

Efectos de la Drogadicción, el Alcoholismo y el Tabaquismo sobre el Embarazo

MARGARITA E. CHIANI

*Cátedra de Obstetricia, Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Nacional de La Plata,
calles 60 y 120, La Plata 1900, Argentina*

RESUMEN. Se consideran los posibles efectos nocivos que la adicción a las drogas de uso más frecuente —analgésicos narcóticos, marihuana, alcohol y tabaco— pueden causar sobre el producto de la concepción.

SUMMARY. "Effects of drug adiction, alcoholism and tobaccoism on the product of conception". Possible noxious effects of more frequently used drugs --analgesics, marihuana, alcohol and tobacco-- on phoetus are considered.

Durante el embarazo, el niño puede quedar expuesto a la acción de una gran variedad de drogas, ya sea por la administración terapéutica de las mismas o por abuso de los progenitores¹.

Se hará referencia a la segunda de las mencionadas instancias, es decir a los posibles efectos nocivos que la adicción a las drogas de uso más frecuente puede causar sobre el producto de la concepción. Conjuntamente se considerarán las consecuencias del alcoholismo y del tabaquismo y su interacción sobre el feto.

ANALGESICOS NARCOTICOS (OPIACEOS O HIPNOANALGESICOS)

En las madres adictas gestantes es posible observar una doble patología ligada al uso de analgésicos narcóticos tales como heroína, morfina, metadona, pentazocina, dextropropoxifeno, etc. Esta doble patología se refiere por un lado a los

efectos tóxicos sobre el embrión y/o el feto² y por otro el surgimiento al una dependencia física de éste hacia el analgésico o narcótico, lo que se traducirá en la aparición de un verdadero síndrome de abstinencia en el recién nacido, a las pocas horas del parto³.

A propósito de las madres toxicómanas Thieffry⁴ declaró que "el uso mundial de drogas hace aparecer y multiplicar una singular patología: la del recién nacido toxicómano". Esto acontece porque, durante la gestación, el feto absorbe su dosis cotidiana de droga a través del cordón umbilical que lo liga a la madre toxicómana. El nacimiento suprime brutalmente la dosis periódica y activa al recién nacido, determinando que a las pocas horas después del parto, los neonatos resultantes de tales embarazos presentan efectos análogos a los síntomas de abstinencia del adulto³.

PALABRAS CLAVE: Embarazo; Drogadicción; Alcoholismo; Tabaquismo

KEY WORDS: *Pregnangcy; Drug addiction; Alcoholism; Tobaccoism*

En el recién nacido esto constituye un *factor de alto riesgo*; la administración reciente a la madre (o autoadministración) de alguna droga de este tipo agrava la situación por añadir una acidosis fetal. La sintomatología es esencialmente similar a la que aparece en cualquier adulto. Está claro, obviamente, que el diagnóstico puede ser difícil si la madre no ha informado al obstetra de su hábito tóxico. El cuadro se caracteriza por marcada pérdida de peso, hipertensión, sacudidas, temblores, irritabilidad y llanto, estornudos, rinorrea, vómitos, diarrea y sudoración²: estos tres últimos síntomas pueden dar lugar a serias alteraciones hidroelectrolíticas. En casos de mayor severidad, relacionados directamente con la cantidad de droga que consumía la madre, pueden aparecer hipertermia y crisis convulsivas. La sintomatología, al igual que en los adultos, aparecerá más o menos rápidamente según el tipo de analgésico narcótico de que se trate y persistirá mayor o menor tiempo por el mismo motivo: a las 12-24 horas si se trata de heroína, desapareciendo a los 5-7 días, en tanto que si se trata de metadona o pentazocina puede aparecer a las 48-72 horas y persistir durante 10-12 días.

Las incógnitas surgentes del posterior desarrollo de esta descendencia de adictos, dio lugar a que se iniciaran investigaciones en animales de experimentación, demostrándose que la administración de analgésicos narcóticos a las embarazadas puede producir otros efectos perjudiciales.

Aunque algunos investigadores no encontraron evidencia de reabsorción fetal o de una disminución de la talla del neonato^{5,6}, existen sin embargo informaciones acerca de tales anomalías

des^{7,8}.

Independientemente de los efectos teratogénicos que se podrían producir, hay acuerdo general en que se reduce el peso de la descendencia⁹⁻¹²; pero sin duda, es poco claro el efecto de los narcóticos sobre el crecimiento fetal, parece frecuente la existencia de un retraso en el crecimiento intrauterino (según Blynick² hay un 29% de nacimientos con peso inferior a 2500 gramos), tendencia al parto prematuro y retraso estatural postnatal.

Al nacer, el peso promedio de los hijos de adictas a heroína se halla netamente reducido, mientras que dicho peso promedio de madres habituadas a metadona es mucho más alto; estos dos grupos de madres desde luego difieren en nutrición, cuidado prenatal y otras variables, de modo que el distinto efecto sobre el tamaño del producto puede no ser causado exclusivamente por divergencias farmacológicas entre ambas drogas.

En cuanto al desarrollo fetal, no han podido evidenciarse malformaciones específicas, ni la aparición de éstas con frecuencias superiores a la media, aunque se ha postulado un aumento de anomalías cromosómicas en recién nacidos cuyas madres habían consumido analgésicos narcóticos durante el embarazo¹³.

Davis y Lin⁵ informaron que la administración continuada de morfina a la descendencia de madres adictas, da lugar a una acrecentada mortalidad posnatal, hallazgo confirmado por Buchenauer *et al.*¹⁴.

A pesar de la evidente necesidad de definir los efectos a largo plazo de la adicción perinatal sobre los posteriores patrones o perfiles de comportamiento, o sobre las funciones psicológicas, se han realizado escasos trabajos en ese senti-

do. Davis y Lin⁵ determinaron que la descendencia tratada con morfina durante el desarrollo aumenta la actividad exploradora y es más susceptible a las crisis audiogénicas. Deberá tenerse siempre en cuenta la posibilidad de aparición de secuelas neurológicas, específicamente de disfunciones cerebrales mínimas.

Pueden resumirse los efectos nocivos de la morfina diciendo que la administración prenatal en animales altera el incremento ponderal, la actividad locomotora, la mortalidad neonatal, la tolerancia a los efectos analgésicos de la morfina en la vida adulta, el lapso de apertura palpebral, la actividad en pruebas a campo abierto, el comienzo de la pubertad y la respuesta suprarrenal al "stress".

MARIHUANA

Durante mucho tiempo prevaleció la idea que esta droga no produce tolerancia ni dependencia, pero estudios experimentales recientes* permitieron demostrar que puede producir dependencia física y que desarrolla una muy marcada tolerancia a muchos de sus efectos, pero sólo cuando las dosis de $\Delta 9$ -THC (tetrahidrocannabinol) son mucho más altas que las empleadas generalmente por los usuarios comunes.

El $\Delta 9$ -THC atraviesa la barrera hematoencefálica y la placentaria, hallándose en el feto, aunque en concentraciones mucho menores que en la madre.

Numerosos estudios han sido efectuados con preparaciones de extractos de *Cannabis*, inhalación de productos de pirogenación de cigarrillos de marihuana y

$\Delta 8$ y $\Delta 9$ -THC puros, con la intención de comprobar posibles efectos teratogénicos y sobre la reproducción, aunque muchos de ellos adolecen de fallas metodológicas, falta de controles y empleo de dosis anormalmente altas. Si bien en una publicación previa¹⁵ aparecen evidencias de paladar hendido en ratones y conejos que recibieran altas dosis de $\Delta 9$ -THC, en otros cuidadosos estudios^{16,17} no se informa sobre la existencia de tales efectos (Tabla 1). En general, los resultados indican que la marihuana y sus principios activos producen frecuentemente fetos raquíuticos o reabsorbidos, particularmente después de altas dosis.

Ha habido informes de casos aislados con teratologías en hijos de padres consumidores de marihuana, pero dado que esos individuos también consumían otras drogas y teniendo en cuenta el nivel usual de malformaciones en los nacimientos de la población normal y la alta incidencia del uso de este alucinógeno en la población general**, son pocas las conclusiones que pueden extraerse de esos casos individuales.

Si bien se ha señalado que en experimentación con animales se presentan alteraciones significativas en fetos y recién nacidos, hay que tener en cuenta que a los sujetos les fueron administradas cantidades enormemente masivas, pues la toxicidad aguda es baja, particularmente a las dosis y vías usuales.

La revisión de los datos acumulados por Harris¹⁸ permiten asegurar a este investigador que *dosis razonables* de marihuana o de sus principios activos (funda-

* Simposio Internacional sobre Actualización en Marihuana (SIAM), Méjico, 1978

** Es necesario tener presente que estos trabajos de investigación fueron realizados en los EE.UU., donde, según estadísticas de 1975, el por ciento de adultos de 18 a 25 años que alguna vez habían probado la droga llegaba al 49% y era de 25% el de consumidores habituales, calculándose que en esa época había 12.000.000 de usuarios, con diferente grado de adicción.

Especies y cepa	Preparación de cannabinóide	Dosis (mg/kg/día) ^a	Vía	Días de tratamiento durante la gestación	Efectos			
					Terato-genicidad	Otros	Otros	
Rata								
No declarado	Extracto de cannabis	0,2%	p.o.	-b	No	Reducción fertilidad		
Albino consanguíneo	Resina de cannabis	4,2	i.p.	1-6	Si	Aumento resorciones fetales, disminuye tamaño y peso fetos		
Long Evans	Δ^9 -THC	0,01-200	s.c.	1-20	No	Menores camadas		
Long Evans	Δ^9 -THC	0,01-10	s.c.	1-20	No	Hemorragias fetales (piel)		
		25-100	s.c.	1-20 ^c	No	Menores camadas		
Wistar	Δ^9 -THC	100-250	s.c.	9-16	No	Contusiones subdermales		
					No	Fetos poco desarrollados, Alta mortalidad neonatal		
Charles River albino	Δ^9 -THC o extracto de marihuana 16% Δ^9 -THC	5-50	p.o.	6-15	No	No		
Wistar	Δ^9 -THC	0,5-15	p.o.	6-18	No	No		
Wistar	THC	10	s.c.	10-12	No	No		
Charles River albino	Δ^9 -THC o extracto de marihuana 16% Δ^9 -THC	30-120	s.c.	10-12	No	Aumento de nacidos muertos		
Sprague Dawley	Δ^9 -THC	0,5-5	p.o.	15 ^d	No	No		
		25-100	s.c.	6-15	No	Disminución de aumento de peso materno		
Ratón								
No declarado	Resina de cannabis	16	i.p.	1-6	No	Completa resorción de cigotos		
Cox albino	Δ^9 -THC	200	i.p.	6	No	Recién nacidos poco desarrollados		
Swiss Webster	Δ^9 -THC 93,2%	200	i.p.	8-9	No	Aumento de resorciones		
	Δ^9 -THC	50-300	i.p.	8-13	No	Muerte <i>intrauterina</i>		
Charles River CDI	Δ^9 -THC	300	i.p.	8-16	No	Disminución de peso fetal		
	Δ^9 -THC	5-150	p.o.	12 o 14	Si	Aumento de resorciones		
Hamster								
Dorado	Extracto de cannabis	25-300	s.c.	6-8	Si	Disminución tamaño, edema fetal		
Dorado	Extracto de marihuana 17,1% Δ^9 -THC	200-300	s.c.	6-8	No	No		
Conejo								
Nueva Zelanda, blanco	Extracto de cannabis	130-500	s.c.	7-10	No	Embriocida, edema fetal		
Nueva Zelanda, blanco	Δ^9 -THC en extracto de marihuana 16% Δ^9 -THC	0,15-15	p.o.	6-18	No	No		
Mono								
Chimpancé	Extracto de marihuana o Δ^9 -THC	1,4-2,1	p.o.	-e	No	No		

^aSalvo otra indicación. ^bDado durante 30 días antes de la concepción. ^cMachos tratados 60 días, hembras 14 días antes del apareamiento. ^dMachos y hembras recibieron 50-155 dosis antes del apareamiento. ^eel tiempo entre la última dosis y la fecundación fue de 1,5 mes a 1,5 año.

Tabla 1. Efectos de derivados de marihuana en la gestación y desarrollo fetal, sobre animales de laboratorio¹⁷.

mentalmente Δ^9 -THC), tienen poco efecto sobre la reproducción y no son teratogénicas; esto ha sido confirmado por amplias y cuidadosas investigaciones efectuadas sobre ratas y conejos y por estudios mutagénicos que, coincidentemente, también fueron esencialmente negativos.

TABAQUISMO

Algunas drogas institucionalizadas disfrutaban a menudo de un trato preferencial, consistente en no clasificarlas entre las sustancias capaces de generar dependencia o en las listas de aquéllas que deben ser sometidas a cierto control. En el caso del tabaco, su cualidad de producir dependencia es tan clara que puede ser utilizada como ejemplo para explicar este fenómeno, al mismo tiempo que su uso plantea importantes problemas de salud pública.

Actualmente está comprobado que los hijos de madres fumadoras presentan al nacer, un peso inferior al de los hijos de madres que no fuman, sin que esa disminución esté relacionada con una reducción en el tiempo de gestación, aunque se ha demostrado que lactantes prematuros nacidos de madres fumadoras también sufrieron retraso en el crecimiento intrauterino. El tabaquismo durante el embarazo produce un retraso del crecimiento fetal intrauterino, de modo que —una vez aislada la influencia de otros factores— el recién nacido suele pesar de 150 a 240 g menos que los hijos de madres no fumadoras. Sintetizando estudios realizados sobre 56000 hijos de fumadoras, Meredith¹⁹ halló que esta diferencia era de 170 g promedio, así como que de un total de niños con menos de 2,5 kg de peso al nacer, la proporción de madres fumadoras era doble al de las

no fumadoras. Según Fielding y Russo²⁰, ello está en relación directa con el número de cigarrillos fumados durante el embarazo, no existiendo un consumo “mínimo” seguro sino sólo una proporcionalidad entre las dosis y los efectos; incluso parecería que tales efectos aumentan hasta los diez cigarrillos diarios, pero no van más allá. Si la madre dejara de fumar al comienzo del embarazo, el peso del recién nacido corresponderá al promedio, lo que sugiere que la interferencia con los mecanismos estimulantes del crecimiento tienen lugar después del primer trimestre de embarazo.

Se ha sugerido que el consumo de tabaco durante el embarazo puede ocasionar malformaciones fetales, pero ello no está establecido firmemente.

De acuerdo con algunos estudios, las cardiopatías congénitas se presentan en el 7,2% de hijos de fumadoras y en el 4,7% de no fumadoras, produciéndose también un amplio aumento de la mortalidad perinatal, así como doble frecuencia de abortos espontáneos durante el primer trimestre del embarazo.

Meredith¹⁹ también determinó que la talla de los hijos de madres fumadoras, medida al llegar a los once años de edad, es significativamente inferior al promedio, aunque en lactantes nacidos de madres fumadoras se registra un período de recuperación del crecimiento en la primera infancia, hasta el punto de no apreciarse déficit alguno de tamaño, después de un año de observación, no existiendo un efecto permanente sobre el crecimiento y probablemente tampoco un aumento de la mortalidad neonatal.

Asimismo, parecería que el tabaquismo materno está relacionado con un tipo especial de hipercinecia infantil y, por otro lado, se ha sugerido que el tabaco

puede contener agentes mutagénicos o afectar el proceso de espermatogénesis; los mecanismos de acción postulados para todos estos efectos son diversos y posiblemente casi todos contribuyan en cierta medida.

Teniendo en cuenta las anomalías de hijos de fumadoras, y tomando datos extraídos de la experimentación con animales²¹, es preciso citar en orden de importancia: hipoxia fetal provocada por el efecto vasoconstrictor de la nicotina, menor riqueza en oxígeno sanguíneo y mayor contenido en carboxihemoglobina, menor ganancia ponderal de las madres fumadoras durante el embarazo, liberación de ocitocina y trastornos metabólicos de las vitaminas B₁₂ y C, cuyas concentraciones séricas son más bajas en las fumadoras. Se ha comprobado asimismo que la nicotina reduce los movimientos torácicos fetales y es posible que influya en la evolución de la madurez pulmonar fetal. Finalmente, tengamos en cuenta que este alcaloide pasa a los lactantes a través de la leche materna.

Otros efectos nocivos del tabaco en la mujer son los que se refieren a la mayor frecuencia de trastornos menstruales (37,7% frente a 13,8% de las no fumadoras), agravándose los riesgos cardiovasculares con la interacción tabaco-anovulatorios orales. Lindquist y Bengtsson²² confirmaron que el tabaco produce menopausia prematura en una muestra de 1462 fumadoras ($p > 0,001$); según los autores el tabaco actuaría "per se" a nivel endocrino, pero también a través del menor peso de las fumadoras.

El consumo de tabaco durante el embarazo aumenta el riesgo de parto hemorrágico y de hematoma retroplacentario.

En lo que respecta a niños y lactantes, es preciso señalar que pueden resultar dañados por inhalación "pasiva" del

humo de los cigarrillos que fuman los adultos.

Para cerrar este párrafo diremos que la mortalidad perinatal está incrementada en hijos de fumadoras y de un estudio efectuado recientemente se deduce que existe una relación entre el número de cigarrillos fumados por la madre y la presentación más frecuente del síndrome de muerte repentina infantil.

Es muy probable que los médicos aconsejen no fumar a todas las pacientes grávidas, aunque muchas mujeres no obedezcan tan saludable consejo; es preciso reafirmar que cuando existen otras restricciones al crecimiento fetal, el efecto del tabaco agravaría tal deficiencia.

ALCOHOLISMO

Ya desde tiempos bíblicos se supuso que el alcohol ingerido por la madre gestante era capaz de dañar al producto de la concepción.

Dado que la oxidación del etanol en el organismo se efectúa siempre a la misma velocidad, cualquiera sea la cantidad acumulada en el sistema, cuando la ingesta es superior a las posibilidades de metabolización (8 g/hora, aproximadamente) existirán cantidades libres disponibles capaces de provocar una toxicidad directa —a la que hay que añadir la de sus metabolitos— y una indirecta, por la interferencia de todas esas sustancias con los sistemas enzimáticos, que determinan una alteración metabólica a nivel general cuya reconstitución requiere un tiempo considerable.

En el caso de la mujer embarazada, el alcohol atraviesa la placenta con suma facilidad, por su gran solubilidad y bajo peso molecular, hallándose en el torrente circulatorio fetal después de un minuto de la ingesta materna, pareciendo tener especial tendencia a ocupar los tejidos fe-

tales y el líquido amniótico.

La actividad metabólica de la placenta para el alcohol no está claramente determinada *in vivo*, pero por unidad de peso resulta sustancialmente menor que la del hígado materno o fetal.

La toxicidad del etanol sobre el feto es función de la alcoholemia materna y de la época gestacional, estando afectado más gravemente el sistema nervioso cuando menos avanzada se encuentra la gestación (Tabla 2).

El cerebro es uno de los órganos con más bajo índice de oxidación etanólica (3700 veces inferior a la capacidad metabólica del hígado). La oxidación es aún mucho más lenta en el feto que en la madre, por ser altamente deficitario en alcoholdehidrogenasa (ADH) (recién a los 5 años de edad el niño alcanza valores de contenido hepático de ADH comparables

a los del adulto); esta inmadurez es responsable de la persistencia de altos niveles de etanol en el neonato.

A pesar de tenerse conocimiento de la toxicidad del etanol sobre el embrión, a nivel experimental y desde hace ya mucho tiempo, es sorprendente que la entidad sindrómica alcohólico-fetal haya sido prácticamente ignorada hasta hace algo más de una década²³. Estudiando en Francia una población de 6927 niños pudo comprobarse que el "síndrome alcohólico-fetal" (SAF) presenta una incidencia del 4% (mayor a la que determina el mogolismo), correspondiéndole pues al alcohol la denominación de noxa teratógena más importante, pasando a segundo término las embriopatías infecciosas, las causadas por otras drogas y las medicamentosas.

La probabilidad que una enferma al-

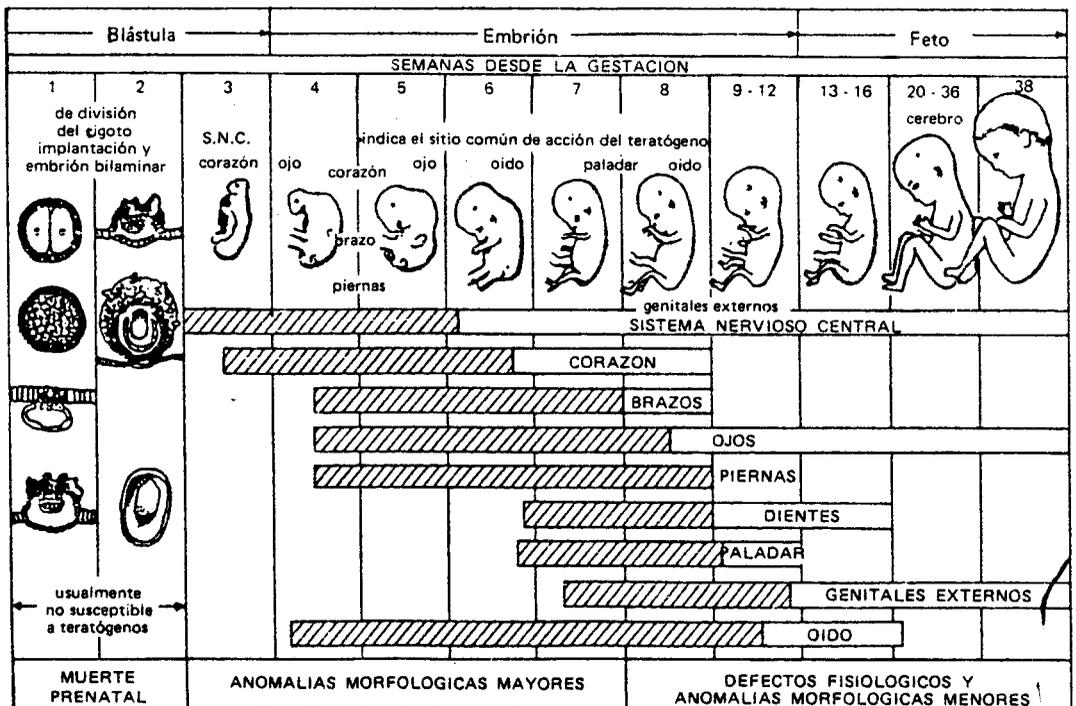


Tabla 2. Toxicidad del etanol sobre el feto. Fases sensibles de la organogénesis: períodos críticos del desarrollo intrauterino (el rayado indica mayor sensibilidad). (Adaptado de A. Delgado y J. Egues).

cohólica alumbra un niño con SAF es del orden del 56%, siendo en este grupo la mortalidad perinatal del 17 al 20%, mientras que en las no alcohólicas la cifra es del 1,3 al 2,0%. El 44% de esos niños son deficientes mentales, con coeficiente de inteligencia inferior a 80. Según Streissguth²⁴ el emplazamiento de los niños afectados en excelentes ambientes familiares no los hace recuperar de su desarrollo defectuoso, sino todo lo contrario y a medida que el niño crece y va haciéndose mayor, aumenta la disparidad de las normas evolutivas conductuales: así pues el desarrollo defectuoso de la descendencia de madres alcohólicas puede llegar a ser irreversible.

También se ha señalado que entre muchos miles de historias clínicas de mujeres alcohólicas, ningún niño presentó SAF, ni siquiera en forma leve, cuando la ingesta de alcohol por parte de la madre se mantuvo por debajo de los 28 gramos diarios. Cabe preguntarse si esta cifra representa un umbral aproximado de toxicidad, ya que la experimentación con animales evidencia simplemente una proporcionalidad entre dosis y efecto.

Dada la escasa frecuencia con que en algunos lugares se comunican casos de SAF, parece deducirse que la mayor parte de ellos queda sin diagnosticar por desconocimiento de la problemática alcohólica por parte de los especialistas (obstetras, parteras, pediatras y ginecólogos).

En relación con el sexo de los afectados, los investigadores coinciden en que hay una prevalencia significativa para las niñas, lo que hace suponer que la letalidad precoz de la embriofetopatía alcohólica afecta preferentemente a los varones.

Jones *et al.*²³ han resumido, —a partir de informes obtenidos de casos típi-

cos—, la clase y severidad de defectos observados en niños con diagnóstico de SAF. El síndrome completo resultante de la acción del alcohol sobre el feto consta de variadas anomalías, que pueden clasificarse en cuatro grupos (aunque hay autores que consideran que el daño fetal no se ajusta a ningún patrón específico):

- 1) Deficiencias en el crecimiento somático pre y posnatal.
- 2) Trastornos en el desarrollo del sistema nervioso central que se manifiesta por microencefalia, disfunción motora para movimientos de modulación fina y deficiencia mental (ya que la coordinación defectuosa es un rasgo prominente, puede que el desarrollo cerebelar sea un punto importante de quebrantamiento).
- 3) Fascias características con fisuras palpebrales cortas, maxilar superior hipoplásico, labio superior delgado con hipoplasia del "filtrum".
- 4) Una serie variable de malformaciones mayores y menores con cardiopatías congénitas, anomalías renales, líneas palmares anormales, tórax en embudo y limitación del movimiento de las articulaciones.

ALCOHOL Y TABACO. SU INTERACCION E INFLUENCIA SOBRE EL FETO

Es un hecho bien conocido que los alcohólicos acostumbran ser grandes fumadores; aunque las mujeres alcohólicas suelen no fumar en la misma proporción que los hombres, existe una gran tendencia al aumento de ese hábito en la población femenina de menor edad.

Es necesario profundizar las investigaciones que tengan en cuenta los riesgos que presenta el uso conjunto de tabaco y alcohol, tanto para la mujer embarazada como para el hijo en gestación.

Farmacológicamente, la nicotina del tabaco antagoniza los efectos del alcohol de modo que se ha comprobado por experimentación en animales, que cada droga incrementa la dosis letal de la otra, pero desde un punto de vista conductual, los efectos en humanos parecen sugerir cierto sinergismo subjetivo, dado el consumo masivo de cigarrillos por parte de los alcohólicos.

Ha sido demostrado que algunos agentes tóxicos desarrollan una toxicidad incrementada en presencia de etanol; los mecanismos aún no son bien comprendidos, pero se relacionan con la propiedad disolvente del alcohol etílico, asociado a su gran capacidad de difusión. Muchos tóxicos, incapaces de atravesar las membranas celulares, lo consiguen al solubilizarse en etanol.

Aún careciendo de datos concretos

referentes a la sinergia patógena alcohol-tabaco, tanto la experimentación con animales como los trabajos epidemiológicos demuestran que el uso conjunto de las dos drogas puede potenciar el riesgo imputable a la otra de contraer enfermedades degenerativas como el cáncer o afecciones carenciales graves, capaces de causar lesiones irreversibles en determinadas condiciones. Si esto ocurre así en el adulto, no es difícil sospechar lo que sucederá con estas dos drogas cuando sean administradas generosamente por medio de la placenta al ser humano en gestación, cuyos mecanismos metabólicos aún están por desarrollarse.

Únicamente la prevención primaria puede hacernos concebir alguna esperanza sobre la erradicación de estos dos azotes epidémicos de nuestra llamada civilización.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Breese, G.R., R.A. Mueller y M.A. Lipton (1982) "Psicofarmacología a los treinta años de progreso" Ed. Espaxs S.A., Barcelona, España, pág. 685
2. Blinick, G. (1971) *Soc. Biol.* 18: 534-9
3. Zelson, C., E. Rubin y E. Wasserman (1971) *Pediatrics* 48: 178-89
4. Da Fonseca, F. (1979) *Rev. Port. Farm.*: 113-46
5. Davis, W.M. y C.H. Lin (1972) *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 3: 205-14
6. Markham, J.K., J.L. Emmerson y N.V. Owen (1971) *Nature* 233: 242-3
7. Geber, W.F. y L.C. Schramm (1969) *Pharmacologist.* 11: 248
8. Golter, M. y J.A. Michaelson (1975) *Science* 187: 359-61
9. Crofford, M. y A.A. Smith (1973) *Science* 181: 947-9
10. Hutchings, D.E., H.F. Hunt, J.P. Towey, T.S. Rosen y H.S. Gorinson (1976) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 197: 171-9
11. Smith, D.J. y J.M. Joffe (1975) *Nature* 253: 202-3
12. Steele, W.J. y T. Johannesson (1975) *Acta Pharmacol. Toxicol. (Kbh)* 36: 243-56
13. Abrams, C.A.L. y P.Y. Liao (1974) *Lab. Mgmt.* 12: 10
14. Buchenauer, D., M. Turnbow y M.A. Peters (1974) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 189: 66-71
15. Mantilla-Plata, B. y R.D. Harbison (1976) "The Pharmacology of Marihuana" Ed. M.C. Braude y S. Szara, Raven Press, New York
16. Falek, A. (1975) "Marihuana and Health Hazards" Ed. J.R. Tinklenberg, Academic Press, New York
17. Fleichsman, R.W., D.W. Hayden, H. Rosenkrantz y M.C. Braude (1975) *Teratology* 12: 47-50

18. Harris, L.S. (1982) *"Psicofarmacología a los treinta años de progreso"* Ed. Espax S.A., Barcelona, España, pág. 1737
19. Meredith, H.W. (1975) *Ruman Biology* 47: 451-72
20. Fielding, J.E. y P.K. Kusso (1978) *New England Journ. of Medicine* 298: 337
21. Martin, J.C. y R.F. Beckar (1972) *Psychon. Sci.* 29: 145-6
22. Lindquist, O. y C. Bengtsson (1979) *Acta Med. Scand.*, 205: 73-7
23. Jones, K.L., D.W. Smith y J.W. Hanson (1976) *Ann. NY. Acad. Sci.*, 273: 130-7
24. Streissguth, A.P. (1976) *Ann. NY. Acad. Sci.* 273: 140-5