

## EFFECTOS DE LA EXPOSICIÓN PERINATAL A CANNABIS

Pons N(I), Renard L(I), Raggio M(I).

I. Interno(a) de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

### Contacto:

Autor de correspondencia:

Nicolás Pons Casanueva, Costa de Marfil 250, Las Condes

Teléfono +56987334562,

Correo: pons.nicolas@gmail.com

### Resumen

La marihuana o cannabis constituye actualmente la droga ilícita más utilizada en la población general y en mujeres embarazadas. No existen datos nacionales, pero en Europa y EEUU se ha estimado que el 10% de las embarazadas consumen cannabis. Los efectos de la exposición prenatal a esta sustancia no están claramente definidos y múltiples estudios han tratado de esclarecerlos. En este artículo se intenta revisar los aspectos más importantes de la exposición prenatal. La cannabis actúa sobre el sistema endocannabinoides fetal alterando su neurodesarrollo. En la etapa neonatal se ha descrito alteraciones biométricas y neuroconductuales, mientras que en la infancia se ha observado alteración en el desarrollo del lenguaje, de la memoria, de la atención y de las funciones ejecutivas, persistiendo algunas hasta la adultez. Pese a que un ambiente desfavorable es capaz de explicar en forma significativa las alteraciones descritas, la exposición a cannabis

prenatal es un factor de riesgo de presentar resultados adversos en el neurodesarrollo tanto fetal como en etapas posteriores de la vida, por lo que debe ser pesquisado en toda embarazada o mujer con deseos de estarlo y aconsejar fuertemente la suspensión inmediata de su consumo.

**Palabras claves:** Cannabis, Marihuana, Embarazo, Lactancia, Neurodesarrollo.

## PERINATAL CANNABIS EXPOSURE EFFECTS

### Abstract

Marijuana or cannabis is now the most commonly used illicit drug in both the general population and pregnant women. No national data exists, but in Europe and the US has been estimated that 10% of pregnant women consume cannabis. The effects of prenatal exposure to it are not clearly defined and many studies have tried to clarify them. This article attempts to review the most important aspects of prenatal exposure to this substance. Cannabis acts on the fetal endocannabinoid system, altering its neurodevelopment. In the neonatal period biometric and neurobehavioral alterations have been described, whereas in children alteration in the development of language, memory, attention and executive functions have been observed, some of which persist into young adulthood. Although an unfavorable environment in the postnatal period can significantly explain the changes described in this group, the prenatal exposure to cannabis is a

risk factor for adverse outcomes in both fetal neurodevelopment and later in life, so it should be researched in every pregnant or woman wanting to be and strongly advise the immediate suspension of consumption.

**Key Words:** Cannabis, Marijuana, Pregnancy, Breastfeeding, Neurodevelopment.

## 1. Introducción

El consumo de marihuana (cannabis) ha ido en aumento en Chile(1) y en el mundo, conformando actualmente la droga ilícita más utilizadas en la población general(2), en embarazadas y durante el período de lactancia(2,3,4,5,6). En EEUU y Europa se ha estimado una prevalencia entre 3 y 10% de consumo en embarazadas, lo cual puede estar subestimando la realidad dado que se basa en el auto reporte(2,5,6,7). No existen datos nacionales y la edición 2014 de la Guía Perinatal MINSAL no describe los efectos del consumo de cannabis en el embarazo, lo cual es preocupante dada su alta prevalencia en comparación con otras drogas ilícitas descritas(8).

Los efectos del uso de cannabis durante el embarazo permanecen inciertos y en muchos casos la información disponible resulta contradictoria. Evidencia actual apunta a que el uso perinatal puede afectar negativamente el neurodesarrollo con impacto en las funciones ejecutivas, comportamiento y en el riesgo de presentar enfermedades neuropsiquiátricas(2).

En esta revisión del tema se busca esclarecer qué dice la evidencia con respecto a los efectos del consumo de cannabis durante el embarazo y lactancia para poder realizar una adecuada pesquisa y consejería.

## 2. Qué es la cannabis

Es un tipo de planta con flores que ha sido utilizada por miles de años por su fibra (cáñamo) y por sus efectos tanto medicinales como psicoactivos que son mediados por una familia de al menos 85 compuestos diferentes denominados cannabinoides, siendo los más abundantes cannabidiol (CBD) y delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). Este último es el principal cannabinoi-

de con propiedades psicoactivas y las plantas son categorizadas por la cantidad de THC o la relación THC/CBD(2). Según el tipo y el sitio de producción el contenido de THC promedio varía de 3 a 17% lo que, sumado a su constante aumento en potencia a través de los años, dificulta la estandarización de estudios que comparan sus efectos en la salud física y psicológica(5).

## 3. Fisiopatología y farmacodinamia

La formación del sistema endocannabinoide fetal, con la consecuente síntesis de cannabinoides endógenos y la expresión de receptores específicos es un evento temprano en la génesis del cerebro fetal y tienen un rol trascendental en el neurodesarrollo, interviniendo en la proliferación, migración, sinaptogénesis y apoptosis neuronal. Estos procesos son esenciales para regular a futuro el movimiento, la memoria, el apetito, el control de temperatura corporal, el dolor y la inmunidad. Además tiene una función esencial en la mantención del embarazo inicial. La sobreestimulación de los receptores endocannabinoides presentes en todas las capas de la placenta puede inhibir la proliferación del citotrofoblasto y alterar el crecimiento fetal(2).

La cannabis es una droga de naturaleza lipofílica lo que en conjunto con su pequeño tamaño molecular le permite cruzar la barrera hemato-placentaria y hematoencefálica además de encontrarse en la leche materna(2,9,10). Ejerce su efecto mediante la activación de los receptores del sistema endocannabinoide. La exposición prenatal generaría una estimulación suprafisiológica lo cual puede interferir en la ontogenia del sistema endocannabinoide alterando la sinapto-

génesis y el desarrollo de otros sistemas de neurotransmisores con alteraciones que pueden ser permanentes(2,5). Uno de los pocos estudios con respecto a las vías de señalización molecular afectadas por el uso prenatal de cannabis señala significativas alteraciones en el ensamblaje de redes neuronales(5). Entre estas se encuentra el sistema dopaminérgico, donde un daño en su formación ha sido asociado a un mayor riesgo de sufrir enfermedades neuropsiquiátricas como depresión, esquizofrenia y abuso de sustancias(2). Se cree además que la cannabis actuaría como un estresor de “doble golpe” ejerciendo un efecto primario en la organogénesis y un efecto secundario a largo plazo sobre el riesgo de presentar diversas comorbilidades neuropsiquiátricas(5).

Estudios en animales han demostrado que la sangre fetal tiene una concentración de THC 10% menor que los niveles maternos, pero el uso crónico e intensivo de cannabis puede resultar en la concentración de cannabinoides activos en el feto. No existen estudios similares en humanos, pero investigaciones que han medido la concentración de THC en sangre materna y fetal de forma simultánea han encontrado niveles 3 a 6 veces menores en el feto(2).

## 4. Prevalencia

Aunque el uso de muchas drogas ilícitas es detenido o disminuido durante el embarazo, las usuarias de cannabis a menudo continúan su consumo durante este período y la lactancia. En muchas ocasiones es acompañado por el consumo de otras sustancias como tabaco y alcohol. En países occidentales se ha estimado un consumo en embarazadas entre 3 y 5%(2,6) pero estudios más recientes muestran que en EEUU y Europa

llega hasta 10%(5,7), conformando la droga más utilizada por embarazadas(11). Es importante considerar la edad, ya que embarazadas entre 15 y 44 años presentan hasta un 5,9% de consumo, mientras que embarazadas entre 15 y 17 años llegan hasta 18,3%(5).

## 5. Complicaciones fetales y a largo plazo asociadas al consumo de cannabis

Es difícil determinar el efecto directo del consumo de cannabis por parte de la madre sobre el feto por múltiples factores entre los que se encuentra la alta asociación con el uso de otras sustancias y la presencia de un ambiente de crianza y estilo de vida desfavorable para el desarrollo fetal y posterior al parto(2,12).

Sin embargo los efectos de la cannabis sobre el feto también pueden ser sutiles y no manifestarse durante años, conformando la etiología de algunas alteraciones neurológicas más tenues como lo es el comportamiento agresivo o alteraciones neuropsicológicas, los cuales difícilmente pueden ser sólo atribuidos al uso de cannabis perinatal dada la influencia ambiental negativa asociada a estos elementos(2).

### 5.1 Malformaciones y aborto

No existe evidencia significativa de teratogenicidad por parte de la cannabis en humanos(13,14,15,16,17,18). Tampoco se ha asociado a abortos espontáneos(2), pero si está descrito un riesgo mayor de mortinato en consumidoras(19).

### 5.2 Biometría y periodo neonatal

La información disponible con respecto a alteraciones en la biometría y período neonatal es controversial. Estudios de cohorte corregidos por factores confundentes como peso materno, nivel socioeconómico y uso de tabaco o alcohol, han asociado el consumo de cannabis a bajo peso al nacer, parto de pretérmino, pequeño para la edad gestacional, mayor admisión a unidades de neonatología y disminución de la circunferencia craneana(2,5,6,20,21,22,). Pero otros grandes estudios bien controlados (OPPS, MHOCD y ALS-PAC) no han implicado la exposición intra uterina a cannabis con una alteración importante del crecimiento fetal, parto pretermino, admisión a neonatología, mortalidad perinatal ni alteración del peso, circunferencia craneana o longitud al nacer(11,12,17,18,). El uso constante (pero no el ocasional) pareciera estar asociado a una leve disminución en el peso al nacer, lo que podría ser explicado por el aumento del índice de pulsatilidad y resistencia de la arteria uterina visto en estas pacientes, lo que podría apuntar a un aporte de oxígeno disminuido como un mecanismo potencial de retardo en el crecimiento(6,7).

La menor circunferencia craneana al nacer evidenciada en algunos estudios persistiría en la adolescencia. Este es un dato importante, ya que el crecimiento craneano, en particular durante el primer mes de vida esta asociado significativamente con el coeficiente intelectual(2).

En el período neonatal esta descrito que los recién nacidos de término expuestos de forma intrauterina a cannabis presentan alteraciones neurológicas y del comportamiento sutiles como reflejo de moro exagerado y prolongado, ciclos de sueño alterado con cambios al EEG, hiperexcitabilidad

e irritabilidad, sugiriendo efectos de la cannabis en el funcionamiento neurofisiológico(2,23). No se han descrito síndromes de abstinencia o de intoxicación que requieran tratamiento farmacológico(2), pero si se han visto síndromes de abstinencia leves con un pobre control autonómico específicamente en el control del estado de alerta, el que se normaliza a los 6 meses(17).

### 5.3 Neurodesarrollo y secuelas a largo plazo

La interferencia que genera la exposición a cannabis en el funcionamiento del sistema endocannabinoide altera el desarrollo neurobiológico normal, particularmente la maduración de neurotransmisores y la sobrevivencia neuronal generando alteraciones a largo plazo(2).

Las consecuencias clínicas no han sido totalmente dilucidadas y muchos de los efectos descritos en el comportamiento y cognición infantil son inconsistentes(6), estando contaminados por el policonsumo habitual en estas pacientes(24).

Estudios longitudinales que han realizado seguimiento neurológico a pacientes con exposición prenatal a cannabis han notado importantes alteraciones, describiendo en los lactantes hasta 1 año de edad menores puntajes en pruebas de evaluación mental donde midieron agudeza sensorial/perceptual, respuestas generadas, memoria, aprendizaje y vocalización(5). Sin embargo la mayoría de los estudios no apoyan diferencias cuantificables en el neurodesarrollo en menores de 2 años, pero sí en la infancia temprana y

edad escolar, donde los niños expuestos a cannabis prenatal adquieren habilidades lingüísticas y visuo-espaciales más lentamente y presentan niveles de agresión más altos en conjunto con una peor capacidad de mantener la atención en comparación con controles no expuestos(2). Está descrito que niños entre 3 y 4 años tienen una asociación negativa entre la exposición prenatal a cannabis y el funcionamiento verbal y memoria. Expresando entre los 6 y 10 años hiperactividad, inatención, impulsividad y delincuencia. Es importante constatar que estos resultados no han sido reproducidos en estudios prospectivos más recientes que cuentan con un mayor número de pacientes en seguimiento(5).

La exposición a cannabis prenatal se asocia con déficit en las funciones ejecutivas, afectando la concentración, atención, impulsividad, integración, memoria y habilidades visuo espaciales básicas con un importante impacto en la vida diaria. Estas alteraciones parecieran ser a largo plazo, donde estudios realizados a los 16 años demuestran dificultad en la resolución de problemas, memoria, planeación, impulsividad y atención(5,17), y entre los 18 y 22 años de edad se ha evidenciado persistencia de alteraciones en el procesamiento de la memoria de trabajo en tareas visuo-espaciales(5).

El nivel de déficit cognitivo está relacionado con el momento y grado de exposición intrauterina. El uso pesado (definido como más de 1 cigarrillo de cannabis al día) durante el 1º trimestre fue asociado con un menor puntaje en pruebas de razonamiento verbal y rendimiento escolar a los 10 años de edad. Durante el 2º trimestre se ha visto que altera la capacidad de composición, memoria a corto plazo y rendimiento(2,5,17). Estos resultados deberían ser evaluados con cautela, ya que

podrían deberse al azar dada la variabilidad de los hallazgos.

Estudios prospectivos sugieren que la exposición prenatal a cannabis no afecta la inteligencia global, pero puede perjudicar la atención sostenida, la memoria visual y la capacidad de análisis e integración en adolescentes(25,26,27). Sin embargo es difícil comprobar si estos hallazgos se deben directamente a la exposición prenatal o a otros factores confundentes, ya que no son estudios controlados.

También se han descrito enfermedades neuropsiquiátricas a largo plazo con mayor sintomatología depresiva a los 10 años de edad en niños expuestos durante el 1º y 3º trimestre de embarazo a cannabis(2,17). Otros estudios destacan que las consecuencias negativas que presentan los niños expuestos en su etapa prenatal generan un continuo donde las alteraciones cognitivas y atencionales en la infancia temprana se suman a síntomas depresivos en la preadolescencia generando un riesgo mayor de consumo y comportamiento delictual en los adolescentes(2,28). Si bien este estudio fue desarrollado en un grupo de bajo nivel socioeconómico a la vez es la población que tiene la mayor probabilidad de ocupar cannabis durante el embarazo. Estudios posteriores en clase media no presentaron diferencias significativas con respecto a estos hallazgos, aunque hay factores ambientales que no fueron considerados. Si bien hay múltiples caminos que llevan a desarrollar un comportamiento delictivo, la exposición prenatal a cannabis es uno de ellos y es en potencia prevenible(28).

Es interesante el hecho que ha sido descrito como uno de los factores de riesgo para desarrollar el síndrome de Tourett(19).

#### 5.4 Abuso de sustancias posterior

Las alteraciones generadas en el sistema dopaminérgico producto de la exposición prenatal a cannabis han sido ligadas a un mayor riesgo de desarrollar patologías neuropsiquiátricas a futuro con alteraciones en el control de impulsos asociado a comportamientos adictivos(2), pero la evidencia en este aspecto es contradictoria. Estudios en este ámbito no han identificado una relación directa entre la exposición intrauterina a cannabis y uso problemático de sustancias posterior, pero si se ha visto una asociación con inicio en su consumo a los 14 años, en gran parte por factores de riesgo postnatales modificables los que son determinantes cruciales en el inicio del consumo de sustancias (como lo es la exposición a violencia o el uso de cannabis por algún miembro del grupo familiar)(29). Otros estudios señalan que tras corregir por múltiples factores de riesgo que se sabe aumentan la probabilidad de abuso de sustancias en la adolescencia los sujetos que fueron expuestos de forma diaria a cannabis prenatal tienen un riesgo 1.3 veces mayor de ser usuarios(17).

Resulta interesante destacar que la exposición prenatal a cannabis aumenta por lo menos al doble el riesgo de tabaquismo entre los 16 y 21 años de edad(17).

#### 6. Cannabis y lactancia

Como ya fue mencionado la naturaleza lipofílica de la cannabis le permite llegar a la leche materna(2,9,19). Los niveles de THC en leche materna de consumidoras crónicas se concentran hasta 8 veces los niveles plasmáticos, siendo luego absorbido y metabolizado por el lactante(2,30). La lactancia materna en estos casos se ha asociado con retardo del desarrollo motor al año de

edad, sedación, bajo tono muscular y succión débil(2,31,32).

Además de los efectos sobre el feto, los niveles de THC en el plasma materno inhiben la liberación de las gonadotropinas, prolactina, GH y TSH y estimula la liberación de corticotropinas, por lo que disminuye la cantidad y calidad de la leche materna. La academia de medicina en lactancia materna (Academy of Breastfeeding Medicine) no recomienda dar lactancia materna cuando se ha consumido alguna droga ilícita en los 30 días previos al parto. No existen recomendaciones específicas con respecto a lactancia materna mientras se utiliza cannabis dada la falta de estudios-definitivos(2).

#### 7. Cannabis medicinal

La cannabis medicinal, o THC purificado (dronabinol), es utilizado como antiemético, anti-nauseoso, antiespasmódico, analgésico, antialérgico, antiinflamatorio y antiepiléptico(5).

No se tiene conocimiento sobre si el uso de cannabis medicinal, utilizada en un contexto controlado, difiere de los efectos de la sustancia cuando es usada de forma recreacional durante el embarazo. Actualmente cualquier consejo sobre el uso medicinal de cannabis debiese tener en cuenta el potencial impacto que su exposición tiene en el feto como también el beneficio materno(2).

#### 8. Legalización de cannabis

Actualmente en múltiples países se está llevando a cabo la discusión política con respecto a la legalización de cannabis, pero en ningún caso esta ha tomado en consideración los riesgos potenciales para los hijos de padres consumidores(7). Por

esto es necesario tomar en cuenta en el caso que sea legal que una mujer consuma cannabis, qué tan seguro es que lo realice durante el embarazo y la lactancia, y si acaso los daños potenciales que genera en el feto el consumo justificaría la existencia de medidas legales particulares(33).

Es necesario destacar que sustancias de abuso como el alcohol y el tabaco generan daños fetales ampliamente documentados y su consumo en embarazos, si bien no recomendable, es legal.

#### 9. Recomendaciones

En la actualidad el uso de cannabis durante el embarazo y en la lactancia sigue siendo un problema subestimado que tiene la capacidad de generar secuelas a largo plazo. No existen límites de seguridad establecidos para el consumo de cannabis durante el embarazo, como tampoco hay tratamientos farmacológicos específicos para tratar su dependencia(2).

Siempre se debería tomar una historia clínica completa, constatando si existe o no consumo de sustancias, su cantidad y frecuencia en un ambiente de confianza. Al identificar el consumo de una sustancia se debería pesquisar dirigidamente exposición a otras. Se debería además informar del posible impacto del uso de cannabis y otras sustancias sobre el embarazo y lactancia y aconsejar fuertemente suspender su uso o por lo menos disminuirlo cuando sea posible. Además se debería enlazar a un servicio de salud mental con énfasis en el cese y prevención de la recaída en el consumo. Distintos tipos de terapias psicológicas

también son recomendadas(2,17,34).

Durante el postnatal se debería aconsejar a las madres no fumar tabaco ni cannabis cerca de su hijo. Es importante educarlas sobre el riesgo que tienen los fumadores pasivos, como también los efectos que presenta el consumo de cannabis en su capacidad de tomar decisiones como adulto responsable del cuidado de un niño. En algunos casos sería pertinente contactar las redes de apoyo de la madre para asegurar el bienestar de su hijo(2).

Es importante destacar que el consumo de cannabis paternal aumenta en 3 veces el riesgo de muerte súbita infantil(2).

**11. REFERENCIAS**

- 1.SENDA, boletín Nº 1 Mercado de la Marihuana en Chile: Análisis serie 2004-2010 <http://www.senda.gob.cl/observatorio/boletines/boletin01/> [Accessed on 26 June 2015].
- 2.SC Jaques, A Kingsbury, P Henshcke, C Chomchai, S Clews, J Falconer, ME Abdel-Latif, et al.Cannabis, the pregnant woman and her child: weeding out the myths. *Journal of Perinatology* [2014] 34, 417-424
- 3.Center for Substance Abuse Treatment. MedicationAssisted Treatment for Opioid Addiction in Opioid Treatment Programs. Rockville [MD]: Substance Abuse and Mental Health Services Administration [US]; 2005. [Treatment Improvement Protocol [TIP] Series, No. 43.] Chapter 13. MedicationAssisted Treatment for Opioid Addiction During Pregnancy. [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK64148/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK64148/) [Accessed on June 08, 2012].
- 4.Fergusson DM, Horwood LJ, Northstone K, ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. Maternal use of cannabis and pregnancy outcome. *BJOG* 2002; 109:21.
- 5.Cavilgioni D, Hurd L, Harkany T, Keimpema E.Neuronal substrates and functional consequences of prenatal cannabis exposure *Eur Child Adolesc Psychiatry* -
- 6.A.C. Huizink. Prenatal cannabis exposure and infant outcomes: Overview of studies. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2013
- 7.Hebebrand J, Verhulst F. Prenatal risk factors and postnatal central nervous system function. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [2014] 23:857-861
- 8.Subsecretaría de salud de Chile, Programa nacional salud de la mujer guía perinatal 2014
- 9.Djulus J, Moretti M, Koren G. Marijuana use and breastfeeding. *Can Fam Physician* 2005; 51:349.
- 10.Tennes K, Avitable N, Blackard C, et al. Marijuana: prenatal and postnatal exposure in the human. *NIDA Res Monogr* 1985; 59:48.
- 11.Fried PA, Watkinson B, Gray R. Growth from birth to early adolescence in offspring prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicol Teratol* 1999; 21:513.
- 12.Van Gelder M, Reefhuis J, Caton A, Werler M,Druschel C, Roeleveld N. Characteristics of pregnant illicit drug users and associations between cannabis use and perinatal outcome in a population-based study. *Drug and Alcohol Dependence* 109 [2010] 243-247
13. Fried PA, Watkinson B, Gray R. Growth from birth to early adolescence in offspring prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicol Teratol* 1999; 21:513.
- 14.Witter FR, Niebyl JR. Marijuana use in pregnancy and pregnancy outcome. *Am J Perinatol* 1990; 7:36.
- 15.Fergusson DM, Horwood LJ, Northstone K, ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. Maternal use of cannabis and pregnancy outcome. *BJOG* 2002; 109:21.
- 16.Brown HL , Graves CR. Smoking and marijuana use in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2013 Mar;56[1]:10713.
- 17.Minnes S, Lang A, Singer L.Birth outcomes associated with cannabis use before and during pregnancy . *Addiction Science and Clinical Practice*, 2014.
- 18.Witter FR, Niebyl JR. Marijuana use in pregnancy and pregnancy outcome. *Am J Perinatol* 1990; 7:36.
- 19.Varner MW , Silver RM, Rowland Hogue CJ, Willinger M, Parker CB, Thorsten VR, Goldenberg RL, et al. Association between stillbirth and illicit drug use and smoking during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014 Jan;123[1]:11325.
- 20.SaurelCubizolles MJ, Prunet C, Blondel B. Cannabis use during pregnancy in France in 2010. *BJOG* 2014; 121:971.
- 21.Hayatbakhsh MR, Flenady VJ, Gibbons KS, et al. Birth outcomes associated with cannabis use before and during pregnancy. *Pediatr Res* 2012; 71:215.
- 22.Janisse J, Bailey B, Ager J, Sokol R. Alcohol, Tobacco, Cocaine, and Marijuana Use: Relative Contributions to Preterm Delivery and Fetal Growth Restriction. *Substance Abuse*, 35: 60-67, 2014
- 23.de Moraes Barros MC, Guinsburg R, de Araújo Peres C, et al. Exposure to marijuana during pregnancy alters neurobehavior in the early neonatal period. *J Pediatr* 2006; 149:781.
- 24.Willford J, Chandler L, Goldschmidt L, Day N. Effects of Prenatal Tobacco, Alcohol and Marijuana Exposure on Processing Speed, Visual-Motor Coordination, and Interhemispheric Transfer. *Neurotoxicol Teratol.* 2010 ; 32[6]: 580-588.
- 25.Fried PA, Watkinson B, Gray R. Differential effects on cognitive functioning in 13 to 16yearolds prenatally exposed to cigarettes and marihuana. *Neurotoxicol Teratol* 2003; 25:427.
- 26.Fried PA, Watkinson B. Differential effects on facets of attention in adolescents prenatally exposed to cigarettes and marihuana. *Neurotoxicol Teratol* 2001; 23:421.
- 27.Fried PA, Watkinson B, Siegel LS. Reading and language in 9 to 12year olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicol Teratol* 1997; 19:171.
- 28.Day N, Leech S, Goldschmidt L.The Effects of Prenatal Marijuana Exposure on Delinquent Behaviors are Mediated by Measures of Neurocognitive Functioning. *Neurotoxicol Teratol.* 2011 ; 33[1]: 129-136.
- 29.Frank D, Kuranz S, Appugliese D, Cabral H, Chen C, Crooks D, Problematic substance use in urban adolescents: Role of intrauterine exposures to cocaine and marijuana and post-natal environment. *Drug and Alcohol Dependence* 142 [2014] 181-190
- 30.PerezReyes M, Wall ME. Presence of delta9tetrahydrocannabinol in human milk. *NEnglJMed*1982; 307:819.
- 31.Astley SJ, Little RE. Maternal marijuana use during lactation and infant development at one year. *Neurotoxicol Teratol* 1990; 12:161.
- 32.ListonJ. Breastfeeding and the use of recreational drugs alcohol, caffeine, nicotine and marijuana. *Breastfeed Rev* 1998; 6:27.
- 33.Hill M , Reed K. Pregnancy, breastfeeding, and marijuana: a review article. *Obstet Gynecol Surv.* 2013 Oct;68[10]:7108.
- 34.Goldschmidt L, Richardson G, Willford G, Severtson S, Day N. School achievement in 14-year-old youths prenatally exposed to marijuana. *Neurotoxicol Teratol.* 2012 January ; 34[1]: 161-167.