide también tiene un papel fundamental en varios aspectos del neurodesarrollo, donde destacan la migración neuronal y el alargamiento axonal, la formación de la glía, la proliferación y diferenciación de células madres neurales, la orquestación de la migración y conectividad axonal y la sinaptogénesis<sup>10</sup>.

El receptor CB1 tiene un papel crucial en la maduración del cerebro fetal y su expresión va cambiando a lo largo del periodo gestacional en las diferentes regiones del cerebro<sup>5</sup>.

En humanos, el receptor CB1 está presente aproximadamente desde la novena semana de gestación y su expresión parece tener un patrón similar desde la gestación media hasta la edad adulta donde alcanza niveles altos<sup>9</sup>. En este último periodo lo podemos encontrar en la corteza cerebral, los ganglios basales, el hipocampo y el cerebelo, localizándose principalmente en la sinapsis en los terminales presinápticos de las células glutamatérgicas y GABAérgicas<sup>9</sup>. Sin embargo, en los roedores se ha observado que el gen del receptor CB1 alcanza su máxima expresión durante el desarrollo temprano y después disminuye hasta la edad adulta, mientras que el receptor CB1 va aumentando su expresión progresivamente desde la gestación temprana hasta alcanzar su máxima expresión durante la adolescencia en el cuerpo estriado, prosencéfalo límbico y mesencéfalo ventral. Más tarde, es decir, en la edad adulta se consiguen niveles estables en el cerebro<sup>9</sup>.

Asimismo, estudios realizados en roedores han demostrado que la expresión del receptor CB1 y la señalización de endocannabinoides en las neuronas postmitóticas desempeñan un papel fundamental en la migración neuronal y la diferenciación del glutamato y células corticales GABAérgicas, neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal, células cerebelosas GABAérgicas y neuronas hipotalámicas<sup>9</sup>.

Además del receptor CB1, la AEA y el 2-AG también están implicados en el desarrollo del cerebro fetal<sup>5</sup>. En humanos, la expresión de NAPE-PLD en la corteza prefrontal aumenta de manera constante a lo largo de la vida y con ella los niveles de AEA, mientras que la FAAH se expresa mediante picos durante la adolescencia hasta alcanzar niveles estables en la edad adulta<sup>9</sup>. Del mismo modo, en la corteza prefrontal los niveles de DAGL aumentan de manera progresiva hasta la edad adulta temprana, mientras que MAGL alcanza su nivel máximo en la primera infancia y después disminuye en la edad adulta temprana<sup>9</sup>. Sin embargo, los modelos animales han determinado que, las concentraciones de AEA empiezan a aumentar de manera progresiva al final de la gestación ya que la enzima que se encarga de su síntesis (NAPE-PLD) se expresa por primera vez en ese periodo y alcanza sus niveles máximos durante la adolescencia<sup>9</sup>. Por otro lado, las concentraciones de 2-AG alcanzan sus

niveles máximos inmediatamente después del nacimiento y varían durante la adolescencia temprana y tardía hasta alcanzar niveles estables en la edad adulta<sup>9</sup>.

La activación de los receptores CB1 por parte de los endocannabinoides (AEA y 2-AG) inhibe la entrada de  $Ca^{2+}$  a través de los canales de  $Ca^{2+}$  dependientes de voltaje además de activar los canales de  $K^+$  presinápticos y la señalización de cAMP/PKA, lo que provoca una depresión de la transmisión sináptica<sup>9</sup>. Como consecuencia de esto, los endocannabinoides tienen un papel fundamental como reguladores de la función sináptica en muchas áreas del cerebro que controlan la excitabilidad sináptica para regular una amplia variedad de comportamientos como son los procesos cognitivos, la función motora, las emociones, la recompensa, la memoria e incluso la ingesta de alimentos<sup>9</sup>.

Por lo tanto, cualquier alteración que se produzca en la actividad del sistema endocannabinoide durante ventanas críticas del desarrollo fetal como consecuencia de la exposición al cannabis puede conducir a déficits y trastornos más adelante en la vida.

### **1.3 THC: efectos y propiedades farmacocinéticas**

De los numerosos cannabinoides presentes en la marihuana, el THC es el principal componente psicoactivo<sup>14</sup>. Como ya sabemos, el THC actúa como agonista de los receptores CB2 y CB1, siendo este último responsable de sus efectos psicoactivos. La unión a dichos receptores reduce la neurotransmisión, lo que provoca deficiencias en el aprendizaje, la memoria, la orientación espacial, la atención, la coordinación y el tiempo de reacción, además de efectos fisiológicos como la taquicardia. Se ha demostrado que THC también posee efectos antiinflamatorios y analgésicos<sup>3</sup>. Dichas propiedades antiinflamatorias del THC, son el resultado de la capacidad del mismo para inhibir la producción de PGE2 (prostaglandina E2), reducir la agregación plaquetaria y disminuir la síntesis y secreción de citocinas proinflamatorias<sup>13</sup>.

Los efectos que provoca el THC pueden variar entre individuos. Su administración aumenta la liberación de dopamina llegando a provocar euforia,

que se puede acompañar de otros síntomas como los ojos rojos, la sequedad de boca y el aumento del ritmo cardiaco. En algunos individuos puede producir somnolencia y reducción de la coordinación motora. El THC también se ha relacionado con la aparición de perturbaciones visuales, risa, percepción distorsionada del tiempo y el espacio y ataques psicóticos<sup>4</sup>.

El primer estudio que evaluó la presencia de THC en la leche materna, detectó que las concentraciones de THC en la misma eran 7,5 veces mayores que las concentraciones de THC en el plasma de mujeres que fumaban cannabis activamente durante la lactancia. Esto se debe a la elevada liposolubilidad del THC y a su bajo peso molecular, que facilitan el paso a la leche materna<sup>5</sup>. De esta manera, un neonato puede llegar a ingerir aproximadamente un 0,8% de la dosis materna en una sola toma<sup>15</sup>.

A lo largo del tiempo, diferentes estudios han examinado las concentraciones de THC y han detectado aumentos de las mismas en las últimas décadas. Según Health Canada, la potencia de THC ha aumentado de un 3% en 1980 a un 15% aproximadamente en 2019 en el cannabis seco pero en algunas cepas se ha alcanzado hasta un 30% de THC<sup>10</sup>.

Otros estudios mantienen que, en 1990 las concentraciones de THC eran inferiores al 2%, mientras que en 2017 apareció una cepa cuyo contenido se modificó para alcanzar concentraciones entre el 17 y 28%. Asimismo, un estudio reciente realizado en Europa determinó que la concentración media de THC en la resina aumentó del 8% en 2006 al 17% en 2016, mientras que en la hierba se duplicó del 5% en 2006 al 10% en 2016. Como consecuencia de estos cambios, los efectos psicoactivos son más potentes que los que suele provocar el propio cannabis<sup>5</sup>. La planta de *Cannabis sativa* contiene concentraciones de THC entre el 12% y el 20%, mientras que los productos de marihuana sintéticos elaborados con disolventes contienen concentraciones de THC aproximadamente entre el 39% y el 80% y los productos sintéticos elaborados sin disolventes alcanzan concentraciones entre el 39% y el 60%, por lo tanto, pueden provocar efectos más intensos y duraderos<sup>3</sup>.

Mientras que la farmacocinética (PK) del THC en humanos adultos se ha estudiado en detalle, hay escasa información sobre la transferencia materno-

fetal y la farmacocinética del THC durante el embarazo<sup>16</sup>. El THC es altamente lipofílico y, por tanto, se distribuye rápidamente tanto en cerebro como en el tejido adiposo del feto tras la ingestión o inhalación por parte de la madre. Tras el consumo de cannabis materno, las concentraciones de THC en la sangre del feto son aproximadamente de un tercio a una décima parte de las concentraciones maternas<sup>17</sup>. Por lo tanto, la toxicidad producida en el feto dependerá de la duración y la magnitud de exposición, así como de la vía de administración del cannabis<sup>5</sup>.

Teniendo en cuenta que las enzimas del citocromo P450, CYP2C9 y CYP3A4 contribuyen al metabolismo del THC y que la expresión de estas enzimas aumenta durante el embarazo, se podría predecir que se acelera el metabolismo y la eliminación del THC durante el embarazo y que la exposición al THC para un nivel de consumo dado se reduce. Sin embargo, la exposición materna o fetal a los metabolitos del THC aumenta durante el embarazo como consecuencia de la mayor actividad de las enzimas del citocromo P450, pero no es fácil predecirlo ya que no se sabe cómo el embarazo puede cambiar la glucuronidación y eliminación de metabolitos<sup>16</sup>.

En estudios preclínicos se ha demostrado que las concentraciones de THC en el feto son generalmente más bajas que las observadas en la madre y pueden depender de la vía de administración<sup>16</sup>. Un estudio realizado en ratas gestantes determinó que las concentraciones de THC y de sus metabolitos en el hígado del feto eran similares a las del hígado de la madre tras 2 horas después de administrar THC por vía intravenosa. Sin embargo, tras la administración de THC por vía oral se detectaron concentraciones más altas en el hígado fetal que en el hígado materno<sup>16</sup>. Asimismo, en ratas gestantes que recibieron por vía oral dosis crónicas de THC de 15 mg/Kg o 50 mg/Kg durante el embarazo, se detectaron concentraciones de THC en el feto del 9-13% de las concentraciones maternas<sup>16</sup>. Este estudio también determinó que el timo, las glándulas suprarrenales y la bilis fetal tenían las concentraciones de THC más altas 3 horas después de la administración de THC. En otros tejidos fetales como el cerebro, el hígado y el riñón, las concentraciones de THC eran

similares o ligeramente superiores a las del plasma fetal, indicando una amplia distribución del THC a los tejidos del feto<sup>16</sup>.

Teniendo en cuenta la farmacocinética del THC en humanos adultos, podemos afirmar, que tras la administración por vía oral, la absorción es más lenta y sus concentraciones máximas se alcanzan de 1 a 3 horas después, mientras que, tras el consumo de cannabis fumado y/o vaporizado, el THC se absorbe muy rápido y sus concentraciones máximas se alcanzan en pocos minutos. La biodisponibilidad por vía oral es menor del 20% debido al metabolismo de primer paso hepático. Sin embargo, el cannabis fumado no está sujeto a metabolismo de primer paso hepático y presenta una biodisponibilidad del 2% al 56%<sup>16</sup>.

La distribución del THC depende del tiempo y es inmediata con la absorción en el tejido adiposo y en los órganos altamente perfundidos<sup>3</sup>. Principalmente, el THC se metaboliza en el hígado a través del citocromo P450 a metabolitos hidroxilados y carboxilados. Estos metabolitos se acumulan en los tejidos periféricos y ocasionalmente se excretan a través de la orina cuando el consumo de cannabis es por inhalación o a través de las heces cuando el consumo es por vía oral<sup>4</sup>. Algunos estudios señalan, que la vida media del THC en consumidores ocasionales puede variar de 20 a 36 horas mientras que, en consumidores crónicos la vida media es de 4 a 5 días y puede llegar a necesitar hasta 30 días para su eliminación completa<sup>18</sup>. Otros estudios mantienen, que la vida media del THC es de 8 días<sup>19</sup>. A pesar de estas discrepancias, los estudios señalan que la vida media del THC en el feto parece más larga que en la madre<sup>16</sup>.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo general

El objetivo principal de este trabajo fin de grado es realizar una revisión bibliográfica acerca de la información científica existente sobre las alteraciones producidas en el feto y edades posteriores tras el consumo de cannabis por parte de la madre durante la gestación y la lactancia.

### 2.2 Objetivos específicos

- Conocer la epidemiología acerca del consumo de cannabis en mujeres embarazadas.
- Conocer la implicación del sistema endocannabinoide en el embarazo.
- Identificar y conocer el principal componente psicoactivo de la planta *Cannabis sativa*.
- Conocer los principales efectos y alteraciones producidas tanto en humanos como en roedores tras la exposición al cannabis durante el embarazo y la lactancia.
- Establecer estrategias terapéuticas o preventivas para paliar el consumo de cannabis durante la gestación y la lactancia.

## 3. MATERIAL Y MÉTODOS

La realización del trabajo se basa en una revisión bibliográfica de literatura científica. Esta ha sido obtenida principalmente en la base de datos Medline a través de su buscador PubMed.

En primer lugar, se seleccionaron las palabras clave:

- Gestación
- Lactancia
- Cannabis
- Alteraciones
- Feto
- Niño



- Adolescente
- Adulto

A continuación, se utilizó la base de datos DeCs (Descriptor en Ciencias de la Salud) para convertir dichas palabras clave en descriptores, con el fin de evitar palabras similares con significado diferente. Más tarde se realizó la búsqueda en PubMed utilizando los descriptores en inglés “Pregnancy or Lactation” que se corresponde con la población y “Cannabis” que se trata de la intervención. Al realizar esta búsqueda se encontraron 484 resultados, de los cuales, se seleccionaron aproximadamente 180 estudios (artículos originales) siendo estos los de mayor interés.

También se realizaron búsquedas en otras bases de datos como es Embase, donde se utilizaron los mismos descriptores en inglés que en PubMed. Por el contrario, al realizar la búsqueda en Web of Science y Scopus además de utilizar “Pregnancy or Lactation” y “Cannabis”, también se usó la palabra clave “Alterations”.

## **4. RESULTADOS**

### **4.1 Epidemiología del consumo de cannabis**

La marihuana se considera la droga ilícita más consumida en los EEUU durante el embarazo, y el aumento del uso de cannabis en mujeres en edad reproductiva, el aumento de su potencia y la legalización tanto para su uso médico como recreativo en varios estados ha aumentado aún más el consumo durante el embarazo provocando una preocupación clínica, de salud pública y laboral a nivel mundial<sup>20</sup>.

Las mujeres embarazadas y las que no lo están, pero se encuentran en edad reproductiva (18-44 años), tienen mayor riesgo de sufrir trastornos por consumo de cannabis. Además, la tasa de embarazo no deseado en mujeres en edad fértil que presentan trastornos por uso de sustancias es de aproximadamente un 80%<sup>21</sup>. Goldschmidt en su estudio informó que el 14% de las mujeres embarazadas consumía cannabis durante el primer trimestre de

embarazo, el 5,3% lo hacía durante el segundo trimestre y el 5% durante el tercero<sup>22</sup>. Sin embargo, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) y la Sociedad de Obstetras y Ginecólogos de Canadá (SOGC) desaconsejan el consumo de cannabis durante la preconcepción, el embarazo y la lactancia con el fin de prevenir resultados negativos que pueden afectar tanto a las mujeres como a sus descendientes<sup>8</sup>. A pesar de ello, los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) estiman que aproximadamente 1 de cada 20 mujeres consume marihuana durante el embarazo<sup>4</sup>.

Además, el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos recomienda que todas las mujeres embarazadas se sometan a pruebas para detectar el consumo de cannabis y se les aconseje sobre los posibles efectos negativos que tiene para la salud el consumo durante el embarazo. Sin embargo, cabe destacar que existe poca evidencia sobre si se está ofreciendo asesoramiento y de qué manera se está haciendo. Además, dicho asesoramiento suele tener un enfoque legal y protección del menor, sin llegar a señalar las posibles consecuencias médicas sobre el propio embarazo y el desarrollo fetal<sup>23</sup>.

En 1990, Müller describió que las mujeres que habían consumido cannabis en el año anterior al intento de quedarse embarazadas tenían el doble de probabilidades de presentar infertilidad ovulatoria<sup>24</sup>. Por otro lado, los datos de admisión en el hospital entre 1998 y 2003 informaron de que la cantidad de mujeres en edad reproductiva con diagnóstico de adicción a la marihuana aumentó un 35%. Del mismo modo, la tasa de consumo de cannabis por parte de mujeres embarazadas admitidas en programas para poder tratar dicho abuso ha aumentado aproximadamente un 50% en la última década<sup>25</sup>.

Desde 2002, en EEUU ha aumentado el número de mujeres embarazadas que informan sobre el consumo diario de cannabis. Este consumo de marihuana autoinformado por dichas mujeres aumentó del 2,4% en 2002 al 3,9% en 2014<sup>26</sup>. En una muestra nacional de adultos estadounidenses, el consumo de cannabis autoinformado por parte de mujeres embarazadas aumentó del 2,9% en 2002 al 5% en 2016. Otros estudios han descrito que aproximadamente un 8% de mujeres jóvenes embarazadas (18-25 años) han

notificado el consumo de cannabis durante el embarazo<sup>19</sup>. Además, en una muestra de conveniencia de 306 mujeres pertenecientes a una clínica obstétrica académica urbana, el 35% de las mismas notificó haber consumido cannabis en el momento en el que se diagnosticó su embarazo, y aproximadamente un tercio de estas mujeres informaron que habían continuado consumiendo después de conocer su diagnóstico de embarazo<sup>19</sup>.

En California, según datos recopilados de autoinformes y pruebas de toxicología en orina en una muestra grande y diversa de mujeres embarazadas, se encontró un aumento en la prevalencia del consumo de cannabis del 4% en 2009 al 7% en 2016<sup>26</sup>.

En Canadá, el consumo de cannabis por parte de mujeres embarazadas de 15 a 24 años aumentó del 4,9% en 2012 al 6,5% en 2017<sup>10</sup>. Otros estudios informan que en la provincia de Ontario, la prevalencia del consumo de cannabis durante el embarazo aumentó del 1,2% en 2012 al 1,8% en 2017<sup>27</sup>. Asimismo, en Estados Unidos el 7% de las mujeres embarazadas y el 11% de las que no lo estaban de edades comprendidas entre los 12 y 44 años notificaron haber consumido cannabis entre 2016 y 2017<sup>28</sup>.

El estudio Screening for Pregnancy Endpoints (SCOPE) con mujeres nulíparas de embarazos únicos entre 2004 y 2011 procedentes de Australia, Nueva Zelanda, Irlanda y Reino Unido, determinó que el consumo de cannabis autoinformado durante el embarazo fue aproximadamente del 4%<sup>10</sup>.

Los datos de la Encuesta Nacional sobre el Uso de Drogas y la Salud (NSDUH) de 2016 notificaron que el 4,9% de mujeres embarazadas de edades comprendidas entre 15 y 44 años informaron haber consumido cannabis en el último mes, en comparación con el 11% de mujeres de la misma edad que no estaban embarazadas. De las mujeres embarazadas de 18 a 25 años, el 8,5% notificó haber consumido cannabis en el último mes, mientras que de las mujeres embarazadas de 26 a 44 años se notificó un 3,3%<sup>17</sup>.

El Sistema de Monitoreo de Evaluación de Riesgos de Embarazo (PRAMS) desde 2009 ha incluido preguntas sobre el consumo de cannabis durante el embarazo en sus encuestas realizadas a una muestra de mujeres en Vermont. En 2013 notificó que el 9,4% de dichas mujeres habían consumido

cannabis durante el embarazo, pero no se observaron cambios significativos con las tasas de consumo desde 2009. Los datos de PRAMS de Vermont también informaron que, en 2013, el 44,6% de las mujeres que habían notificado su consumo de cannabis antes del embarazo continuaron con el consumo durante el mismo. Sin embargo, otros estudios muestran que de un total de 101 mujeres que habían informado sobre el consumo de cannabis al comienzo del embarazo, al recibir asesoramiento acerca del abuso de sustancias, el 78% de las mismas inició su abstinencia aproximadamente 151 días después y la mantuvieron hasta el parto<sup>17</sup>.

Teniendo en cuenta los defectos congénitos que podemos encontrar en los hijos de mujeres expuestas al cannabis durante el embarazo, un estudio realizado en Hawái en 2007 informó que 21 defectos congénitos estaban elevados en los hijos de estas mujeres con una probabilidad de hasta un 40%. Un informe sobre Canadá detectó que los defectos congénitos eran 3 veces más frecuentes en los territorios del norte ya que en estos, se consume tres veces más cannabis. Asimismo, en 2018, Colorado Health detectó 20.152 defectos congénitos más de los 67.620 que se esperaban de referencia entre el 2000 y 2013, lo que representa un aumento del 29,8% por encima de las tasas de referencia<sup>29</sup>.

El Departamento de Salud Tri-County en Colorado, realizó una encuesta a los pacientes del programa Women's Infants and Children (WIC) y determinó que el 7,4% de las madres menores de 30 años y el 4% de las mayores de 30 eran consumidoras actuales de cannabis. De todas las consumidoras de marihuana, el 35,8% informó haber consumido en algún momento durante el embarazo, el 41% informó haber consumido desde que nació el bebé y el 18% consumió durante la lactancia. Este consumo se produjo por diferentes motivos: el 39% fue de manera recreativa, el 63% para el tratamiento de la depresión, ansiedad y estrés; el 60% para paliar el dolor y el 48% para tratar las náuseas y vómitos<sup>30</sup>. Más recientemente, un estudio realizado en EEUU entre 2018 y 2019 informó que el consumo diario durante el embarazo aumentó del 0,28% al 0,69%, el consumo semanal aumentó del 0,49% al 0,92% y el mensual del 1,18% al 1,77%<sup>5</sup>. Asimismo, en EEUU la Encuesta Nacional sobre

Uso de Drogas y Salud de 2019 determinó que aproximadamente el 5,4% de las mujeres embarazadas informaron haber consumido cannabis en el último mes<sup>10</sup>.

Las mujeres además de consumir cannabis durante el embarazo también pueden consumirlo durante la lactancia, pero existe muy poca información acerca de ello. Una encuesta realizada en Estados Unidos determinó que aproximadamente el 15% de las madres informó haber consumido cannabis durante la lactancia en el último año<sup>31</sup>.

En España, se realizó un estudio en 2007 con 900 mujeres que recientemente habían dado a luz y que pertenecían al Centro Hospitalario Pereira Rossell y al Hospital de Clínicas. Dicho estudio determinó que el 1,5% de las mujeres habían autoinformado el consumo de cannabis durante el embarazo. Sin embargo, al realizar las pruebas en meconio se detectó una exposición fetal en el 2%. Un estudio más reciente realizado en 2016 también determinó una prevalencia de consumo de cannabis autoinformado del 1,5% durante el embarazo<sup>6</sup>.

En definitiva, hay que tener en cuenta que las tasas de consumo de marihuana varían según el método utilizado para su detección. La notificación del consumo de cannabis a través de autoinformes da lugar a una subestimación significativa en comparación con los cuestionarios o las medidas objetivas como es el caso de los análisis de orina o las muestras de meconio, pero incluso estas medidas proporcionan variabilidad. Por lo tanto, lo que se recomienda actualmente es la detección rutinaria del uso de sustancias en todas las mujeres embarazadas a través de cuestionarios validados o conversaciones entre el equipo médico y los pacientes<sup>17</sup>.

## **4.2 Exposición perinatal al cannabis: estudios clínicos**

Los estudios en humanos han demostrado que existen una serie de factores que aumentan la probabilidad de consumo de cannabis por parte de las mujeres embarazadas, como es el caso de tener bajo peso, ser más joven, estar soltera o tener pareja que consuma cannabis, tener un nivel socioeconómico y educativo más bajo, consumir alcohol, tabaco u otras drogas

ilícitas, presentar alguna enfermedad psiquiátrica diferente de la adicción a sustancias de abuso, como trastorno de personalidad antisocial, trastorno límite de la personalidad, depresión o ansiedad y sufrir violencia de pareja íntima<sup>31,32</sup>. Estos factores de confusión dificultan la determinación de efectos independientes de la exposición al cannabis así como el establecimiento de una relación causal entre el consumo de cannabis y los efectos negativos del mismo sobre el desarrollo de la descendencia<sup>32,33</sup>.

La mayor parte de información disponible proviene de 3 estudios clínicos longitudinales prospectivos. Estos 3 estudios clínicos además de evaluar los efectos negativos de la exposición prenatal al cannabis a corto plazo, es decir, en el feto y el recién nacido, también evalúan los efectos adversos a largo plazo, es decir, durante la infancia, la adolescencia y la edad adulta temprana<sup>20</sup> (Figura 1).

Por un lado, se encuentra el Estudio Prospectivo Prenatal de Ottawa (OPPS) iniciado en 1978 con el fin de evaluar los efectos de la exposición prenatal al cannabis en mujeres blancas de clase media y bajo riesgo. Este estudio siguió a la descendencia hasta los 18-22 años de edad. Por otro lado, destacamos el Estudio de Prácticas de Salud Materna y Desarrollo Infantil (MHPCD) iniciado en 1982 y centrado tanto en mujeres blancas como afroamericanas solteras, de alto riesgo y con un nivel socioeconómico bajo. Dicho estudio siguió a la descendencia hasta los 14 años de edad. Por último, tenemos el Estudio Generación R (Gen R), un estudio a gran escala iniciado en 2001 con el fin de evaluar los efectos de la exposición prenatal al cannabis en mujeres de los Países Bajos. Actualmente, este estudio sigue en progreso, por tanto, la información disponible hasta ahora abarca hasta la primera infancia, pero el objetivo es seguir a la descendencia hasta la edad adulta temprana<sup>5,20</sup>.

Tanto el estudio OPPS como el estudio MHPCD han demostrado una asociación entre el consumo de cannabis durante el embarazo y los partos prematuros, los abortos espontáneos, puntuaciones de Apgar bajas y anomalías físicas en los recién nacidos<sup>17</sup>. Asimismo, ambos estudios observaron que los recién nacidos dormían menos horas, tenían llantos agudos anormales y presentaban déficits de habituación a los estímulos visuales así

como un aumento de los temblores acompañados de sobresaltos exagerados y prolongados<sup>17,14,34</sup>. Mientras que el estudio OPPS no informó acerca de diferencias en el peso al nacer, el estudio MHPCD determinó un aumento de peso al nacer tras la exposición durante el tercer trimestre de embarazo y no encontró diferencias en el comportamiento neonatal. El estudio de Generación R determinó una disminución del crecimiento fetal a partir del segundo trimestre de embarazo y bajo peso al nacer. Este último efecto fue dependiente de la dosis, ya que en las mujeres que solo consumieron al principio del embarazo se observó una reducción media del peso al nacer de 156 g, mientras que en las mujeres que consumieron durante todo el embarazo se observó una reducción de 277g<sup>22</sup>. Mientras los autores de este estudio revelaron una disminución de la circunferencia de la cabeza en los recién nacidos tras un consumo regular de cannabis a lo largo del embarazo o tras un consumo durante el embarazo temprano, otros estudios sugieren una disminución del perímetro cefálico tras el consumo conjunto de cannabis y tabaco<sup>20,15</sup>.

El estudio OPPS demostró alteraciones en el razonamiento verbal y la memoria a los 4 años de edad y una falta de atención, mayor distracción, deterioro de la percepción visual, memoria visual y comprensión del lenguaje de los 6 a los 9 años de edad. El estudio MHPCD determinó una alteración de la memoria a corto plazo y del razonamiento verbal a los 3 años de edad; una mayor impulsividad, hiperactividad y delincuencia a los 6 años de edad; un deterioro del razonamiento abstracto y visual, un deterioro de las funciones ejecutivas, deficiencias en la lectura, la ortografía y el rendimiento académico a los 9 años de edad y síntomas depresivos y ansiedad a los 10 años de edad tras un consumo intenso de cannabis por parte de la madre durante el primer trimestre de embarazo<sup>12,22</sup>. El estudio de Generación R determinó una mayor agresividad y falta de atención en las niñas de 18 meses y una alteración en la corteza frontal de los 6 a los 8 años de edad, lo que puede dar lugar a una falta de atención, desmotivación y ralentización en las respuestas<sup>22</sup>. Recientemente se ha visto una relación entre el consumo materno de cannabis y síntomas de externalización entre los 7 y los 10 años de edad<sup>12</sup>.

Respecto a la adolescencia, el estudio OPPS mostró una percepción visual menor y una impulsividad mayor entre los 9 y los 12 años, así como una concentración, una memoria visual y un razonamiento verbal disminuido entre los 13 y los 16 años de edad. Sin embargo, el estudio MHPCD determinó una disminución en el razonamiento abstracto y visual, una menor concentración, internalización, aprendizaje y memoria, además de una mayor depresión, impulsividad, hiperactividad, delincuencia y síntomas de externalización, es decir, conductas agresivas<sup>5</sup>.

La exposición prenatal al cannabis provoca un deterioro del funcionamiento neuronal durante el procesamiento de la memoria de trabajo visuoespacial entre los 18-22 años. Esto demuestra que los déficits en las funciones ejecutivas son de larga duración<sup>5</sup>. Además, el estudio OPPS determinó más síntomas depresivos entre los 16 y los 21 años de edad, así como una alteración en la inhibición de la respuesta entre los 18-22 años de edad; mientras que el estudio MHPCD reveló un mayor riesgo de psicosis en adultos jóvenes. Ambos estudios informaron de un mayor consumo de cannabis y tabaco de los 14-16 a los 21 años de edad<sup>5,20</sup>.

Además de los 3 estudios clínicos mencionados anteriormente, existen otros estudios que han demostrado que el consumo materno de cannabis durante el embarazo tiene efectos sobre el sistema mesocorticolímbico. El neurotransmisor de este sistema es la dopamina y se ha observado una disminución en la expresión del gen del receptor de dopamina D2 en el núcleo accumbens, por tanto, la desregulación del gen DRD2 aumenta el riesgo de que la descendencia desarrolle trastornos psiquiátricos<sup>35</sup>.

Hay estudios que demuestran que tras el consumo prenatal de cannabis existe un mayor riesgo de ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN)<sup>15</sup>. Un análisis retrospectivo informó que los hijos de las madres que habían consumido cannabis durante el embarazo tenían mayor riesgo de sufrir trastorno del espectro autista<sup>13</sup>. Asimismo, un estudio determinó que un consumo excesivo de cannabis por parte de la madre durante el embarazo no se asoció con una disminución del coeficiente intelectual global pero sí con una disminución del rendimiento en tareas que requieren la



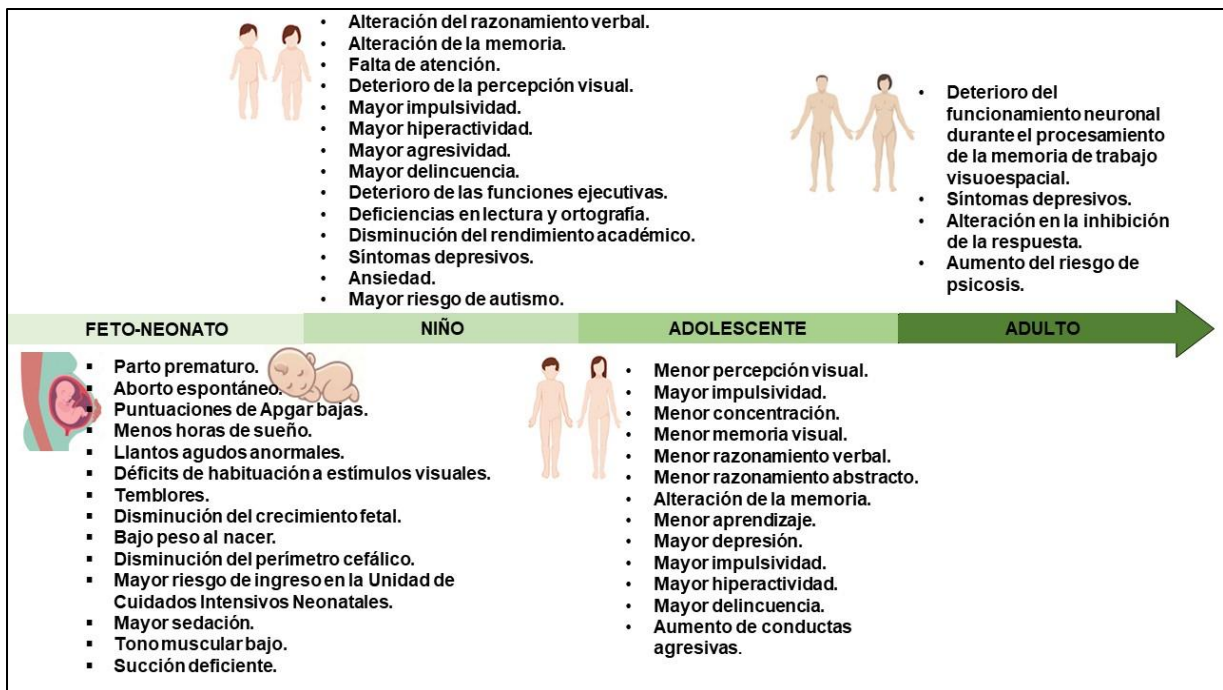
implicación de habilidades de las funciones ejecutivas. Estos déficits en las funciones ejecutivas suponen una desventaja para los descendientes a la hora de alcanzar el éxito a largo plazo en el colegio, en las relaciones, en la vida cotidiana o en el trabajo<sup>16,36</sup>.

El estudio ABCD (Estudio del Desarrollo Cognitivo y Cerebral del Adolescente) es el mayor estudio a largo plazo sobre el desarrollo del cerebro y la salud infantil. Dicho estudio en curso, se realiza en Estados Unidos y sus resultados sugieren que el consumo de cannabis por parte de la madre tras conocer el embarazo está asociado con una mayor tendencia a la psicosis en la infancia media así como un mayor riesgo de morbilidad neonatal<sup>7</sup>.

Existe mucha controversia acerca del consumo materno de cannabis durante la lactancia y los efectos negativos del mismo en el desarrollo infantil. Los resultados de un estudio no mostraron diferencias ni en el crecimiento ni en el desarrollo mental y motor, pero sí se observó que los bebés tenían una estatura menor<sup>5</sup>. Otro estudio determinó deficiencias motoras a los 12 meses tras la exposición al cannabis a través de la leche materna durante el primer mes postparto, pero es muy difícil diferenciar los efectos de la exposición prenatal de los efectos de la exposición postnatal<sup>37</sup>. Los principales efectos que se han notificado en lactantes tras su exposición al cannabis son la sedación, el retraso del crecimiento, tono muscular bajo y una succión deficiente<sup>5</sup>. Sin embargo, hay estudios que sugieren que el consumo de cannabis no interfiere con la lactancia<sup>14</sup>.

Las discrepancias existentes entre los diferentes estudios clínicos se deben a las diferentes características demográficas de las mujeres inscritas en los estudios, a los patrones de uso, a la evaluación de la exposición, a el contenido de THC, a las variables genéticas y ambientales y a los diferentes factores de confusión tenidos en cuenta<sup>7,12,31</sup>.

En este sentido, los estudios preclínicos nos ofrecen una gran oportunidad para profundizar y comprender las alteraciones producidas en la descendencia tras el consumo materno de cannabis e identificar dichas alteraciones en estudios clínicos<sup>38</sup>.



**Figura 1.** Alteraciones en humanos, inducidas por la exposición al cannabis en la gestación y lactancia. (Fuente: elaboración propia)<sup>5,12,20,22</sup>.

### 4.3 Estudios preclínicos

Para desarrollar un modelo animal adecuado hay que tener en cuenta las diferencias que existen entre especies preclínicas y clínicas respecto a la ontogenia del desarrollo. El periodo postnatal en roedores, que se extiende hasta los 21 días aproximadamente, equivale al tercer trimestre de embarazo en humanos. Además, el crecimiento cerebral, la neurogénesis, la sinaptogénesis y otras variables son algunos de los criterios que se emplean para poder comparar la maduración cerebral entre especies. En roedores, el cerebro crece como máximo hasta los 8-12 días posteriores al nacimiento, mientras que en humanos el crecimiento cerebral ocurre en 2-3 meses después del nacimiento<sup>5</sup>.

Los modelos animales de exposición al cannabis utilizan principalmente THC pero también es común el uso de WIN55,212-2, agonista sintético del receptor CB1. Asimismo, algunos modelos utilizan extracto crudo de cannabis, compuesto por varios cannabinoides como es el caso del THC, cannabinoles y cannabidiol<sup>5</sup> (Figura 2).

A la hora de seleccionar la vía de administración debemos tener en cuenta distintos factores, entre ellos la farmacocinética del fármaco. Aunque el consumo de cannabis por vía inhalatoria se puede simular en modelos animales con cámaras de inhalación, es difícil controlar la dosis administrada. Por otro lado, tenemos la vía intravenosa, la cual, proporciona una respuesta rápida y una elevada biodisponibilidad, pero presenta la desventaja de tener que realizar una cirugía invasiva para la cual se necesita personal cualificado. Otra vía comúnmente empleada es la oral, pero presenta baja biodisponibilidad, efecto de primer paso y la absorción puede ser lenta o rápida en función del contenido del estómago. Por último, algunos estudios emplean la vía intraperitoneal, pero esta no es recomendable para ratas preñadas<sup>5</sup>.

En los estudios preclínicos, el tratamiento con cannabinoides se suele iniciar a partir del día 5 de gestación, ya que antes existe riesgo de aborto espontáneo, y suelen prolongar el tratamiento hasta el día postnatal 21-24 que se corresponde con el destete de la camada. Las dosis que se utilizan habitualmente para el THC son de 1,5-5 mg/Kg por vía oral o subcutánea y de 0,15 mg/Kg por vía intravenosa; mientras que, para el WIN55,212-2 se utilizan de 0,5-1 mg/Kg por vía oral o subcutánea y 0,15 mg/Kg por vía intravenosa<sup>5</sup>.

Cabe destacar que, si tras el nacimiento de las crías se les sigue estudiando durante periodos de desarrollo posteriores, se debe realizar una eliminación selectiva de la camada, ya que el tamaño de la misma influye en el crecimiento y desarrollo de la descendencia. Cuanto mayor es el tamaño de la camada menor es el peso corporal de las crías durante la lactancia, y se ha demostrado que camadas de más de 11 crías han presentado retraso en la maduración, así como diferencias en la memoria, comportamiento motor, los reflejos y las emociones. Por tanto, lo ideal es tener camadas de 8-10 crías<sup>5</sup>.

Por último, hay estudios preclínicos que tienen en cuenta otro aspecto importante como es la crianza cruzada, la cual, evita el factor de confusión de si las alteraciones observadas en el desarrollo de las crías se deben a un mal cuidado materno o a la abstinencia de las madres expuestas al cannabis durante el embarazo. Sin embargo, al llevar a cabo la crianza cruzada los efectos que tiene la exposición al cannabis durante la lactancia desaparecen<sup>5</sup>.

### 4.3.1 Efectos a corto y largo plazo en modelos animales

Los hallazgos de estudios preclínicos han demostrado que tras la exposición prenatal al cannabis se ha observado un aumento de la reabsorción, aumento de mortinatos y una disminución de peso al nacer<sup>10</sup>. Se realizó un estudio en el que se distinguían dos grupos: un grupo expuesto a extracto de cannabis y un grupo control. No se encontró diferencias entre los grupos en el número de crías por camada y en la muerte fetal; Sin embargo, el grupo expuesto a cannabis presentó un mayor número de crías macho en comparación con el grupo control. El índice de pérdida posterior a la implantación fue casi el doble en el grupo expuesto a cannabis. Además, entre el día de gestación 10,5 y 16,5 no hubo diferencias entre ambos grupos en el crecimiento fetal intrauterino y el desarrollo de la placenta y tampoco se encontraron malformaciones esqueléticas o viscerales. El peso de las crías al nacer, el peso de los pulmones, del cerebro, del timo y del hígado fueron significativamente menores en el grupo cannabis<sup>33</sup>.

Se ha demostrado que la exposición a agonistas del receptor CB1 produce alteraciones en los sistemas glutamatérgico, GABAérgico, dopaminérgico y opioide<sup>9</sup>. La exposición gestacional a WIN55,212-2 provoca una disminución de la liberación de glutamato en el hipocampo en el día postnatal 40 y 80 lo que conduce a la interrupción de la memoria de retención en dichos días en la prueba de evitación pasiva<sup>39</sup>. La evidencia propone que las alteraciones en la neurotransmisión GABAérgica como consecuencia de la exposición prenatal a cannabinoides provoca déficits duraderos en la memoria y el aprendizaje de la descendencia<sup>39</sup>. Además, los autores sugieren que la exposición prenatal a THC puede impedir el desarrollo normal de neuronas GABAérgicas y glutamatérgicas dependientes de la regulación del receptor CB1 lo que puede dar lugar a una conectividad corticoespinal alterada y a un aumento de la susceptibilidad a convulsiones<sup>16</sup>. Respecto al sistema dopaminérgico, se ha determinado que las alteraciones en la expresión de receptores de dopamina pueden tener consecuencias sobre la actividad motora, ya que se ha observado un aumento de la misma tras la activación de los receptores D1 en la corteza prefrontal y una coordinación motora alterada

tras el aumento de receptores D2 en el cuerpo estriado<sup>39</sup>. Del mismo modo, se ha observado una disminución de la expresión del ARNm (ARN mensajero) del gen DRD2, gen que codifica el receptor de dopamina D2, en el núcleo accumbens y en la amígdala tras la exposición a THC desde el día de gestación 5 hasta el día postnatal 2. Esto da lugar a la hiperactividad del sistema dopaminérgico mesolímbico lo que aumenta el riesgo de síntomas psicóticos y la vulnerabilidad al uso de drogas en la descendencia<sup>7,9</sup>.

Se ha visto que la exposición postnatal produce alteraciones en la memoria de trabajo y el reconocimiento de objetos. Si la exposición se produce durante el periodo postnatal tardío se observa una disminución de la actividad locomotora y exploratoria. Sin embargo, cuando la exposición se produce durante el periodo prenatal o postnatal temprano se observa un aumento de ansiedad, una interacción social inhibida, así como un aumento del comportamiento exploratorio en la prueba del laberinto elevado en cruz. Si la exposición se prolonga hasta el destete los animales muestran un aumento del comportamiento exploratorio tanto en la prueba de laberinto elevado en cruz como en la prueba de interacción social<sup>40</sup>.

Tras la exposición a CP55,940, agonista sintético del receptor CB1, desde el día postnatal 4 al día postnatal 25, se ha detectado una disminución del nivel de interacción social indicativo de un aumento de emotividad; Sin embargo, otro estudio informó que tras la exposición a THC desde el día 1 de gestación al día 10 postnatal, se detectó un aumento del nivel de interacción social lo que se puede interpretar como una disminución de la reactividad emocional<sup>38</sup>.

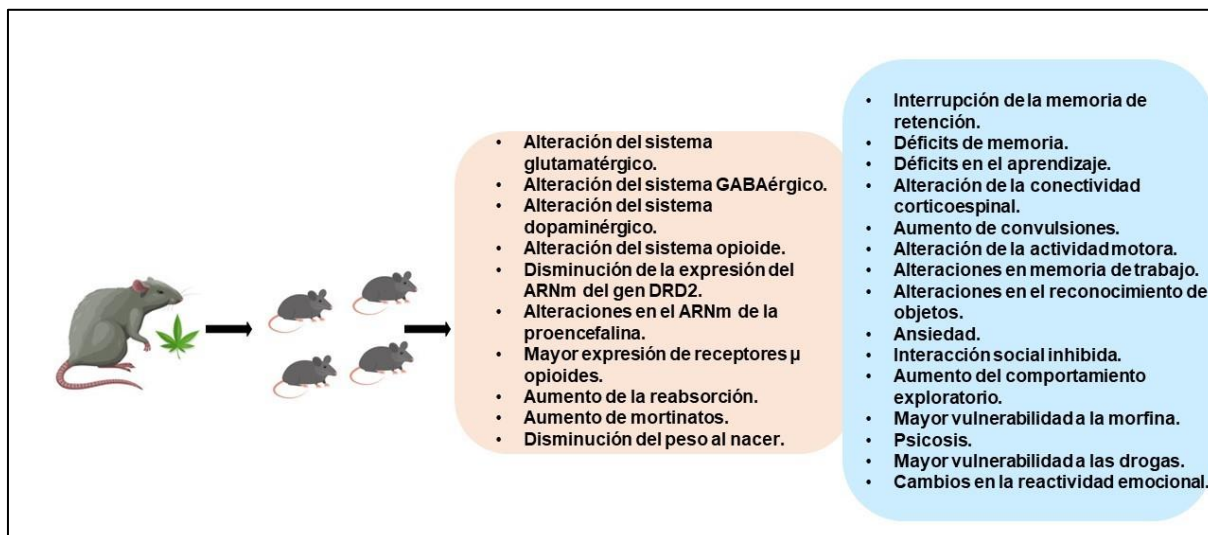
En cuanto a las alteraciones epigenéticas, se ha demostrado que la exposición de ratas a THC desde el día gestacional 5 al día postnatal 2 provoca alteraciones importantes en el ARNm de la proencefalina, la hormona peptídica opioide, tanto en el núcleo accumbens durante el desarrollo temprano y la edad adulta, como en la amígdala durante la edad adulta. Estas alteraciones están relacionadas con una mayor búsqueda de heroína y sensibilidad a la droga en la edad adulta<sup>12</sup>. De acuerdo con lo anterior, varios estudios han demostrado un aumento en la autoadministración de morfina por parte de ratas adultas hembras expuestas perinatalmente al THC, bajo un programa de reforzamiento

de razón fija en comparación con ratas macho, debido a que se ha observado una mayor expresión de receptores  $\mu$  opioides en diferentes áreas del cerebro de las ratas hembra. Cabe destacar que esa vulnerabilidad a la morfina desaparecía si tenían que trabajar más para obtenerla<sup>38</sup>. Por el contrario, se ha observado una mayor búsqueda de heroína sólo durante el estrés leve y la extinción por parte de ratas macho expuestas prenatalmente al THC<sup>12</sup>.

Estudios recientes han demostrado que las ratas que han estado expuestas a cannabinoides durante el embarazo y la lactancia presentan hiperactividad motora durante la infancia y la adolescencia, pero no en la edad adulta, ya que en este periodo se ha observado una disminución de la actividad motora tanto en machos como en hembras, aumento de la actividad solo en hembras o ningún efecto. Sin embargo, otros estudios han informado de una menor actividad motora o ninguna durante la lactancia en ratas expuestas a cannabinoides en el periodo perinatal<sup>38</sup>.

Un estudio reveló un aumento de ansiedad en crías de 12 días expuestas al THC durante el embarazo y la lactancia, tras notificar un aumento importante del número de ultrasonidos emitidos por las mismas tras ser separadas de la madre en la prueba de vocalización ultrasónica. El mismo estudio, demostró un comportamiento de juego menor en el periodo adolescente de ratas expuestas al THC durante el embarazo y la lactancia que en los controles. El tiempo total de actividad social, teniendo en cuenta los comportamientos sociales relacionados y no relacionados con el juego, disminuyó en ratas adolescentes<sup>41</sup>. Asimismo, se ha demostrado que la exposición perinatal al THC provoca cambios en la reactividad emocional de la descendencia, observándose una alteración de la misma durante la lactancia y la adolescencia de larga duración, ya que en la edad adulta se han detectado alteraciones en el comportamiento al someterse a la prueba de laberinto elevado en cruz<sup>38</sup>.

A pesar de las controversias existentes entre los distintos estudios preclínicos, los hallazgos que muestran dependen de una serie de factores como son, la vía de administración, la dosis, el tipo de compuesto, el momento de exposición y el sexo.



**Figura 2.** Alteraciones en roedores tras la exposición a THC o agonistas cannabinoides sintéticos en la gestación y lactancia (Fuente: elaboración propia)<sup>9,38,39</sup>.

## 5. DISCUSIÓN

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica ha sido determinar cuáles son los efectos negativos sobre la descendencia tanto a corto plazo como a largo plazo tras el consumo materno de cannabis durante el embarazo y la lactancia, desde una perspectiva traslacional.

Tanto a nivel Nacional como Internacional la información acerca de la prevalencia del consumo de cannabis durante el embarazo y la lactancia es limitada, pero se ha demostrado que dicho consumo es cada vez más frecuente, debido a que la legalización de su uso medicinal en algunos países tiene como consecuencia que las mujeres embarazadas consideren el consumo como algo seguro y lo utilicen principalmente para tratar las náuseas y vómitos matutinos<sup>10</sup>.

La potencia del cannabis y de los productos de cannabis está aumentando y lo seguirá haciendo en el futuro debido a que las concentraciones de THC han ido en aumento en las últimas décadas. Teniendo en cuenta este factor, se tendrían que realizar más estudios para determinar los efectos negativos del consumo materno durante el embarazo ya que actualmente podrían ser incluso más perjudiciales. Asimismo, cabe destacar

que se necesita mayor conocimiento acerca de la farmacocinética del THC y de sus metabolitos, así como de sus mecanismos de transferencia materno-fetal tanto en estudios preclínicos como en estudios clínicos<sup>10,16</sup>.

La mayoría de estudios evalúan los efectos del THC y de los agonistas sintéticos del receptor cannabinoide, sin embargo, la evidencia existente acerca de los efectos del CBD o de otros cannabinoides es muy limitada. Por tanto, se requieren más estudios que evalúen la exposición prenatal al cannabis teniendo en cuenta todos los componentes populares del mismo, así como más estudios que evalúen los efectos a largo plazo<sup>15</sup>.

Una de las limitaciones que presentan los estudios clínicos incluidos en esta revisión bibliográfica es que en la mayoría de los estudios las mujeres embarazadas además de consumir cannabis también consumen tabaco, alcohol u otras drogas de abuso<sup>13</sup>. Por tanto, las investigaciones futuras deben de emplear criterios de inclusión más estrictos, así como evaluar el uso exclusivo de cannabis durante el embarazo para poder disponer de una mayor evidencia acerca de los efectos negativos del mismo<sup>42</sup>.

Para poder determinar el consumo de cannabis por parte de la madre durante el embarazo o la lactancia, se suelen emplear autoinformes o muestras biológicas maternas y neonatales, como es el caso de muestras de orina, de meconio y del cordón umbilical. Las muestras de orina son las más utilizadas, pero una de las principales limitaciones que presenta la medición de THC en estas muestras es que el THC se puede detectar incluso varios meses después del último consumo, dificultando de esta manera la identificación de un periodo de abstinencia<sup>5</sup>. Del mismo modo, los estudios que se basan en autoinformes han determinado que los cuestionarios maternos no son una herramienta efectiva debido a que se subestima el consumo de cannabis como consecuencia del miedo que tienen las madres a perder la custodia de los hijos o a las consecuencias legales, así como un sentimiento de culpa por la repercusión que vaya a tener su consumo en la salud de sus hijos<sup>34</sup>.

Los estudios preclínicos brindan una gran oportunidad para poder identificar los efectos negativos de la exposición materna al cannabis y así poder profundizar en los mecanismos moleculares implicados, pero esto resulta



complicado ya que existen hallazgos controvertidos tanto en modelos animales, debido a las diferencias en la vía de administración, dosis, tipo de compuesto y momento de exposición, como en los estudios en humanos, debido a los factores de confusión, características demográficas, variables genéticas y ambientales, patrones de uso y evaluaciones de la exposición. A pesar de ello, lo importante y fundamental es la detección temprana del consumo<sup>38,7,12,31</sup>.

## **6. CONCLUSIONES**

Los profesionales sanitarios, como ginecólogos, obstetras, pediatras, médicos de atención primaria, psicólogos, psiquiatras y farmacéuticos tienen un papel fundamental tanto en la detección temprana del consumo de cannabis y en el diagnóstico y tratamiento del abuso y dependencia del mismo como en las iniciativas de asesoramiento, sensibilización y prevención psicoeducativas<sup>15,34</sup>. Para ello estos profesionales deben tener conocimientos actualizados sobre los riesgos que tiene el consumo para la salud materna, fetal y neonatal con el fin de poder asesorar correctamente a las mujeres embarazadas, ya que la cantidad y calidad de información percibida por estas mujeres influye en la interpretación de las mismas acerca de los riesgos asociados con el consumo, lo que les permitirá tomar decisiones más tarde<sup>27,34</sup>.

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos recomienda no consumir cannabis en la etapa previa a la concepción, durante el embarazo y la lactancia<sup>8</sup>. Lo ideal para poder prevenir el consumo de cannabis durante el embarazo es que el asesoramiento comience antes de la concepción y para ello todas las mujeres en edad reproductiva que acudan a una consulta médica y presenten trastorno por uso de marihuana deben recibir información acerca de los riesgos que conlleva el consumo, de esta manera podemos reducir o eliminar el mismo en un futuro<sup>15,43</sup>. Las mujeres que consumen cannabis durante el embarazo no suelen buscar atención médica por miedo a las consecuencias sociales y legales, por vergüenza, estigmas sociales, sentimiento de culpa, falta de confianza en el sistema de salud o falta de acceso a la atención. Se ha visto que estas mujeres suelen consultar internet,

hablar por foros de forma anónima o pedir consejos a familiares y amigos. Por tanto, los profesionales sanitarios también deben mostrar empatía y apoyo a las mujeres con el fin de poder reducir o eliminar esas barreras<sup>21,27</sup>.

El asesoramiento que pueden dar los proveedores de atención médica a las mujeres puede variar dependiendo del estado de legalización, lo cual, puede afectar a la decisión de interrumpir el consumo por parte de la mujer. En aquellos estados en los que está legalizado el uso medicinal de cannabis existe una mayor presión por parte de los proveedores para que las mujeres dejen de consumir; mientras que en aquellos estados donde está legalizado el uso recreativo dicha presión es menor<sup>43</sup>.

Debido a que el consumo materno de cannabis durante el embarazo va en aumento, las mujeres embarazadas deben someterse a pruebas de detección de consumo de marihuana. Las herramientas de detección se pueden usar varias veces a lo largo del embarazo a medida que avanza la relación médico-paciente y en caso de identificar algún caso, lo ideal es que sean remitidas a servicios psicológicos, psiquiátricos y de desintoxicación<sup>5,15</sup>.

Otra estrategia que permite brindar educación acerca de la prevención del consumo durante el embarazo son los anuncios de servicio público y las etiquetas de advertencia en productos de cannabis vendidos legalmente<sup>43</sup>.

Aunque el asesoramiento por parte de los profesionales sanitarios sobre los efectos negativos que tiene el consumo de cannabis durante el embarazo puede llevar a muchas mujeres a tomar la decisión de desistimiento, es decir, de abstenerse por completo durante el embarazo, otras pueden optar por el autotratamiento o la sustitución. En el caso de tomar la decisión de desistimiento los profesionales sanitarios deben de informar acerca de la posible aparición de abstinencia, así como de los síntomas que previamente paliaba con el consumo. En el caso de autotratamiento, las mujeres embarazadas siguen consumiendo durante este periodo para paliar síntomas del embarazo como es el caso de las náuseas y vómitos, por tanto, se les debe informar acerca de los riesgos que conlleva el consumo tanto para ella como para el feto. Por último, en el caso de optar por la sustitución, las mujeres consideran que tiene menos riesgo para el feto, si el cannabis u otra sustancia.

En este caso se les debe recomendar tratamientos médicos para paliar los síntomas relacionados con el embarazo. Ante cualquier decisión tomada por la mujer, los profesionales sanitarios deben ser capaces de reconocer el tipo de decisión y ofrecer apoyo sin juzgar con información actual y basada en la evidencia<sup>23</sup>.

Es fundamental que la investigación acerca del consumo materno de cannabis durante el periodo prenatal y sus efectos sobre la salud no se centre en penalizar o estigmatizar a las mujeres, sino que se utilice para empoderarlas y hacerles más fácil la decisión de consumir o no durante el embarazo<sup>26</sup>.



## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. AEP. Cannabis durante el embarazo y lactancia: una crisis silenciosa para el cerebro en desarrollo. Toma de posesión. Com Salud Medioambient. 2019.
2. Smith A, Kaufman F, Sandy MS, Cardenas A. Cannabis Exposure During Critical Windows of Development: Epigenetic and Molecular Pathways Implicated in Neuropsychiatric Disease. *Curr Environ Heal Reports*. 2020;7(3):325–42.
3. Dharmapuri S, Miller K, Klein JD. Marijuana and the Pediatric Population. *Pediatrics*. 2020;146(2):279–89.
4. Polcaro J, Vettraino IM. Cannabis in Pregnancy and Lactation - A Review. *Mo Med* [Internet]. 2020;117(5):400–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33311738><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC7723128>
5. Navarrete F, García-Gutiérrez MS, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Femenía T, Manzanares J. Cannabis Use in Pregnant and Breastfeeding Women: Behavioral and Neurobiological Consequences. *Front Psychiatry*. 2020;11:1–15.
6. Pascale A, Laborde A. Efectos del consumo de cannabis durante el embarazo y la lactancia REVISIÓN. *Arch Pediatr Urug*. 2019;90(3):161–8.
7. Tirado-Muñoz J, Lopez-Rodriguez AB, Fonseca F, Farré M, Torrens M, Viveros MP. Effects of cannabis exposure in the prenatal and adolescent periods: Preclinical and clinical studies in both sexes. *Front Neuroendocrinol* [Internet]. 2020;57. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2020.100841>
8. Weisbeck SJ, Bright KS, Ginn CS, Smith JM, Hayden KA, Ringham C. Perceptions about cannabis use during pregnancy: a rapid best-framework qualitative synthesis. *Can J Public Heal*. 2021;112(1):49–59.
9. Bara A, Ferland JMN, Rompala G, Szutorisz H, Hurd YL. Cannabis and synaptic reprogramming of the developing brain. *Nat Rev Neurosci*. 2021;22(7):423–38.

10. Martínez-Peña AA, Perono GA, Gritis SA, Sharma R, Selvakumar S, Walker OS, et al. The impact of early life exposure to cannabis: The role of the endocannabinoid system. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16).
11. Gabrhelík R, Mahic M, Lund IO, Bramness J, Selmer R, Skovlund E, et al. Cannabis Use during Pregnancy and Risk of Adverse Birth Outcomes: A Longitudinal Cohort Study. *Eur Addict Res.* 2021;27(2):131–41.
12. Scheyer AF, Melis M, Trezza V, Manzoni OJJ. Consequences of Perinatal Cannabis Exposure. *Trends Neurosci.* 2019;42(12):871–84.
13. Fonseca BM, Rebelo I. Cannabis and Cannabinoids in Reproduction and Fertility: Where We Stand. *Reprod Sci.* 2021.
14. Corsi DJ, Murphy MSQ, Cook J. The Effects of Cannabis on Female Reproductive Health across the Life Course. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2021;6(4):275–87.
15. Shukla S, Doshi H. Marijuana And Maternal, Perinatal, and Neonatal Outcomes [Internet]. *StatPearls [Internet]*, editor. Bethesda (MD); 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570616/>
16. Grant KS, Petroff R, Isoherranen N, Stella N, Burbacher TM. Cannabis use during pregnancy: Pharmacokinetics and effects on child development. *Pharmacol Ther.* 2018;182(206):133–51.
17. Ryan SA, Ammerman SD, O'Connor ME, Patrick SW, Plumb J, Quigley J, et al. Marijuana use during pregnancy and breastfeeding: Implications for neonatal and childhood outcomes. *Pediatrics.* 2018;142(3).
18. Defects B. Marijuana Use During Pregnancy and Lactation. 2017;130(3):150–2.
19. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Kunin-Batson A, Nordin JD, Olsen A, Romitti PA. Birth and early developmental screening outcomes associated with cannabis exposure during pregnancy. *J Perinatol.* 2020;40(3):473–80.
20. Richardson KA, Hester AK, McLemore GL. Prenatal cannabis exposure - The “first hit” to the endocannabinoid system. *Neurotoxicol Teratol [Internet]*. 2016;58:5–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ntt.2016.08.003>

21. Prince MK, Ayers D. Substance Use In Pregnancy [Internet]. Bethesda (MD): StatPearls [Internet]; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542330/>
22. Badowski S, Smith G. Cannabis use during pregnancy and postpartum. *Can Fam Physician*. 2020;66(2):98–103.
23. Greyson D, Roosevelt L, Boyd CJ. Desistance, Self-treatment, or Substitution: Decisions about Cannabis Use During Pregnancy. *J Midwifery Women's Heal*. 2021;66(1):96–100.
24. Kasman AM, Thoma ME, McLain AC, Eisenberg ML. Association between use of marijuana and time to pregnancy in men and women: findings from the National Survey of Family Growth. *Fertil Steril* [Internet]. 2018;109(5):866–71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.015>
25. Mark K, Desai A, Terplan M. Marijuana use and pregnancy: prevalence, associated characteristics, and birth outcomes. *Arch Womens Ment Health*. 2016;19(1):105–11.
26. Goler N, Conway A, Young-wolff KC. Data Are Needed on the Potential Adverse Effects of Marijuana Use in Pregnancy. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):492–3.
27. Bombay K, Murphy MSQ, Denize KM, Sharif A, Sikora L, Murray R, et al. Canadian educational resources about cannabis use and fertility, pregnancy and breast feeding: A scoping review protocol. *BMJ Open*. 2021;11(2):1–5.
28. Auger N, Paradis G, Low N, Ayoub A, He S, Potter BJ. Cannabis use disorder and the future risk of cardiovascular disease in parous women: a longitudinal cohort study. *BMC Med*. 2020;18(1):1–9.
29. Stuart-Reece A, Kenneth-Hulse G. Cannabis and Pregnancy Don't Mix. *Mo Med*. 2020;117(6):530–1.
30. Sam-Wang G. Pediatric Concerns Due to Expanded Cannabis Use: Unintended Consequences of Legalization. *J Med Toxicol*. 2017;13(1):99–105.
31. El Marroun H, Brown QL, Lund IO, Coleman-Cowger VH, Loree AM,

- Chawla D, et al. An epidemiological, developmental and clinical overview of cannabis use during pregnancy. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2018;116:1–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2018.08.036>
32. Barthelemy OJ, Richardson MA, Cabral HJ, Frank DA. Prenatal, perinatal, and adolescent exposure to marijuana: Relationships with aggressive behavior. *Neurotoxicol Teratol* [Internet]. 2016;58:60–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ntt.2016.06.009>
  33. Benevenuto SG, Domenico MD, Martins MAG, Costa NS, de Souza ARL, Costa JL, et al. Recreational use of marijuana during pregnancy and negative gestational and fetal outcomes: An experimental study in mice. *Toxicology* [Internet]. 2017;376:94–101. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2016.05.020>
  34. Roncero C, Valriberas-Herrero I, Mezzatesta-Gava M, Villegas JL, Aguilar L, Grau-López L. Cannabis use during pregnancy and its relationship with fetal developmental outcomes and psychiatric disorders. A systematic review. *Reprod Health*. 2020;17(1):1–9.
  35. Little B, Sud N, Nobile Z, Bhattacharya D. Teratogenic effects of maternal drug abuse on developing brain and underlying neurotransmitter mechanisms. *Neurotoxicology* [Internet]. 2021;86:172–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2021.08.007>
  36. Smith AM, Mioduszewski O, Hatchard T, Byron-Alhassan A, Fall C, Fried PA. Prenatal marijuana exposure impacts executive functioning into young adulthood: An fMRI study. *Neurotoxicol Teratol* [Internet]. 2016;58:53–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ntt.2016.05.010>
  37. Cook JL. Effects of prenatal alcohol and cannabis exposure on neurodevelopmental and cognitive disabilities [Internet]. 1st ed. Vol. 173, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2020. 391–400 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-64150-2.00028-9>
  38. Campolongo P, Trezza V, Ratano P, Palmery M, Cuomo V. Developmental consequences of perinatal cannabis exposure: Behavioral and neuroendocrine effects in adult rodents. *Psychopharmacology (Berl)*.

- 2011;214(1):5–15.
39. Pinky PD, Bloemer J, Smith WD, Moore T, Hong H, Suppiramaniam V, et al. Prenatal cannabinoid exposure and altered neurotransmission. *Neuropharmacology* [Internet]. 2019;149:181–94. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.02.018>
  40. Viveros MP, Marco EM. Age-Dependent Effects of Cannabinoids on Neurophysiological, Emotional, and Motivational States. In: Campolongo P, Fattore L, editor. *Cannabinoid Modulation of Emotion, Memory, and Motivation*. New York: Springer; 2015. p. 245–81.
  41. Trezza V, Campolongo P, Cassano T, Macheda T, Dipasquale P, Carratù MR, et al. Effects of perinatal exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol on the emotional reactivity of the offspring: A longitudinal behavioral study in Wistar rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008;198(4):529–37.
  42. Gunn JKL, 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(4):1–8.
  43. Loralyn-Taylor D, Bell JF, Adams SL, Drake C. Factors Associated With Cannabis Use During the Reproductive Cycle: A Retrospective Cross-Sectional Study of Women in States With Recreational and Medical Cannabis Legalization. *Matern Child Health J* [Internet]. 2021;25:1491–500. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10995-021-03197-1>