

Exposición Prenatal a Drogas de Abuso. Efectos Diferidos e Imprinting (Desprogramación Celular)

Prenatal Exposure to Drugs of Abuse. Delayed Effects and Imprinting (Cell Deprogramming)

Dr. Andrei N. Tchernitchin^{1,2}

Dr. Rodrigo Bustamante^{1,3}

Leonardo Gaete González^{1,4}

Resumen

El uso de drogas de abuso es un grave problema de salud y problema social en todo el mundo. Se conocen muy bien los efectos en salud de la exposición aguda o crónica a drogas de abuso. También que causan efectos directos en la placenta o en órganos en desarrollo de los embriones, causando malformaciones congénitas. Existe sin embargo muy poca información sobre efectos diferidos de la exposición a estos agentes durante las últimas etapas del desarrollo fetal o las primeras etapas de desarrollo postnatal. Estos agentes causan alteraciones irreversibles en la diferenciación y programación celular, que pueden ser consideradas como malformaciones bioquímicas y funcionales, responsables de alteraciones funcionales orgánicas o neuroconductuales que favorecen el desarrollo de enfermedades más tarde en la vida. En el presente trabajo se describen los efectos persistentes de la exposición a drogas de abuso ilícitas (opiáceos, cocaína, ketamina, tolueno, cannabinoides y anfetamina y sus derivados) y a drogas de abuso legalmente permitidas (alcohol etílico - nicotina y consumo de tabaco no se describen por formar parte de publicación previa en Cuadernos). Exposición a estos agentes favorece el desarrollo de una serie de enfermedades y alteraciones de la conducta más tarde en la vida. Además, se presenta evidencia que la exposición prenatal a varios químicos (plomo, el plaguicida malatión, bisfenol) y a varias drogas de abuso (opioides, etanol, cannabinoides) determinan cambios persistentes que favorecen el desarrollo de adicciones a drogas de abuso más tarde en la vida. Se concluye que, además de los problemas sociales y de salud derivadas del uso por adultos de drogas de abuso, la exposición fetal causa cambios que determina el desarrollo de varias enfermedades más tarde en la vida, incluyendo adicción a drogas de abuso. En consecuencia, la legislación gubernamental que restrinja el acceso y uso de estas drogas, incluyendo las "más suaves" como los cannabinoides, es fundamental para proteger la salud de las futuras generaciones. Adicionalmente, se presenta evidencia que la exposición prenatal a contaminantes ambientales es una condición que aumenta de por vida la sensibilidad para desarrollar adicciones a drogas de abuso, lo cual indica la importancia de implementar medidas para controlar la contaminación ambiental como una herramienta en la lucha contra el uso de drogas de abuso.

Palabras clave: Exposición prenatal, exposición fetal, efectos diferidos, drogas de abuso, adicciones, contaminantes ambientales, opiáceos, cocaína, ketamina, tolueno, cannabinoides, anfetamina, etanol, plomo, malatión, bisfenol

Abstract

The use of drugs of abuse is a serious health and social problem through all the world. The effects of acute and chronic exposure of drugs of abuse on health are well known. They also cause direct effects on placenta o the developing embryo organs, causing congenital malformations. There is however very scarce information on the delayed effects of exposure to these agents during the last stages of fetal development or the early stages of postnatal development. These agents cause irreversible alterations in cell

Recibido el 08 de octubre de 2009. Aceptado el 19 de noviembre de 2009.

1 Laboratorio de Endocrinología Experimental y Patología Ambiental, Programas de Fisiopatología, Anatomía y Biología del Desarrollo, y Farmacología Clínica, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

2 Postdoctoral Population Council Fellow 1970-1972, Profesor Titular Universidad de Chile. Correspondencia a: atcherni@gmail.com

3 Instructor Facultad de Medicina Universidad de Chile

4 Biólogo, Magíster en Bioquímica, Profesor Asistente Facultad de Medicina Universidad de Chile

differentiation and programming, that could be considered as biochemical and functional malformations, responsible of functional organic or neurobehavioral alterations that favors the development of diseases later in life. The present report describes persistent effects of prenatal exposure to illicit drugs of abuse (opiates, cocaine, ketamine, toluene, cannabinoids, and amphetamine derivatives) and to legal drugs of abuse (ethyl alcohol; nicotine and tobacco smoking are not reviewed since they were analyzed in a previous publication in Cuadernos). Exposure to these agents favors the development of a myriad of diseases and behavioral alterations later in life. In addition, evidence is presented that prenatal exposure to various chemicals (lead, the pesticide malathion, bisphenol) and several drugs of abuse (opioids, ethanol, cannabinoids) determine persistent changes that favor the development of addictions to drugs of abuse later in life. It is concluded that, besides the known health and social problems derived by adults use of drugs of abuse, fetal exposure causes changes that determine the development of various diseases later in life, including drug addiction. Therefore, the dictation of Governmental regulations to decrease access to and use of these drugs, including the “softest” drugs such as cannabinoids, is fundamental to protect future generations health. In addition, evidence is presented that environmental pollutant prenatal exposure is a condition increasing for life sensibility to become addicted to drugs of abuse, which stress the importance of measures controlling environmental pollution as a tool in the fight against use of drugs of abuse.

Key words: Prenatal exposure, fetal exposure, delayed effects, drugs of abuse, addictions, environmental pollutants, opiates, cocaine, ketamine, toluene, cannabinoids, amphetamine, ethanol, lead, malathion, bisphenol

INTRODUCCIÓN

El uso y la dependencia a diversas drogas de abuso ilícitas constituyen un grave problema de salud y un problema social en todo el mundo. La Oficina de Drogas y Crimen de las Naciones Unidas (ODCNU, o su sigla en inglés UNODC) informa que en el mundo existen 25 millones de consumidores-problema de drogas de abuso (categoría de consumidor-problema referida tanto a los adictos como a los no-adictos) de los cuales 10,6 son consumidores-problema de opiáceos y 11,1 millones, de heroína (1). También constituye un grave problema de salud el consumo de drogas de abuso legalmente autorizadas, tales como el alcohol en exceso y el tabaco.

Son bien conocidos los efectos de la exposición aguda, y de la exposición crónica, a las drogas de abuso durante la vida adolescente o adulta. Cada una de ellas causa diversos efectos adversos en órganos y tejidos, a los cuales afecta alterando en forma reversible o bien irreversible su morfología macroscópica o microscópica, sus características bioquímicas y sus funciones, lo cual puede determinar el desarrollo de diversas patologías además de manifestar su efecto en periodos posteriores al consumo de drogas (efectos diferidos, como por ejemplo el desarrollo de cáncer).

Menos conocidos son los efectos de las drogas de abuso en la mujer embarazada. Además de su efecto en la mujer misma, éstas también afectan la placenta (2), órgano que relaciona a la madre con el feto, lo cual con mucha frecuencia es causa de alteraciones en el crecimiento

y desarrollo fetal y de numerosas enfermedades que se manifiestan con posterioridad. Estos compuestos también pueden afectar en forma directa al embrión durante el período de formación de los órganos, causando malformaciones fetales; o más tarde, durante el desarrollo fetal tardío, afectando funciones de los órganos fetales, lo que en algunos casos puede causar la muerte fetal. No obstante, muy poco se conoce de los efectos diferidos a la exposición fetal tardía o postnatal temprana a drogas de abuso, los que se producen por el mecanismo del imprinting o desprogramación celular (*vide infra*).

Es bien conocido que la exposición prenatal, perinatal o infantil temprana a niveles anormales de hormonas o compuestos con acción hormonal (3-6), a diversos compuestos de uso farmacéutico (7, 8), a contaminantes ambientales (9, 10), o a niveles inusualmente altos de algunos componentes naturales de los alimentos (7, 10), modifica en forma irreversible el programa de estas células para la expresión o calidad de receptores hormonales que regulan sus funciones. Para que este efecto se produzca, la exposición a estos agentes debe ocurrir durante períodos críticos de la diferenciación de los diversos tipos celulares, y el mecanismo involucrado se ha denominado imprinting (4, 6) o desprogramación celular. Este proceso involucra alteraciones en los niveles o calidad de los receptores hormonales mencionados, lo que a su vez favorece el desarrollo de diversas patologías más tarde en la vida (7-10).

Existen autores que consideran al proceso de imprinting o desprogramación celular como una interacción

epigenética, es decir a una modificación del genoma bajo el efecto de factores ambientales internos o externos. No obstante, en este proceso no se afecta el genoma al menos de la línea germinal, conclusión a la cual se puede llegar porque si desaparece el efecto del inductor del imprinting durante el período perinatal de la siguiente generación, en ésta no se van a manifestar más tarde en la vida los efectos o secuelas que en sus padres ha ocasionado el imprinting (3-10). En efecto, las diversas células del organismo, en la medida de su diferenciación se van programando en forma relativamente irreversible para llegar a ser los tipos celulares que están destinados ser, y con esa diferenciación están perdiendo sus potencialidades para diferenciarse a otros tipos celulares. En las últimas etapas de la diferenciación o programación celular, las células ya diferenciadas en otros aspectos se programan para tener la cantidad y calidad de los receptores de hormonas (o neurotransmisores) que va a regular sus funciones y van a permitir su adaptación homeostática a las situaciones más extremas, durante toda la vida. Cuando las células de un determinado tipo están bajo el efecto de sustancias propias o extrañas a concentraciones no habituales en ese período sensible de su o sus últimas programaciones, llamados "períodos ventana", la célula queda programada para tener una cantidad o calidad diferente de los receptores hormonales que se estaban programando para toda la vida, lo que se traduce en alteraciones funcionales, falta de respuesta homeostática a situaciones extremas, lo cual genera el desarrollo de enfermedades más tarde en la vida. Por este motivo, los autores prefieren denominar al imprinting en idioma español "desprogramación celular" o "alteraciones de la diferenciación o programación celular".

El presente trabajo tiene por intención revisar la información existente que demuestra que las drogas de abuso, que ingresan al organismo fetal vía transplacentaria, o al organismo neonatal a través de la leche materna, también activan el mecanismo del imprinting en diversos órganos y tejidos fetales o neonatales, y que son responsables del desarrollo de diversas patologías en forma diferida en personas expuestas a estas drogas durante la vida fetal o postnatal temprana. Además, tiene por intención revisar la información existente sobre agentes externos que predisponen a conductas adictivas, lo que puede permitir diversificar los mecanismos de prevención del abuso de estas drogas.

EFFECTOS BIOLÓGICOS

A. Efecto de exposición a drogas de abuso ilícitas (ilegales)

Existen antecedentes que demuestran que la exposición prenatal o perinatal a opiáceos (morfina, acetil metadol, heroína y otros compuestos), cocaína, ketamina, tolueno, cannabinoides y derivados de la anfetamina durante el período fetal tardío, perinatal o postnatal temprano causan efectos diferidos adversos que persisten de por vida.

1. Opiáceos

La exposición prenatal a morfina, principio activo de *Papaver somniferum*, determina efectos diferidos que persisten de por vida. En la rata, afecta el metabolismo de noradrenalina y dopamina en varias regiones del sistema nervioso central (11, 12). También en ratas, la exposición prenatal a acetil metadol (agonista opiáceo de acción prolongada) afecta durante la edad adulta la capacidad de aprendizaje (prueba de rendimiento en laberinto) y causa cambios bioquímicos en el sistema nervioso central (disminución importante de la proteína precursora del factor neurotrófico derivado del cerebro, BDNF) (13). La exposición fetal a heroína (diacetilmorfina), causa una alteración persistente de la función colinérgica sináptica (incluyendo transportadores colinérgicos) y afecta numerosas conductas relacionadas (entre ellas, disminuye la capacidad de aprendizaje para la prueba de rendimiento en laberinto) (14, 15). Las terminaciones colinérgicas presinápticas se vuelven hiperactivas en animales expuestos prenatalmente a heroína, con un aumento de liberación de acetilcolina y de sitios transportadores de acetilcolina, pero esta hiperactividad que debiera normalmente evocar una desensibilización postsináptica, en animales expuestos se acompaña de hiperactividad postsináptica, lo que sugiere una incapacidad de las neuronas presinápticas para evocar señales celulares postsinápticas (15).

En el ser humano, deja secuelas irreversibles en la esfera de la atención (16). Se ha demostrado también que la exposición prenatal a opiáceos afecta la transmisión neuronal; en mediciones de la respuesta cerebral a estímulo auditivo se han detectado incrementos en los tiempos de latencia en niños expuestos prenatalmente (17).

2. Cocaína

En animales de experimentación, la exposición prenatal a esta sustancia de abuso obtenida de la especie vegetal *Erythroxylon coca* determina una reducción persistente de la liberación de dopamina de la región mesocortical (18), inhibe la transducción de señales del sistema receptor de dopamina D1 (produciendo el un desacoplamiento de estos receptores y las proteínas asociadas Gs, que se manifiesta entre el día gestacional 22 hasta el día postnatal 100), pero no afecta el del sistema receptor de dopamina D2 (19). Lo anterior causa los cambios morfológicos asociados a exposición prenatal a cocaína en el conejo (19) y se traduce en una disfunción conductual persistente inducida por exposición prenatal a cocaína (20), y una disminución selectiva de la sensibilidad a cocaína para algunas de las respuestas a la droga durante la edad adulta pero no las demás (21). La exposición prenatal a cocaína también determina alteraciones persistentes de la liberación de norepinefrina desde las terminaciones nerviosas adrenérgicas cardiacas (22), y programa la contractibilidad vascular de ratas macho adultas, a través de cambios en la sensibilidad de los miofilamentos a Ca²⁺ regulada por la NO sintasa endotelial en arteriolas y metaarteriolas, lo cual significa un incremento del riesgo para desarrollar hipertensión arterial (23).

Para el ser humano, se ha reportado que la exposición maternal a cocaína durante el embarazo estaba asociada a un detrimento de la atención selectiva (24). Un estudio que se ha extendido hasta los 10,5 años de edad, ha demostrado que la exposición prenatal a cocaína afecta mayormente a los hijos de sexo masculino y no a las niñas; en los varones se ha detectado un aumento de riesgo en las conductas de preadolescentes, aumento de su agresividad y de la frecuencia de consumo de drogas de abuso, y una tendencia a ignorar medidas preventivas contra diversos peligros, lo cual se ha propuesto que se debe a una disminución del control inhibitorio de conductas de riesgo, de la regulación emocional, y de conductas antisociales, y a un aumento de la agresividad (25). Los autores de dicho estudio interpretan estas diferencias de género a que los fetos de sexo masculino serían más vulnerables a diversos insultos, incluyendo los teratógenos, por lo cual serían más susceptibles al impacto de la cocaína en el desarrollo del sistema nervioso central a través de vías relacionadas con la regulación emocional y con el control inhibitorio (25).

Considerando la diferencia de género para conductas de riesgo en preadolescentes no expuestos prenatalmente (los varones tienen más conductas de riesgo que las niñas) (25), es posible considerar que el gran aumento de conductas de riesgo causado en varones pero no en niñas por exposición prenatal a cocaína tenga relación con diferencias hormonales, por ejemplo, testosterona, y al efecto que la exposición perinatal a las mismas hormonas determine en la sexualidad y otras conductas que muestren diferencias de género (7).

3. Ketamina

Este fármaco es un medicamento anestésico utilizado en medicina veterinaria. En diversos países se ha usado especialmente por la juventud como droga de abuso ("K especial"). También ha sido utilizada por personas antisociales para anestesiarse a las víctimas con propósitos delictivos. La ketamina causa neurodegeneración apoptótica en el cerebro en desarrollo, mediante la inhibición competitiva del receptor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) o activación del receptor GABA-A (26), explicando la reducción en la masa cerebral y las alteraciones neuroconductuales que produce la exposición prenatal a dicho compuesto.

4. Tolueno

Se encuentra presente en varios pegamentos y desgrasantes, y es el solvente orgánico más frecuentemente usado como inhalante para drogarse. Causa efectos persistentes en los hijos de madres que han abusado de este compuesto durante su embarazo, y puede causar efectos similares en mujeres expuestas laboralmente durante su embarazo.

En ratas, la exposición a altas concentraciones de tolueno puede causar inhibición del crecimiento corporal, malformaciones fetales e inhibir el desarrollo neuroconductual (27), y a la vez, aumentar la mortalidad de las crías con anterioridad al destete (28). En el cerebro, se ha demostrado que la exposición prenatal a tolueno induce cambios persistentes en el estado oxidativo (aumenta intensidad del stress oxidativo cuando el tejido cerebral está sometido a varios agentes tóxicos) y en el estado funcional de las membranas (29). También afecta varias pruebas conductuales (30, 31), y daña funciones cognitivas; este último efecto al parecer es de mayor severidad en hembras (32). Estos hallazgos están

de acuerdo con una disminución de la mielinización en la región cerebral frontal, descrita en ratas prepúberes expuestas prenatalmente a tolueno (33).

Para el ser humano, se ha descrito una relación entre la exposición laboral a tolueno y el aumento de abortos espontáneos y malformaciones fetales (34). Estos autores describen como consecuencia del abuso de inhalación de solventes orgánicos durante el embarazo: bajo peso al nacer, y frecuencia de anomalías craneofaciales. En los pocos estudios de seguimiento publicados, se describe en estos niños retardo del crecimiento y desarrollo, y déficit residuales en las habilidades cognitivas, motoras, y de lenguaje (34).

Arai et al. (35) ha descrito dos casos de síndrome de deficiencia motora e intelectual, en niños nacidos de madres que han inhalado solventes orgánicos durante el embarazo. Ellos presentaron microcefalia, parálisis cerebral, retardo mental, crisis convulsivas, retardo importante del crecimiento, y anomalías craneofaciales menores. Uno de estos pacientes ha fallecido y la autopsia demostró atrofia cerebral marcada y destrucción bilateral de los lóbulos temporales y aumento de tamaño de los ventrículos cerebrales. Otros autores han descrito microcefalia, varias alteraciones morfológicas faciales, y retardo del desarrollo en niños nacidos de madres que han abusado del tolueno (36, 37).

5. Tetrahidrocannabinol

La exposición prenatal a delta 9-tetrahidrocannabinol, el agente activo de *Cannabis sativa*, causa en animales de experimentación cambios bioquímicos y funcionales en el sistema nervioso central, que persisten de por vida. Entre estos efectos, se han descrito alteraciones en la expresión de tirosin hidroxilasa cerebral (38), alteraciones en el eje hipófisis-adreno-cortical, (39), y diversos cambios neuroconductuales (39, 40), entre ellos, inhibición de la conducta de juego durante la adolescencia de las crías e incremento de reacciones angustiosas durante la edad adulta (41); además se ha descrito una alteración persistente del sistema endocannabinoide en áreas cerebrales relacionadas con la memoria de aprendizaje, actividad motora y conducta emocional (42). También se ha descrito que favorecería la adicción a heroína durante la edad adulta al disminuir temporalmente la expresión de RNA mensajero para preproencefalina en el núcleo accumbens durante el desarrollo precoz del SNC pero

elevarlo en forma persistente durante la edad adulta (43). La preproencefalina mesolímbica juega un papel importante en la conducta de búsqueda o dependencia de heroína en sistemas mesolímbicos relevantes para la sensación de motivación y recompensa causados por la droga y para la respuesta al stress.

En el ser humano, la exposición prenatal a cannabinoides causa alteraciones neuroconductuales persistentes hasta la edad juvenil y adulta. Entre estas, déficit atencional (24), inhibición de algunas áreas del desarrollo intelectual durante la edad escolar (44), impulsividad, déficit en el aprendizaje y la memoria (45), y un aumento de síntomas depresivos (46).

6. Anfetamina y sus derivados

En animales de laboratorio, la exposición in utero a psicoestimulantes causa alteraciones neuroconductuales en las crías. La exposición prenatal a anfetamina determinó en la descendencia alteraciones conductuales y cambios en su reactividad a un nuevo estímulo con anfetamina (47). La exposición prenatal a 3,4-metilen-dioxy-N-metanfetamina (MDMA) determinó, en crías durante la edad juvenil y adulta, un aumento en la densidad de fibras dopaminérgicas en la corteza prefrontal, striatum y nucleus accumbens, lo cual puede explicar las diversas alteraciones neuroconductuales causados por la exposición in utero (48). La exposición prenatal a MDMA determina un aumento de corticosterona y una disminución de la serotonina cerebral, esta disminución desaparece con el desarrollo y luego vuelve aparecer durante la edad adulta. La exposición neonatal a MDMA aumenta la sensibilidad del receptor de serotonina A1, lo cual parece explicar los déficit en el aprendizaje y en la memoria que se observan (49).

B. Efecto de exposición a drogas de abuso legales

1. Tabaquismo - nicotina

En el presente trabajo no se analizan nicotina ni el tabaquismo, por haber sido tratado in extenso en una publicación previa de Cuadernos Médico Sociales (Chile) (50).

2. Etanol

Se han sugerido diversas hipótesis que explican los efectos diferidos de la exposición prenatal a etanol. Se

ha propuesto que el etanol causa daño neurológico al interactuar con reguladores moleculares del desarrollo encefálico (molécula de adhesión celular L1, alcohol deshidrogenada y catalasa), interfiriendo con el desarrollo temprano de neuronas serotoninérgicas y alterando su función regulatoria sobre otras estructuras cerebrales, interfiriendo con factores tróficos que regulan la neurogénesis y la sobrevivencia celular, o induciendo exceso de muerte celular a través de la vía del stress oxidativo o de la activación de las proteasas caspasa-3 (51). Otros autores propusieron alteraciones en varias enzimas, entre ellas, la carboxipeptidasa H, que alteró la velocidad del procesamiento proteolítico de precursores de neuropéptidos (52).

Se ha visto además que la exposición de madres gestantes a etanol altera sus niveles hormonales, los que atraviesan la placenta y pueden afectar al feto. Por ejemplo, la exposición de animales de laboratorio durante su preñez a etanol causa un aumento de sus niveles de estradiol (53), hormonas tiroideas (54) y glucocorticoides (55), los que, a través del mecanismo del imprinting, determinan cambios en el feto que persisten de por vida y pueden ser el factor etiológico de diversas enfermedades que se desarrollen más tarde en la vida (7).

En la rata, la exposición prenatal a etanol causa diversas alteraciones morfológicas en el sistema nervioso central, y produce cambios permanentes en receptores benzodiazepínicos cerebrales (56), serotoninérgicos 5HD1 (57), y GABA(A) (58), cambios en niveles de encefalinas (59). En el ratón, aumenta la sensibilidad de los receptores de dopamina D1, pero no de los receptores D2 ni D3 (60). Existe literatura muy extensa sobre efectos diferidos de exposición prenatal a etanol en astrocitos y en dendritas neuronales, y una reducción del receptor de glutamato GluR5 en el girus dentado de animales adultos, lo que sugiere que el terminal presináptico es un lugar en donde la exposición prenatal a etanol causa una reducción de la expresión de sus receptores, de su función, determinando un déficit de la plasticidad sináptica en el hipocampo y déficit conductual (61)

En el ser humano, la exposición prenatal a etanol causa daño cognitivo (62), déficit atencional (63) y una disminución importante del coeficiente intelectual, esta última cuando la ingesta alcohólica de las madres durante el período gestacional es moderada o excesiva (64). El

cerebelo es particularmente vulnerable a exposición prenatal a alcohol y sus manifestaciones pueden ser similares a la dislexia, causando un déficit en la capacidad de aprendizaje (65).

La exposición prenatal a etanol causa en la especie humana una depresión inmune (66), que ha sido explicada por una reprogramación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, con un aumento de niveles de glucocorticoides de por vida, lo cual a su vez afectan el sistema inmune, modifican numerosas respuestas fisiológicas y conductuales, y favorecen el desarrollo de diversas patologías más tarde en la vida (67). Se producen cambios persistentes en las hormonas que regulan los procesos inmunológicos, principalmente los glucocorticoides, lo que parece favorecer el desarrollo de enfermedades de hipersensibilidad; así, por ejemplo, una mayor incidencia de enfermedad tópica cutánea fue demostrada en hijos de madres bebedoras durante su embarazo (68).

La exposición prenatal a etanol determina en animales de laboratorio efectos reproductivos. Se han descrito alteraciones en la regulación de la síntesis de testosterona, una disminución en el tamaño testicular durante la edad adulta, alteraciones morfológicas en conductos seminíferos e inhibición de la espermatogénesis, con la consiguiente depresión de la fertilidad masculina (69). Los niveles de estradiol que aumentan durante la preñez por la exposición a etanol, pueden generar alteraciones en las crías, y se ha demostrado que durante la edad adulta las hembras prenatalmente expuestas desarrollan una mayor cantidad de tumores mamarios post exposición a 7,12-dimetilbenz[a]antraceno, y que las células de los conductos glandulares mamarios contienen una mayor expresión de receptores estrogénicos alfa (53), lo cual nuevamente sugiere una mayor predisposición para desarrollar tumores mamarios.

También se ha demostrado que ratas expuestas a etanol durante su vida intrauterina o durante la lactancia, desarrollan resistencia a la insulina durante la edad adulta (70).

C. Efecto de exposición prenatal a compuestos químicos que favorecen conductas adictivas más tarde en la vida

Existen numerosos estudios que demuestran que la exposición prenatal o infantil temprana a diversos

agentes químicos, entre ellos varios contaminantes ambientales, facilitan la adicción a drogas de abuso más tarde en la vida. Este efecto también se ha demostrado para la exposición prenatal a varias drogas de abuso, lo cual puede ser una de las causas que explican la mayor incidencia de drogadicción en hijas de madres que han utilizado las mismas u otras drogas de abuso, lícitas y no lícitas.

En animales de experimentación se ha demostrado que la exposición prenatal a plomo aumenta la afinidad por receptores δ - (71) y μ - (72) opiáceos, pero no los receptores κ - opiáceos cerebrales (72). También se ha demostrado que el aumento de dopamina y de ácido L-indol-acético, que ocurre después de un estímulo con anfetamina, es mucho más intenso en ratas expuestas prenatalmente y neonatalmente a plomo que en controles no expuestas (73). El reporte de los efectos de la exposición prenatal a plomo sobre los receptores δ -opiáceos y sobre la respuesta a anfetamina, en animales de experimentación, y considerando la posibilidad que efectos similares ocurran en el ser humano, nos hizo proponer en 1992 la hipótesis que la exposición prenatal o neonatal a plomo pueda explicar el aumento de incidencia de adicción a drogas de abuso opiáceas y estimulantes en ambientes contaminados con plomo (7). Esta hipótesis fue apoyada por un estudio posterior de Kitchen y Kelly (74) en ratas adultas prenatalmente expuestas a plomo, a las cuales se les administró morfina en implantes subcutáneos y luego se les indujo el síndrome de privación con naloxona. Se demostró que el síndrome de privación presentó grandes diferencias entre las ratas expuestas a plomo y ratas controles, y que los niveles de corticosterona se elevaron significativamente más en las ratas expuestas a plomo. Los autores también consideran que estos resultados relacionan la exposición prenatal a plomo con la adicción a opiáceos (74).

El malatión es un plaguicida órganofosforado actualmente usado en Chile en actividades agrícolas, y en ocasiones fue usado para fumigar centros urbanos (Arica, Santiago, Maipú) con fines de controlar y exterminar las moscas de la fruta de importancia económica (Diptera: Tephritidae). En este contexto, Ivashin y cols (75) reportó que la exposición prenatal a malatión, en la rata, causa cambios persistentes en la actividad de colinesterasa, y facilita la adicción a etanol durante la edad adulta.

El bisfenol-A es un contaminante ambiental ampliamente difundido y conocido por sus toxicidad en animales de experimentación y propiedades carcinogénicas y disruptores endocrinas que interactúa con receptores de estrógeno. Suzuki y cols (76) demostraron que la exposición prenatal o neonatal a bisfenol-A en ratones potencia la sensación de gratificación inducida por metanfetamina, respuesta dependiente de receptor de dopamina D1, y potencia la sensibilización a los efectos de anfetamina, lo cual está relacionado con la dependencia psicológica a sicoestimulantes (76) a través de la potenciación del sistema dopaminérgico central que resulta en una sensibilización del efecto de recompensa a drogas de abuso (77). Posteriormente, Narita y cols. (78) describen que la exposición prenatal y neonatal a dosis bajas de bisfenol-A incrementa el efecto gratificante a morfina y potencia la neurotransmisión dependiente de receptor de dopamina, aumentando su potencia para activar la proteína G en la corteza límbica, la que desempeña un papel importante en el efecto gratificante a drogas de abuso.

La exposición prenatal o neonatal a drogas de abuso también causa cambios que facilitan la adicción a las mismas u otras drogas de abuso. En ratas prenatalmente expuestas a morfina o naloxona, y durante su edad adulta implantadas con pellets de morfina, el síndrome de privación inducido con naloxona fue más intenso que en ratas controles no expuestas prenatalmente (79). Este hallazgo puede relacionarse con la hipótesis de la dependencia a la droga causada por la unión de morfina al receptor de NMDA; en consecuencia la intensificación de la dependencia a morfina se debe a una potenciación persistente de la retroalimentación y/o hipersensibilidad asociada a la unión al receptor NMDA.

De manera similar, en ratas, la exposición prenatal o neonatal a etanol demostró que animales expuestos quedaron más sensibilizadas a etanol, cocaína y d-anfetamina durante la edad adulta, y que la sensibilización a dosis repetidas de cocaína era también incrementada por efecto de la exposición prenatal a etanol. La alteración de las respuestas han sido relacionadas a una disminución del transportador de dopamina en el striatum y a una disminución de unión al receptor NMDA en el hipocampo (80).

También se ha descrito que la exposición prenatal a 9-tetrahidrocannabinol (THC), que produce una disrupción

del funcionamiento del sistema endopioide durante la edad adulta (81), favorecería la adicción a heroína durante la edad adulta al disminuir temporalmente la expresión de RNA mensajero para preproencefalina en el núcleo accumbens durante el desarrollo precoz del SNC pero elevarlo en forma persistente durante la edad adulta (43). La preproencefalina mesolímbica juega un papel importante en la conducta de búsqueda o dependencia de heroína en sistemas mesolímbicos relevantes para la sensación de motivación y recompensa causados por la droga y para la respuesta al stress.

Para el ser humano, también se ha descrito un aumento de frecuencia de adicción a drogas de abuso en hijos de madres adictas que abusaron de dichas sustancias durante el embarazo. Aún cuando existe abundante evidencia de este efecto en animales de laboratorio, la sola información de incidencia de drogadicción en dichas madres y sus hijos no es suficiente para aseverar que dicho efecto es real porque pueden co-existir numerosas otras causas, familiares, sociales, culturales y ambientales que pueden explicar esta asociación.

CONCLUSIONES

Además de los problemas en salud causados en forma directa por el uso de drogas de abuso, su adicción, sus efectos en la vida familiar, en la vida educacional o laboral y sus efectos en salud, están los efectos diferidos e irreversibles que se produce por exposición fetal o neonatal, a través del consumo por sus madres durante su embarazo o lactancia. Estos efectos se producen por vías del imprinting, o desprogramación celular, y pueden significar el desarrollo de diversas enfermedades más tarde en la vida, además de cambios neuroconductuales y cognitivos que perjudiquen gravemente las perspectivas de desarrollo personal y futura calidad de vida de los individuos expuestos prenatalmente o neonatalmente. Entre estos efectos, está la mayor predisposición de las personas expuestas a desarrollar adicciones, a las mismas drogas a las cuales fueron expuestos prenatalmente o a otras diferentes, durante su adolescencia o adultez, lo cual puede tender a perpetuar el problema en la sociedad. Por eso, para cautelar la salud de las futuras generaciones, es de fundamental importancia establecer políticas inteligentes destinadas a disminuir el acceso y/o el uso de estas drogas, incluyendo aquellas que muchos consideran "suaves", pero que pueden ser el inicio de adicciones a

drogas más duras, o a adicciones de los hijos expuestos prenatalmente.

Es claro que existen factores socioculturales que contribuyen a aumentar la prevalencia de adicción a drogas de abuso en hijos de madres adictas, y que pueden también incidir en el desarrollo de otras enfermedades de la mente o alteraciones de la conducta. No obstante, las evidencias obtenidas en animales de laboratorio en los cuales se ha demostrado claramente la generación de cambios bioquímicos y funcionales irreversibles por exposición a drogas de abuso, y que son el sustento biológico de las alteraciones neuroconductuales detectadas en los mismos, sugieren la existencia de un proceso similar en el ser humano. Numerosos estudios epidemiológicos, que han descartado el efecto de diversos factores confundentes, confirman esta posibilidad. Entre los efectos diferidos más importantes de la exposición prenatal humana a drogas de abuso demostradas para el ser humano, además de favorecer el desarrollo de adicciones, están la muerte súbita (tabaquismo materno), infertilidad (etanol), disminución de la capacidad de atención (opiáceos, cocaína, cannabinoides, etanol, tabaquismo materno), agresividad (cocaína, tabaquismo materno), conductas de riesgo (cocaína), desarrollo de conductas antisociales (cocaína, tabaquismo materno), deficiencia intelectual (ketamina, tolueno, anfetamina, etanol, tabaquismo materno), deficiencia motora (tolueno), dislexia (etanol), otras alteraciones neuroconductuales (opiáceos, cannabinoides, etanol), malformaciones congénitas (tolueno), abortos (tolueno), deficiencia inmunológica (etanol, tabaquismo materno), síndrome de muerte súbita (tabaquismo materno) y obesidad infantil (tabaquismo materno) (para una revisión detallada, ver referencia 82). Lo anterior sugiere la importancia de tomar estos hallazgos con la debida consideración en la confección de políticas de salud pública y en aquellas de prevención de adicción a drogas de abuso.

La evidencia presentada, y cada día más numerosa, demuestra que la exposición prenatal o neonatal a varios contaminantes ambientales también produce alteraciones bioquímicas en el sistema nervioso central, a través de las cuales aumenta la propensión a desarrollar adicciones a drogas de abuso, tanto ilícitas como lícitas. En consecuencia, los autores del presente artículo recomiendan a las autoridades de los diversos países,

incluyendo Chile, tener una mayor preocupación para limitar la exposición a éstos agentes. Aún cuando se argumenta que la descontaminación presenta un gran costo económico, es importante precisar que, aunque sólo tomemos las consecuencias económicas y sociales de la adicción a drogas de abuso, y no consideremos los demás efectos adversos en salud de dichos contaminantes, su costo para el país es muchísimo mayor que el de las medidas de descontaminación que se puedan tomar, en beneficio de la salud y calidad de vida de las futuras generaciones.

Referencias

1. United Nations Office on Drugs and Crime (2007) *World Drug Report*
2. Thadani PV, Strauss JF, Dey SK et al., Nacional Institute of Drug Abuse Conference report on placental proteins, drug transport and fetal development. *Amer J Obstet Gynecol* 2004; 191:1858-1862
3. Csaba G, Nagy SU. (1976) Plasticity of hormone receptors and possibility of their deformation in neonatal age. *Experientia* 32: 651-652
4. Csaba G. (1980) Phylogeny and ontogeny of hormone receptors: the selection theory of receptor formation and hormonal imprinting. *Biol Rev* 55: 47-63
5. Dobozy O, Csaba G, Hetenyi G, Shahin M (1985) Investigation of gonadotropin thyrotropin overlapping and hormonal imprinting in the rat testis. *Acta Physiol Hung* 66: 169-175
6. Csaba G, Inczeffi -Gonda A, Dobozy O (1986) Hormonal imprinting by steroids: a single neonatal treatment with diethylstilbestrol or allylestrenol gives a rise to a lasting decrease in the number of rat uterine receptors. *Acta Physiol Hung* 67: 207-212
7. Tchernitchin AN, Tchernitchin N (1992) Imprinting of paths of heterodifferentiation by prenatal or neonatal exposure to hormones, pharmaceuticals, pollutants and other agents or conditions. *Med Sci Res* 20: 391-397
8. Tchernitchin AN, Tchernitchin NN, Mena MA, Unda C, Soto J (1999). Imprinting: Perinatal exposures cause the development of diseases during the adult age. *Acta Biol Hung* 50: 425-440
9. Tchernitchin AN (2005). Perinatal exposure to chemical agents: delayed effects by the mechanism of imprinting (cell programming). *ARBS Ann Rev Biomed Sci* 7: 68-126
10. Tchernitchin AN, Mena MA (2006) Efectos diferidos de contaminantes ambientales y otros agentes en salud reproductiva y sexualidad: un desafío pendiente de la toxicología de la reproducción para la salud de las futuras generaciones. *Cuad Med Soc (Chile)* 46: 176-194
11. Vathy I, Rimanoczy A, Eaton RC, Katay L (1994). Modulation of catecholamine turnover rate in brain regions of rats exposed prenatally to morphine. *Brain Res* 662: 209-215
12. Vathy I, Rimanoczy A, Eaton RC, Katay L (1995). Sex dimorphic alterations in postnatal brain catecholamines after gestational morphine. *Brain Res Bull* 36: 185-193
13. Schrott LM, Franklin LM, Serrano PA (2008). Prenatal opiate exposure impairs radial arm maze performance and reduces levels of BDNF precursor following training. *Brain Res* 1198: 132-140
14. Steingart RA, Silverman WF, Barron S, Slotkin TA, Awad Y, Yanai J (2000). Neural grafting reverses prenatal drug-induced alterations in hippocampal PKC and related behavioral deficits, *Dev Brain Res* 125: 9-19
15. Vatury O, Barg J, Slotkin TA, Yanai J (2004). Altered localization of choline transporter sites in the mouse hippocampus after prenatal heroin exposure. *Brain Res Bull* 63: 5-32
16. Hickey JE, Suerss PE, Newlin DB, Spurgeon L, Porges SW (1995). Vagal tone regulation during sustained attention in boys exposed to opiates in utero. *Addict Behav* 20: 43-59
17. Lester BM, Lagasse L, Seifer R, Tronick EZ, Bauer CR, Shankaran S, Bada HS, Wright LL, Smeriglio VL, Liu J, Finnegan LP, Maza PL (2003). The Maternal Lifestyle Study (MLS): effects of prenatal cocaine and/or opiate exposure on auditory brain response at one month. *J Pediatr* 142: 279-285
18. Wang HY, Yeung JM, Friedman E (1995). Prenatal cocaine exposure selectively reduces mesocortical dopamine release. *J. Pharmacol. Exp. Ther* 273: 1211-1215
19. Friedman ED, Wang HY (1998). Prenatal cocaine exposure alters signal transduction in the brain D1 dopamine receptor system. *Ann N Y Acad Sci.* 846: 238-247
20. Heyser CJ, McKinzie DL, Athalie F, Spear NE, Spear LP (1994). Effects of prenatal exposure to cocaine on heart rate and nonassociative learning and retention in infant rats. *Teratology* 49: 470-478
21. Heyser CJ, Rajachandran L, Spear NE, Spear LP (1994). Responsiveness to cocaine challenge in adult rats following prenatal exposure to cocaine. *Psychopharmacology Berl* 116: 45-55
22. Snyder DL, Gayheart P, Johnson MD, Gurdal H, Roberts J (1995). Prenatal cocaine exposure alters norepinephrine release from cardiac adrenergic nerve terminals. *Life Sci* 56: 1475-1484
23. Xiao D, Huang X, Xu Z, Yang S, Zhang L (2009). Prenatal cocaine exposure differentially causes vascular dysfunction in adult offspring. *Hypertension* 53: 937-943

24. Noland JS, Singer LT, Short EJ, Minnes S, Arendt RE, Kirchner HL, Bearer C (2005). Prenatal drug exposure and selective attention in preschoolers. *Neurotoxicol Teratol* 27: 429-438
25. Bennett D, Bendersky M, Lewis M (2007). Preadolescent health risk behavior as a function of prenatal cocaine exposure and gender. *J Dev Behav Pediatr* 28: 467-472
26. Olney JW, Wozniak DF, Jevtovic-Todorovic V, Farber NB, Bittigau P, Ikonomidou C (2002). Drug-induced apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Brain Pathol* 12: 488-498
27. Bowen SE, Batis JC, Mohammadi MH, Hannigan JH (2005). Abuse pattern of gestational toluene exposure and early postnatal development in rats. *Neurotoxicol Teratol* 27: 105-116
28. Thiel R, Chahoud I (1997). Postnatal development and behaviour of Wistar rats after prenatal toluene exposure. *Arch Toxicol* 71: 258-265
29. Edelfors S, Hass U, Hougaard KS (2002). Changes in markers of oxidative stress and membrane properties in synaptosomes from rats exposed prenatally to toluene. *Pharmacol Toxicol* 90: 26-31
30. da-Silva VA, Malheiros LR, Bueno FM (1990). Effects of toluene exposure during gestation on neurobehavioral development of rats and hamsters. *Braz J Med Biol Res* 23: 533-537
31. Jones HE, Balster RL (1997). Neurobehavioral consequences of intermittent prenatal exposure to high concentrations of toluene. *Neurotoxicol Teratol* 19: 305-313
32. Hougaard KS, Hass U, Lund SP, Simonsen L (1999). Effects of prenatal exposure to toluene on postnatal development and behavior in rats. *Neurotoxicol Teratol* 21: 241-250
33. Gospe SM Jr, Zhou SS (1998). Toluene abuse embryopathy: longitudinal neurodevelopmental effects of prenatal exposure to toluene in rats. *Reprod Toxicol* 12: 119-126
34. Jones HE, Balster RL (1998). Inhalant abuse in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 25: 153-167
35. Arai H, Yamada M, Miyake S, Yamashita S, Iwamoto H, Aida N, Hara M (1997). [Two cases of toluene embryopathy with severe motor and intellectual disabilities syndrome] (en japonés). *No To Hattatsu* 1997;29: 361-366
36. Hersh JH (1989). Toluene embryopathy: two new cases. *J Med Genet* 26: 333-337
37. Arnold GL, Kirby RS, Langendoerfer S, Wilkins-Haug L (1994). Toluene embryopathy: clinical delineation and developmental follow-up. *Pediatrics* 93: 216-220
38. Bonnín A, de Miguel R, Hernández ML, Ramos JA, Fernández-Ruiz JJ (1995). The prenatal exposure to delta 9-tetrahydrocannabinol affects the gene expression and the activity of tyrosine hydroxylase during early brain development. *Life Sci* 56: 2177-2184
39. Rubio P, Rodríguez de Fonseca F, Muñoz RM, Ariznavarreta C, Martín-Calderón JL, Navarro M (1995). Long-term behavioral effects of perinatal exposure to delta 9-tetrahydrocannabinol in rats: possible role of pituitary-adrenal axis. *Life Sci* 56: 2169-2176
40. Navarro M, Rubio P, Rodríguez de Fonseca F (1994). Sex-dimorphic psychomotor activation after perinatal exposure to (-)-delta 9-tetrahydrocannabinol. An ontogenic study in Wistar rats. *Psychopharmacology Berl* 116: 414-422
41. Trezza V, Campolongo P, Cassano T, Macheda T, Dipasquale P, Carratù MR, Gaetani S, Cuomo V (2008). Effects of perinatal exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol on the emotional reactivity of the offspring: a longitudinal behavioral study in Wistar rats. *Psychopharmacology (Berl)* 198: 529-37
42. Castelli MP, Paola Piras A, D'Agostino A, Pibiri F, Perra S, Gessa GL, Maccarrone M, Pistis M (2007). Dysregulation of the endogenous cannabinoid system in adult rats prenatally treated with the cannabinoid agonist WIN 55,212-2. *Eur J Pharmacol*. 573: 11-19
43. Spano MS, Ellgren M, Wang X, Hurd YL (2007). Prenatal cannabis exposure increases heroin seeking with allostatic changes in limbic enkephalin systems in adulthood. *Biol Psychiatry* 61: 554-563
44. Goldschmidt L, Richardson GA, Willford J, Day NL (2008). Prenatal marijuana exposure and intelligence test performance at age 6. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 47: 233-235
45. Karila L, Cazas O, Danel T, Reynaud M (2006). [Short- and long-term consequences of prenatal exposure to cannabis] (título en francés). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 35: 62-70
46. Gray KA, Day NL, Leech S, Richardson GA (2005). Prenatal marijuana exposure: effect on child depressive symptoms at ten years of age. *Neurotoxicol Teratol* 27: 439-448
47. Tan SE (2003). Prenatal amphetamine exposure alters behavioral reactivity to amphetamine in rats. *Neurotoxicol Teratol* 25: 579-585
48. Thompson VB, Heiman J, Chambers JB, Benoit SC, Buesing WR, Norman MK, Norman AB, Lipton JW (2009). Long-term behavioral consequences of prenatal MDMA exposure. *Physiol Behav* 96: 593-601
49. Skelton MR, Williams MT, Vorhees CV (2008). Developmental effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine: a review. *Behav Pharmacol* 2008; 19:91-111
50. Tchernitchin AN (2005). Efectos de la exposición prenatal a tabaco. *Cuad Med Soc (Chile)* 45: 191-198

51. Goodlett CR, Horn KH, Zhou FC (2005). Alcohol teratogenesis: mechanisms of damage and strategies for intervention. *Exp Biol Med (Maywood)* 230: 394-406
52. Mukhina ES, Saldaev DA, Vernigora AN, Gengin MT (2005). [The effect of ethanol consumption by dams on the offspring locomotion in the open field test and carboxypeptidase activities in the rat brain and adrenal medulla] (in Russian). *Ross Fiziol Zh Im I M Sechenova* 91: 239-245.
53. Hilakivi-Clarke L, Cabanes A, de Assis S, Wang M, Khan G, Shoemaker WJ, Stevens RG (2004). In utero alcohol exposure increases mammary tumorigenesis in rats. *Br J Cancer* 90: 2225-2231
54. Wilcoxon JS, Redei EE (2004). Prenatal programming of adult thyroid function by alcohol and thyroid hormones. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287: E318-E326
55. Zhang X, Sliwowska JH, Weinberg J (2005). Prenatal alcohol exposure and fetal programming: effects on neuroendocrine and immune function. *Exp Biol Med (Maywood)* 230: 376-388
56. Kruglikov RI, Zhulin VV (1990). [The characteristics of higher nervous activity and of the brain benzodiazepine system in rats subjected to ethanol exposure in the prenatal period] (in Russian). *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova* 40: 481-489
57. Tajuddin N, Druse MJ (1988). Chronic maternal ethanol consumption results in decreased serotonergic 5-HT₁ sites in cerebral cortical regions from offspring. *Alcohol* 5: 465-470
58. Iqbal U, Dringenberg HC, Brien JF, Reynolds JN (2004). Chronic prenatal ethanol exposure alters hippocampal GABA(A) receptors and impairs spatial learning in the guinea pig. *Behav Brain Res* 150: 117-125
59. McGivern RF, Clancy AN, Mousa S, Couri D, Noble EP (1984). Prenatal alcohol exposure alters enkephalin levels, without affecting ethanol preference. *Life Sci* 34: 585-589
60. Sobrián SK, Jones BL, James H, Kamara FN, Holson RR (2005). Prenatal ethanol preferentially enhances reactivity of the dopamine D₁ but not D₂ or D₃ receptors in offspring. *Neurotoxicol Teratol* 27: 73-93
61. Galindo R, Frausto S, Wolff C, Caldwell KK, Perrone-Bizzozero NI, Savage DD (2004). Prenatal ethanol exposure reduces mGluR5 receptor number and function in the dentate gyrus of adult offspring. *Alcohol Clin Exp Res* 28: 1587-1597
62. Korkman M, Kettunen S, Autti-Ramo I (2003). Neurocognitive impairment in early adolescence following prenatal alcohol exposure of varying duration. *Neuropsychol Dev Cogn C Child Neuropsychol* 9: 117-128
63. Lee KT, Mattson SN, Riley EP (2004). Classifying children with heavy prenatal alcohol exposure using measures of attention. *J Int Neuropsychol Soc* 10: 271-277
64. Jacobson SW, Jacobson JL, Sokol RJ, Chiodo LM, Corobana R (2004). Maternal age, alcohol abuse history, and quality of parenting as moderators of the effects of prenatal alcohol exposure on 7.5-year intellectual function. *Alcohol Clin Exp Res* 28: 1732-1745
65. Coffin JM, Baroody S, Schneider K, O'Neill J (2005). Impaired cerebellar learning in children with prenatal alcohol exposure: a comparative study of eyeblink conditioning in children with ADHD and dyslexia. *Cortex* 41: 389-398
66. Johnson S, Knight R, Marmier DJ, Steele RW (1981). Immune deficiency in fetal alcohol syndrome. *Pediatr Res* 15: 908-911
67. Zhang X, Sliwowska JH, Weinberg J (2005). Prenatal alcohol exposure and fetal programming: effects on neuroendocrine and immune function. *Exp Biol Med (Maywood)* 230: 376-388
68. Linneberg A, Petersen J, Gronbaek M, Benn CS (2004). Alcohol during pregnancy and atopic dermatitis in the offspring. *Clin Exp Allergy* 34: 1678-1683
69. Fakoya FA, Caxton-Martins EA (2004). Morphological alterations in the seminiferous tubules of adult Wistar rats: the effects of prenatal ethanol exposure. *Folia Morphol (Warsz)* 63:195-202
70. Chen L, Nyomba BL (2004). Whole body insulin resistance in rat offspring of mothers consuming alcohol during pregnancy or lactation: comparing prenatal and postnatal exposure. *J Appl Physiol* 96: 167-172
71. McDowell J, Kitchen I (1988). Perinatal lead exposure alters the development of δ but not μ -opioid receptors in rat brain. *Br J Pharmacol* 94: 933-937
72. Kitchen I (1993). Lead toxicity and alterations in opioid systems. *Neurotoxicology* 14: 115-124
73. Lasley SM, Greenland RD, Minnema DJ, Michaelson IA (1985). Altered central monoamine response to D-amphetamine in rats chronically exposed to inorganic lead. *Neurochem Res* 10: 933-944
74. Kitchen I, Kelly M (1993). Effect of perinatal lead treatment on morphine dependence in the adult rat. *Neurotoxicology* 14: 125-129
75. Ivashin VM, Chumakova OV, Bandazhevskii Iul, Oboznyi ND, Zakharchenko RG (1991). [Cholinesterase activity and the rate of the maturation of the sensorimotor reflexes in the progeny of white rats administered carbophos during pregnancy] (en ruso). *Farmakol Toksikol* 54(2): 80-81
76. Suzuki T, Mizuo K, Nakazawa H, Funae Y, Fushiki S, Fukushima S, Shirai T, Narita M (2003). Prenatal and neonatal exposure to bisphenol-A enhances the central dopamine D₁ receptor-mediated action in mice: enhancement of the methamphetamine-induced abuse state. *Neuroscience* 117: 639-644

77. Suzuki T, Mizuo K, Miyagawa K, Narita M (2005). [Exposure to bisphenol-A affects the rewarding system in mice] (en japonés). *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*. 25(3): 125-128
78. Narita M, Miyagawa K, Mizuo K, Yoshida T, Suzuki T (2006). Prenatal and neonatal exposure to low-dose of bisphenol-A enhance the morphine-induced hyperlocomotion and rewarding effect, *Neurosci Lett* 402: 249-252
79. Koyuncuoğlu H, Aricioğlu F (1993). Prenatal exposure to morphine or naloxone intensifies morphine dependence at maturity. *Pharmacol Biochem Behav* 44: 939-941
80. Barbier E, Houchi H, Warnault V, Pierrefiche O, Daoust M, Naassila M (2009). Effects of prenatal and postnatal maternal ethanol on offspring response to alcohol and psychostimulants in long evans rats. *Neuroscience* 161: 427-440
81. Vela G, Fuentes JA, Bonnín A, Fernández-Ruiz J, Ruiz-Gayo M (1995). Perinatal exposure to delta 9-tetrahydrocannabinol (delta 9-THC) leads to changes in opioid-related behavioral patterns in rats. *Brain Res* 680: 142-147
82. Consejo Nacional para el Control de Estupefacientes, CONACE. Disponible en <http://www.conacedrogas.cl>