Efectos de la Heroína, Marihuana, LSD y Metadona sobre la Reproducción

Dres.: G. Pardo*, J. Remohi, A. Pellicer, F. Bonilla-Musoles**

DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA
FACULTAD DE MEDICINA DE VALENCIA (ESPAÑA)
DIR: PROF. F. BONILLA-MUSOLES

INTRODUCCION

El uso de los estupefacientes es tan viejo como la propia humanidad. Una descripción del cultivo y preparación del opio no muy diferentes de los métodos modernos han sido hallados en las tablillas asirias que datan del 7000 antes de C. (64).

Sus peligros son conocidos casi de tan antiguo como su efecto analgésico. En 1578, un médico chino escribia: la adormidera produce un producto-medicamento que cura pero que mata como un sable.

A principios del siglo pasado se aislaba la morfina y a finales del mismo la heroína. En 1900 1/400 habitantes de USA eran adictos y las drogas estaban libres de prescripción. En 1914 se introduce en USA el acta de narcóticos HARRISON, que limitaba la producción, importación, manufacturación, venta y distribución de opiáceos a personas autorizadas y para uso médico (17). Sin embargo, a partir de la segunda guerra mundial, sobre todo en los últimos 20 años, la drogadicción ha aumentado en forma incomparable. Se estima hoy que 18% de los consumidores son mujeres, y cada vez más jóvenes. En 1968 el 15% eran menores de 20 años y la dependencia a drogas es relativamente frecuente en niños (2.9%) (56).

No es pues de extrañar que sean numerosos los trabajos que hablan del efecto de la drogadicción en la reproducción, así como en el recién nacido.

Se conocen bien los efectos de la heroína sobre la mujer embarazada y sobre la función hipotálamo-hipofisaria (17, 32, 69, 98). Igualmente sabemos de los cambios hormonales, efectos sobre la

* Becado Instituto Iberoamericano de Cooperación. Colombia.

** Facultad de Medicina de Valencia. Avda. Blasco Ibáñez, 17 . 46010 Valencia.

ovulación, lactancia, teratogenicidad y afectación del feto que produce la marihuana (7, 25, 38, 39, 49, 63, 87, 114, 115). Y por último son conocidas igualmente las acciones de la LSD, MESCALINA, PSILOCINA, empleadas por los indígenas de México al llegar los conquistadores españoles (5, 6, 11, 19, 20, 41, 45, 48, 60, 105).

La introducción reciente de la metadona como sustancia "ideal" para la deshabituación se ha mostrado con un potencial lesivo tan importante como la propia drogadicción a la heroína (6, 13, 14, 30, 57, 79, 81). Somos de la opinión de que se trata de una "Droga Legal" que produce drogadicción y que actua sobre el feto.

Son menos conocidos los efectos de la cocaína, probablemente la droga más generalizada, por ser difícil lograr casuística al ser fácil evitar el conocimiento por parte del médico de la drogadicción.

En España el consumo de drogas ha sido recientemente liberalizado, lo que la ha convertido en el problema más grave de la sociedad contemporánea. Existe por otro lado una falta total de información de los gravísimos problemas que entraña. A ello hay que añadir la lamentable actuación de grupos políticos y sociales totalmente desinformados que hicieron bandera hace sólo pocos años de la oportunidad juvenil del consumo de opiáceos, como símbolo de una generación joven que se oponía a las estructuras caducas de la sociedad tradicional. Las consecuencias las estamos pagando ahora: consumo disparado de drogas, blandas y duras, asaltos y robos cuya única finalidad es obtener dinero para la adquisición de droga. Muertes fulminantes por sobredosis e incautación diaria (a veces de toneladas) de droga por las fuerzas de seguridad del Estado. Y lo que es peor el espectáculo de leer y oír declaraciones denunciando la situación actual de los mismos que defendieron y apoyaron su uso y la liberación otra vez de ellas.

Desconocemos la situación en Colombia pero no creemos que sea muy diferente a la nuestra, cuando nuestro país hermano dispone de la materia prima de "mejor calidad del mundo", al alcance de la juventud, y sin unas leyes que actuen de una forma efectiva sobre la manipulación directa.

El 80% de los atracos y asaltos acontecidos en España en los últimos cuatro años, tuvieron relación con la drogadicción. Ojalá jamás se alcance un record tan lamentable en Colombia.

MATERIAL Y METODO

Hasta el año 1982 desconocíamos en el departamento de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de Valencia, España, el efecto de la drogadicción sobre la reproducción, el feto y el recién nacido. En dicho año dio a luz en nuestra maternidad la primera drogadicta a la heroína que planteó innumerables problemas obstétricos, pediátricos y asistenciales.

Como era de esperar, el problema tuvo una explosión en cuanto a frecuencia en los años posteriores y lo que era algo anecdotico se ha convertido en algo rutinario. La frecuencia de heroinómanas asistidas en 1984 superó a la de otras patologías clásicas (eclampsias, cardiopatía, isoinmunización, etc.).

Aportamos aca el resultado de los últimos 30 partos asistidos en heroinómanas en los dos últimos años que hacen el 0.9% de todos los partos asistidos y 169 heroinómanas procedentes de la prisión general de mujeres así como de la institución filantrópica "EL PATRIARCA" destinada a la deshabituación de drogadictos existentes en Europa.

RESULTADOS

A EFECTO SOBRE EL EMBARAZO, FETO Y RECIEN NACIDO

1. Edad de las pacientes

La edad fue por término medio menor de 25 años, oscilando entre los 16 y los 34 años, siendo la media 21.9 años. Agrupando por quinquenios el grupo más numeroso se hallaba entre 21-25 años. No obstante es importante resaltar el elevado número de casos entre los 16-20 años que demuestra la alta frecuencia a la adicción a la heroína entre la juventud actual.

2. Nivel socio-económico

Evaluando mediante el nivel de estudios y profesión se ha hallado una alta incidencia entre pacientes de nivel primario. Si bien la degradación afecta a todos los niveles socio-económicos, tiene elevada incidencia en los estratos socio-económicos más bajos. Este hecho puede estar favorecido por el origen de las pacientes asistidas.

3. Tiempo medio de drogadicción

Existió un predominio de las pacientes que superaban el año de drogadicción. De ellas más del 50% superaban los 3 años.

La vía de administración más frecuente fue la vía intravenosa (80%) bien como vía única (70%) o combinada con la inalación nasal (10%). La vía nasal sólo fue empleada por tres pacientes.

La politoxicomanía fue la situación más frecuentemente observada (70%), siendo combinada la heroína con tabaco (70%), alcohol (13%), marihuana (26%) cocaína (13%), metadona (18%), anfetaminas (13%) codeína y LSD.

Igualmente hemos hallado drogadicción en "el compañero" en el 65% de los casos, hecho este de gran importancia por las consecuencias de índole social (marginación, delincuencia, desajustes familiares . . .)

4. Dósis de heroína y costo de la droga

Aunque resulto difícil un cálculo real de estos parámetros debido a la escasa colaboración recibida de las 16 pacientes en que fue posible conocerla, el 70% consumian dosis diarias de 500 mg. estando el umbral más elevado en 1500 mg.

Evaluando sobre el valor en el mercado negro español de un gramo de heroína (100 U.S. $). Se obtiene un gasto medio diario comprendido entre 60 y 200 dolares. Aunque realmente el problema radica no ya en el costo económico sino en el entorno de su obtención que obliga a las mujeres a la deprabación social (prostitución) o a la delincuencia.

5. Estado Civil

La mayoría de las gestantes eran solteras 65% y sólo una estaba separada legalmente.

6. Antecedentes obstétricos

El mayor porcentaje de nuestras pacientes eran primigestantes. Al investigar el número de abortos previos se observaron 6 pacientes, 3 de ellas con etiología relacionada con la droga.

En el grupo de multíparas se observó una mortalidad perinatal en 3 de 8 casos probablemente relacionado con su drogadicción.

7. Controles prenatales

En líneas generales pudo observarse que dichos controles fueron escasos y

tardíos, motivados por el desinteres que produce la droga, intento de ocultar la drogadicción, problemas sociales o actitud de la paciente frente a la gestación ya que 22 de las 30 mujeres tuvieron un embarazo no deseado.

Estableciendo como aceptable un número de controles entre 4 y 6 durante el embarazo, 20 de ellas tuvieron un control deficiente. Siempre los controles de ellas fueron al final del embarazo y 6 carecían de control alguno.

8. Edad gestacional

Establecida mediante la determinación de la FUR y la medición del DBP se observó que un porcentaje muy elevado (12 de 30) desconocían o tenían dudas sobre la FUR derivadas de las alteraciones menstruales presentes.

Estableciéndose la evaluación pediátrica del recién nacido por el método de HUSER, se observó que el mayor número de gestaciones llegaron a término.

9. Complicaciones durante el embarazo

Las complicaciones más frecuentes fueron:

A: **Malnutrición,** hecho que incrementa su dramatismo en las pacientes gestantes por las repercusiones que pueden derivarse en el feto. Se le calcula el peso correspondiente relacionado con la talla (p = talla en cm 150 x 0,75 = 50) se observó que 26 de las 30 no alcanzaron el incremento ponderal correcto, con una media de 9.3 por debajo del peso correcto.

A: **Anemia:** 10 de las enfermas presentaron una anemia importante durante el embarazo.

C: **Hepatitis:** Considerando los efectos durante la gestación o las que la habían padecido bajo la drogadicción previa al embarazo, se constato que 19 de ellas la habían padecido, siendo 6 pacientes en evolución durante el embarazo y 4 portadoras de HBsAG.

D: **Sífilis:** Son debidas a la alta incidencia de promiscuidad a que obliga la necesidad de conseguir droga, 9 de nuestras pacientes tuvieron pruebas reactivas y treponemicas positivas.

10. Complicaciones ante e intra parto

A: **RPM.** Se presentó en 10 casos, cifra compartida por la mayoría de autores de la literatura mundial y muy superior a la media de nuestro departamento en los mismos años que fue del 10.68%.

B: **Presencia de líquido amniótico meconial.** Se observó en 6 de nuestros casos, siendo en 3 de ellos espeso, compatible con sufrimiento fetal agudo intraparto.

C: **Inicio, duración y terminación del parto.** Parece observarse que bajo el efecto de la heroína los tres períodos del parto se acortan. El índice de cesáreas no fue superior a la media normal.

D: **Monitorización cardiotocográfica.** De las 70 pruebas no estresantes practicadas en 23 pacientes 68 resultaron reactivas, siendo una hiporeactiva y una francamente patológica. Se practicó monitorización intraparto en todos los casos siendo sólo patológica el anteriormente indicado.

11. Apgar y gasometría

Cinco de los R.N. tuvieron un índice de Apgar por debajo de 7 y sólo uno

nació francamente deprimido. Los valores de pH fueron inferiores a 7.20 en 4 de los fetos.

12. Complicaciones durante el puerperio

Fueron escasas constatándose 2 fiebres puerperales y muy frecuentemente la anemia. En todos los casos fue inhibida la lactancia ya que la heroína se halla en la leche materna.

13. Somatometría neonatal

Siete de los R.N. se hallaron por debajo de la media española. Seis presentaron un bajo peso.

14. S.A.O. en el recién nacido

Se presentó en 23 de los R.N. Los signos y síntomas más frecuentes fueron los neurológicos estando la irritabilidad presente en todos ellos, siendo igualmente frecuentes el tremor, alteraciones del llanto y de la succión y poco frecuentes, la disnea, sudoración y convulsiones.

La aparición de las manifestaciones clínicas fue muy precoz. En el 90% en las primeras 24 horas. En el 80% la duración fue menor o igual a una semana, aunque en tres casos la duración se prolongó 3 semanas. Preferentemente la irritabilidad y el tremor fueron los signos de manifestación más precoz y de mayor duración.

Catorce de los R.N. necesitaron una vigilancia neonatal y en dos de ellos su ingreso en cuidados intensivos.

En todos los casos se determinaron alcaloides del opio y reacción específica de la heroína en orina siendo positivo en todos ellos, no existiendo una reacción directa entre positividad y cuadro clínica. No se observó una reacción directa entre dosis de heroína materna, inicio, duración y gravedad del S.A.O. El tratamiento de los R.N. fue con fenobarbital (7 casos) asociado a Diazepan y Elixir paregórico en un caso. El tratamiento osciló entre 5 y 30 días.

15. Patología concomitante en el R.N.

La patología más frecuente fue la hiperbilirubinemia en 6 casos. Fue frecuente igualmente la infección urinaria, la sifilis congénita y 4 casos de malformaciones (microcefaleas). La serología hepática demostró anticuerpos Hbs y Hbc positivos en 4 casos a los que se administró globulina hiperinmune antihepátitis B.

B. EFECTOS EN GINECOLOGIA

Hemos llevado a cabo estudios semejantes a los de obstetricia.

La edad, estado cívil, nivel intelectual de las pacientes no difiere de los casos obstétricos. El índice de abortos en estas mujeres fue sin embargo muy superior, el 50% de ellas habían abortado siendo casi todos abortos provocados.

1. Alteraciones menstruales

Ha sido característico observar que el inicio de la drogadicción se ha acompañado de alteraciones menstruales, dominando las alteraciones en la frecuencia llegando con el tiempo hasta la amenorrea (40%).

2. Efectos sobre la sexualidad

Ha sido un hallazgo casi constante la disminución de la libido que produce la heroína. El 70% de las pacientes manifestaron una disminución de la misma y el 25% una perdida total. No se ha hallado una tendencia a la homosexualidad.

3. Efecto sobre las mamas

Los efectos que sobre el área hipotálamo hipofisiaria produce la heroína motivó la aparición de galactorrea en el 15% y la disminución del tamaño de las mamas en el 69% de las drogadictas.

4. Otros síntomas ligados a la esfera genital

Se ha insinuado que la drogadicción a la heroína produce frecuentemente dismenorrea, algias pélvicas, leucorrea e hirsutismo y que este último persistiría incluso al cesar la drogadicción. En nuestro material la dismenorrea aconteció en el 33% de las pacientes, las algias pélvicas en el 25% y un 8.5% indicaron haber notado ligero hirsutismo.

5. Valores de FSH, LH y PRL

Los hallazgos evidencian una afectación directa de la droga sobre el eje hipotálamo hipofisiario. Las cifras de FSH estuvieron francamente elevadas en el 70%, la LH por debajo de la normalidad en el 42% y la PRL en el 48%. Estos valores quizás justifiquen la disminución del volumen de las mamas.

6. Enfermedades de transmisión sexual

Su incidencia ha sido extraordinariamente elevada. El 56% padecían tricomoniasis; el 13% gardnerella vaginalis; el 15% gonococcia; el 37% sífilis el 7% infección por HPV 11 y el 2% herpex. Aunque no es posible identificar como E.T.S. la anexitis, esta se halló en el 29% de las pacientes. En la actualidad investigamos anticuerpos HTLV III (SIDA).

DISCUSION

HEROINA

Los principales efectos GINECOLOGICOS de la farmacodependencia a la heroína descritos han sido:

1. Sobre la Menstruación:

Acontecen en cerca del 85% de las drogadictas. La forma más común es el progresivo retraso hasta el cese total. Su aparición es temprana (1 a 4 meses) tras el comienzo de la administración (17, 32, 62, 69, 98) y retorna a la normalidad entre pocos días (17, 53) y varios meses, hasta 17 (98) tras cesar esta. El mecanismo fisiopatológico desemboca en una disregulación del eje hipotálamo hipofisiario. Es el síndrome más común y causante igualmente de infertilidad (64%) (98, 99).

2. Sobre la Sexualidad:

Si bien a dosis bajas y durante la abstinencia puede ser afrodísiaco (17, 55), a medio plazo la pérdida de la libido es constante (98). Se ha descrito la aparición de tendencia a la homosexualidad (5%) y orgasmo retardado 2,5% (9).

3. Sobre las Mamas:

Es común la aparición de galactorrea (62), que llega a afectar el 25% de las drogadictas (9) acompañado de una disminución del tamaño de las mamas.

4. Sobre la Fertilidad:

Se observa reducida, en ocasiones por la edad (9) que hace que muchas sean solteras (85%) o nulíparas, pero son frecuentes los abortos espontáneos y provocados (99). Justificaría la infertilidad:

- El efecto directo de la droga a nivel hipotálamo hipofisiario.
- Anovulación y disminución de la libido.
- La mayor frecuencia de enfermedades venéreas.

— La frecuente impotencia e infertilidad del varón.

5. Otros Síntomas:
Se han descrito (9, 62, 98):

— Dismenorrea (4.50%) que podría justificarse por las enfermedades venéreas, inflamatorias, prostitución.

— Algias pélvicas: (7.5%) secundarias o coincidentes con inflamaciones o infecciones genitales.

— Leucorrea: (20%).

— Hirsutismo: Tanto durante la drogadicción (22%), como al cesar (60%).

HEROINA EN OBSTETRICIA:

1. Principales Complicaciones:

Durante el embarazo:

Anemia y malnutrición: son comunes (13, 22, 71, 73, 100).

Se han constatado 10 casos de anemia, mientras que malnutrición se encontró en 25 de los 30 casos.

Toxemia: se eleva a dos o tres veces por encima de la frecuencia normal.

Autor	Año	Frecuencia
Stern	1966	15%
Pelosi	1975	3 veces lo normal
Perlmutter	1974	11-15%
Connaughton	1977	9,5%

Si bien algunos encuentran una frecuencia menor de lo normal (28), nosotros no tuvimos ningún caso.

Patología Infecciosa: Es enormemente frecuente dadas las malas condiciones higiénicas al inyectarse. Se describen enfermedades tales como abcesos, pielonefritis, endocarditis séptica, infecciones pulmonares, tuberculosis, malaria, tetano, salpingitis, vaginitis (55, 62, 73, 97).

Hepatitis: es una de las patologías más frecuentes.

Autor	Año	%	Comentarios
Stern	1966		
Louria	1967		
Perlmutter	1967		
Stone	1971		
Connaughton	1977	12	272 casos
Pelosi	1975	15.5	
Ugalde	1983		2/11 casos durante el embarazo
Nosotros	1985		3/17 "

Gonorrea: acompaña comúnmente a la heroinomana aunque en menor frecuencia que en la sífilis.

Autor	Año	No. Casos	%
Claman	1962		41
Perlmutter	1967		41
Louria	1967		24
Pelosi	1975	118	20
Ugalde	1983	11	17
Connaughton	1977	278	10

Nosotros no detectamos ningún caso de gonorrea.

La **sífilis** se considera la enfermedad venérea más comun entre las drogadictas. Su origen debe buscarse, más que en la promiscuidad, en la prostitución para el logro de la droga ya que se conoce, que incluso la líbido suele estar disminuida (98).

Su incidencia según la literatura es muy elevada:

Autor	Año	No. casos	%	Comentarios
Stern	1966		20	
Perlmutter	1967		24	
Stoffer	1968	100	67	
Pelosi	1975	118	25	(35 casos recién nacidos)
Rementería	1977		20	17,3% en el R.N.
Connaughton	1977	278	47	
Ostrea	1979	830	57	
Zonoio	1981	15	26,5	5,8% en el R.N.
Ugalde	1983	11	36,3	condilomas: 2 trichomanas: 3

Nosotros tuvimos en 9 casos pruebas reaginicas y treponemicas positivas y un recién nacido con sífilis congénita.

Complicaciones Ante e Intraparto:
R.P.M:

Se presenta entre un 10 y un 25% de los casos.

Autor	Año	Frecuencia
Perlmutter	1974	11%
Pelosi	1975	21,1%
Connaughton	1977	11,1%
Ostrea	1979	12,2%

En 10 de nuestras pacientes hubo rotura prematura de membranas.

Meconio: relacionado con episodios repetidos de sobre dosis, abstinencia y factores de stress anteparto, suelen alcanzar un 20 a un 30% (13, 71, 75). Nosotros nos encontramos con la existencia de líquido meconiado en 6 casos.

Cinética Fetal: se halla disminuida tras la administración de la droga y muy elevada durante el SAO en la madre (11). Nosotros no pudimos sacar conclusiones a este respecto pues la valoración cardiotocográfica no se pudo correlacionar con la administración de la droga.

Hemorragias del Tercer Trimestre: Se ha descrito que la placenta previa y el abruptio son más frecuentes en la heroinomana (71, 73, 75, 97, 112) hecho que no apreciamos en ninguno de nuestros casos.

Presentación de Pelvis: La frecuencia es superior a lo normal (14,100) siendo unas tres veces más frecuentes (74, 75). Nosotros no tuvimos ningún caso.

Se ha hablado de que bajo el efecto de la droga el primer período del parto es más corto (74), si bien hay quien informa que los tres períodos del parto se hallan acortados (2, 62, 97, 100). Se insiste que el acortamiento se debería (17, 55) a que los pacientes llegan a la clínica en fases avanzadas de dilatación e incluso en período expulsivo.

De nuestros casos no podemos establecer conclusiones y sólo en tres pacientes las condiciones de inicio fueron de dilatación completa.

No existe unanimidad sobre la incidencia de cesáreas y la mayoría de es-

tudios indican que es normal, si bien hay quien insiste (22, 71) que la incidencia es mayor, por el elevado número de casos de sufrimientos fetales intraparto. Nosotros tuvimos tres cesáreas y de ellas una por sufrimiento fetal.

También se cita una incidencia tres veces superior a lo normal de retenciones placentarias (73, 97), hemorragias del alumbramiento (14, 22, 62) y del puerperio inmediato (17, 62, 75), que no tuvimos en ningún caso.

Durante el puerperio se menciona como una complicación frecuente la infección puerperal (62, 73, 112), que pudimos constatar en dos pacientes.

Prematurez

La disminución en la duración del embarazo, es muy frecuente en los distintos trabajos de la bibliografía, siendo una de las causas fundamentales de mortalidad perinatal. La causa de la prematurez se desconoce.

Autor	Año	%	Comentarios
Claman	1962	40	resumen de los 6 primeros trabajos de la literatura
Stern	1966	18,5	
Perlmutter	1967	56,5	
Naeye	1973	50,6	Edad media 35 semanas
Pelosi	1975	22,9	Postmadurez 5,9%
Ostrea	1979	25	
Zanoio	1981	11,7	
Ugalde	1983	33	

De nuestros casos tres recién nacidos fueron prematuros.

Pesos Fetales

La disminución del peso fetal así como el retardo del crecimiento son complicaciones comunes en la heroinómana. Se indican como factores etiológicos la malnutrición materna, que sería fundamental, o el efecto directo de la heroína, quinina u otros adulterantes (75).

La disminución del peso fetal con relación a la normalidad es siempre superior a los 250 gr., si bien se han descrito casos extremos:

Autor	Año	Pesos	%	Comentarios
Claman	1962	2.600	–	Peso medio resumen de los 6 primeros trabajos de la literatura.
Claman	1962	<2.500	40	20 casos. Media 2.710
Perlmutter	1967	<2.500	66,5	
Louria	1967	<2.500	40	
Perlmutter	1974	<2.500	50	
Zelson	1971	<2.500	49,4	40,5% a término. 384 casos
Stone	1971	<2.500	50	382 casos
Rajegowa	1972	2.600	–	Ligeramente superior a los tratados con metadona.
Statler	1972	<2.500	80	72 de 90 casos
Pelosi	1975	<2.500	24,3	118 casos
Echevarría	1983	–	–	13 casos, 500 gramos menos de lo normal
Ugalde	1983	2.745		
Connaughton	1977	<2.500	47,6	
Nosotros	1985	<2.500		5 de 17 casos

En nuestra casuística, cinco de los recién nacidos tuvieron un peso por debajo de 2.500 gr., tres de ellos a término y pequeños para la edad gestacional y los otros dos fueron prematuros y adecuados a la edad gestacional.

SAO en el Recién Nacido (Síndrome de abstinencia a opiáceas).

Según los datos de la literatura entre el 50-90% presentaban sintomatología más o menos aguda:

Autor	Año	% con SAO	Comentarios
Kunstadter	1958	65-90	
Claman	1962	casi todos	20 casos
Stoffer	1968	57,5	40 casos, 7 muertos 9 graves
Stone	1971	67,5	382 casos
Zelson	1971	67,4	178 severos, 81 leves 384 casos
Statler	1972	72	100 casos
Perlmutter	1974	85	entre el 58 y el 81%
Pelosi	1975	57	64 casos de 118
Zanoio	1981	23,5	Aparición media 15hs
Echevarría	1983	38,4	13 casos

En nuestra casuística se presentó en 23 de 30 recién nacidos.

No existe unanimidad en cuanto a tiempo, dosis de la droga y aparición del

SAO en el recién nacido. Parece ser que lo más importante es la relación con la cantidad de la última dosis recibida y el tiempo transcurrido hasta el parto (113)

En 4 de nuestros casos en que conocíamos la última dosis de heroína y el tiempo transcurrido antes del parto que era menor de 24 hs, todos los recién nacidos presentaron manifestaciones de abstinencia, predominando las formas leves del SAO y solamente en dos casos la gravedad del cuadro requirió vigilancia intensiva.

PATOLOGIA CONCOMITANTE Y MALFORMACIONES

La incidencia de malformaciones es superior a lo normal. Perlmutter (75) no encuentra una incidencia mayor. Así se han descrito microcefalias, hipospadias, alteraciones cromosómicas, pabellón auricular bajo, paladar hendido, luxación de cadera, etc.

Entre las descripciones existentes resaltamos:

Autor	Año	Embarazos	Malformaciones
Perlmutter	1967	22	3
Zelson	1971	384	2
Tricomi	1976		3,2%
Ostrea	1979	830	2,4%
Echevarría	1983	13	2,4%

En nuestros casos, encontramos una luxación de cadera y 4 casos de microcefalia.

Como patología asociada se encuentra: sífilis congénita entre el 5 y el 25% (73, 82, 112). Nosotros encontramos dos casos. Gonorrea oftálmica (30) en un 0,8%; neumonía por aspiración 9,2% (73); hiperbilirrubinemia en el 20,3%, (9). Nosotros la encontramos en 6 casos. Membrana hialina entre el 0% (35) y el 25% (73) y el HBsAg en el 1,7% (74). Además nosotros hemos encontrado tres casos de infección urinaria, un caso de hipoglicemia y un caso de enterocolitis.

COCAINA

Existe en las hojas de erythroxylon coca y otras especies de erythroxylon, árboles nativos de Perú y Bolivia donde han sido usadas durante siglos por los nativos para aumentar la resistencia y promover una sensación de bienestar. Es degradada en el organismo por estearazas plasmáticas, siendo su vida media de aproximadamente 1 hora.

Recientemente se ha descrito (95) una interacción recíproca del THC y cocaína, lo que puede evidenciar una acción en el sistema neurohormonal. Mientras el THC reduce la actividad motora, la cocaína la incrementa. Así también la cocaína a cualquier dosis aumenta la LH mientras el THC la disminuye. Se sugiere que este efecto de la cocaína sobre la LH estaría mediatizado por el sistema noradrenérgico. Se observó también una caída de prolactina.

Dentro de la escasa bibliografía existente Acker (1) reporta un caso de abruptio placentae asociado con el uso de cocaína.

MARIHUANA

1. Cambios hormonales

Los cannabinoides a largo plazo pueden inducir trastornos de la fisiología alterando el potencial reproductivo. Producen un doble efecto: actua sobre el área neuroendocrina y más importante, sobre las celulas germinales.

Por estudios se conoce que el Tetrahi-

drocannabinol (THC) es capaz de producir (7) disminución de hormonas hipofisiarias (FSH, LH, PRL) y esteroides (estrogenos, progesterona y andrógenos). Pequeñas dosis de THC produce disminución de los niveles hormonales al cabo de 60 min. y durante 24 horas (39). Esta disminución no acontece si se administra HCG indicando que la acción del THC no es en gonadas ni hipófisis sino a nivel hipotalámico.

2. Ovulación

Por su acción antigonadotropa el THC es anovulador, pudiendo ser restaurada con HCG (7). Igualmente se ha demostrado que la ovulación retorna a lo normal seis meses después de suspender la droga (76).

3. Lactancia

El THC se acumula en la leche materna (1), suprime las enzimas necesarias para producir y mantener la lactancia así como una disminución del volumen de las glándulas mamarias (39). Se atribuye la causa de estas anormalidades a la alteración en la secreción de prolactina.

4. Embarazo y Feto

Se ha demostrado (7, 63) que el THC pasa a través de la placenta alcanzando concentraciones en el feto tan altas como en la madre (37), pudiendo causar aumento de la frecuencia de abortos, muertes intrauterinas, y disminución de pesos fetales, esto debido a alteraciones de la función placentaria, reduciendo la cantidad de andrógenos disponibles para su conversión en estrógenos y disminuyendo también el flujo sanguíneo uterino (52).

Se necesitó mayor número de maniobras de resucitación en los recién nacidos los cuales presentaban menor actividad y parecían muertos (7). Otros estudios (115) encuentran una notable relación con el escaso desarrollo fetal, bajo peso al nacer, talla disminuida y menor circunferencia cefálica.

5. Teratogenicidad

En animales de experimentación se ha observado la aparición de malformaciones congénitas (anencefalias, espinas bibidas y onfaloceles) lo que indica que los cannabinoides son capaces de producir aberraciones cromosómicas y mutaciones genéticas.

Se han publicado dos casos de alteraciones óseas en humanos. Hech (38) informa de un recién nacido con déficit de la porción terminal de los dedos de la mano izquierda y sindactilia derecha. Zelweger (114) informa de alteraciones del tarso, metatarso y ausencia de falanges en pie derecho.

6. Efecto en Varones

Se han hallado en hombres fumadores crónicos cambios en el volumen y recuento espermático (7, 24, 25, 87). Igualmente la motilidad espermática fue anormal cambios que regresaban a las 4 semanas tras dejar de fumar (39). Otros estudios (25) han mostrado también una disminución del peso testicular, de los tubulos seminíferos, de la espermatógenesis y la función de las células de Leydig.

L.S.D. (Acido dietil amino lisergico)

No existe unanimidad sobre las malformaciones producidas por la ingesta de

LSD, demostrándose en unos casos (19, 20) un aumento significativo de anomalías cromosómicas, que no han sido confirmados en estudios semejantes, realizados por otros (41, 105). El 50% de los recién nacidos presentaron anomalías cromosómicas mínimas en leucocitos de sangre de cordón en el momento del parto, pero que ya no se detecto pasados tres meses (45), no confirmada por otros autores (26).

También se evidencian posibles alteraciones congénitas en recién nacidos. Así se ha descrito la aparición de aplasia unilateral de tibia (114), ausencia de osificación completa en la mano (38), cardiopatías (10), malformaciones del tubo neural que llegaron al 10% de los casos (43).

Otros (38, 48, 54) no han hallado aumento significativo del número de malformaciones que no pudieran ser justificadas por otros factores. Al igual ocurrió en animales de experimentación (8, 38, 110).

Lo que parece que sí aumenta el índice son los abortos (8, 43, 60, 66) sobre todo en los casos en que el LSD lo tomaban ambos cónyuges y menos cuando sólo lo hacia el padre. También se ha reportado mayor incidencia de fetos muertos y retardo del crecimiento.

METADONA

Aunque existen criterios dispares, hoy está plenamente demostrado que los recién nacidos de madres adictas a la metadona presentan un síndrome de abstinencia a opiáceos (SAC) más grave que con la heroína e incluso con una mayor frecuencia (6), siendo más difícil de controlar, pudiendo aparecer más tardiamente y necesitando mayor estancia de los recién nacidos en el hospital. Así (79) se halló que la incidencia de irritabilidad, tremor y la duración del mismo fue superior en los recién nacidos de embarazadas tratadas con ésta droga y que la necesidad del tratamiento del recién nacido con fenobarbital, así como el tiempo necesario de tratamiento fue superior.

La mayoría de autores (11, 22, 79, 101), indican que las complicaciones obstétricas son mucho menores que en las madres heroinómanas, por lo que desde el punto de vista materno sería beneficioso. Serían mejores los controles gestacionales por la mayor participación de la drogadicta, mejoraría la nutrición materna y con ello la del recien nacido (41, 101).

Igualmente la incidencia de sífilis (11, 22) gonorrea, celulitis, hepatitis y anemia aunque más frecuente que en las gestantes normales (18%), serían menos comunes que en heroinómanas no tratadas.

Otros estudios sólo hablan de una incidencia mayor de retardo de crecimiento (41) y una menor talla del recién nacido (101).

Respecto al posible efecto sobre malformaciones cromosómicas fetales (2) halló que el 10% de los leucocitos maternos y fetales mostraban cambios cromosómicos. Sin embargo, Van Blerk (108) no han encontrado anomalías congénitas.

Los programas de detoxificación han tenido poco éxito ya que la mayoría de las pacientes vuelven al consumo de la heroína bien al final del embarazo o posteriormente requiriendo nuevos ingresos hospitalarios (15).

BIBLIOGRAFIA

1. ACKER D; SACHS BP; TRACEY K; WISE E (1983): Abruptio placentae

assocciated with cocaine use. A.J. Obstet. Gynecol 146: 220-221.

2. ALARCON, C. (1978). Aspectos farmacológicos de las sustancias capaces de producir dependencia y adicción. JANO 309: 21-34.

3. AL-HUJAJ, M. y SCHONTHAL, H. (1972). H.A.A. in drug addicts. Lancet 1: 205-205.

4. ALLOZA J.L.; Síndrome de abstinencia, por narcóticos en recién nacidos. JANG, 561, 44-45, 1983.

5. AMOROSE A.P., y NORUSIS M.J.: Cytogenetics of methadone-managed and heroin-additecd pregnant women and their newborn infants. Am. J. Obstet. Gynecol. 124, 635-640, 1976.

6. ANNUNZIATO D. Neonatal addiction to methadone. Pediatric 47, 787-790, 1971.

7. ASCH RH, SMITH CG: Effects of Marihuana on reproduction. Contemporary Obs/Gyn. 1983, 22, 217-225.

8. AUERBACH; y RUGOWSKI J.A.: Lysergic acid diethylamide: effect on embryos. Science 157: 1325-1326, 1967.

9. BAI, J.: GREENWALD, E.: CATERINI, H. y KAMINETZKY, H. (1974). Drug Related Menstrual Aberration. Obstet. Gynecol. 44: 713-719.

10. BERLIN C.M., JACOBSON C.B.: Psychodelic drugs a threat to reproduction? Pediatric Res. 4: 377, 1970.

11. BLINICK G, WALLACH R., y JEREZ E.: Pregnancy in narcotic addicts treated by medical withdrawal. Am. J. Obstet. Gynec. 105, 997-1003, 1969.

12. BLINICK G.: Fertility of narcotic addicts and effects of addiction on the offspring. Social Biol. 18, 345-351, 1971.

13. BLINICK, G.; TAVOLGA, W. y ANTOPOL, W. (1971). Variations in birth cries of newborn infants from narcotic-addicted and normal mothers. Am. J. Obstet. Gynecol. 110: 948-956.

14. BLINICK G: INTURRISI C.E.; JEREZ E.; WALLACH R. Methadone assays in pregnant women and progeny. Am. J. Obstet. Gynecol. 121. 617-621, 1975.

15. BLINICK, G.; WALLACH, R.; JEREZ E. y ACKERMAN, B.D. (1976). Drug addiction in pregnancy and the neonate. Am. J. Obstet. Gynecol. 125: 135-142.

16. BOLTON P.F: Drugs of abuse. En Hawkins D: Drugs and Pregnancy. Pag. 128-154. Edit: Churchill Livingstone; Londres

17. CLAMAN, A. y STRANG, R. (1962). Obstetric and ginecologic aspects of heroin addiction. Am. J. Obstet. Gynecol. 183: 252-257.

18. COBRINIK, R.W.; HOOD, R.T. y CHUSID, E. (1959). The effect of maternal narcotic addiction in newborn infant. Review of the literature and report of 22 cases. Pediatrics 24: 288-292.

19. COHEN M.M., MARINELLO M.J. y BACK N.: Chromosomal damage in human leukocytes induced by lisergic acid diethylamide. Science 155: 1417-1419, 1967.

20 COHEN M.M., HIRSCHHORN K., y FROSCHWA: In vivo and in vitro chromosomal damage induced by LDS—25. New Eng. J. Med. 277: 1043-1099. 1967.

21. COHEN M.M., y MUKHERJEE AB.: Meiotic chromosome damage induce by LSD-25. Nature 219: 1072-1074. 1968.

22. CONNAUGHTON, J.F.; REESER, D.; SCHUT, J. y FINNEGAN, L. (1977). Pe-

rinatal addiction: outcome and management. Am. J. Obstet. Gynecol. 129: 679-686.

23. DESMOND, M.; FRANKLIN, R.; BLATTNER, R. y HILL, R. (1961). The relation of maternal disease to fetal and neonatal morbility and mortality. Pediatric clinics North Amer. 8: 421-429.

24. DELTERIO S, FUAUD B, BARTKE A. MAYFIED D.: Cannabinoids in male mice: effects on fertility and spermatogenesis. Science 1982, 216, 315-316.

25. DIXIT VP, SHARMA VN, LOHIYA NK,: The effect of chronically administered cannabis extract on the testicular function of mice. Europ. Phamacol. 1974, 26, 111-114.

26. DUMAS K.W.: Parenteral drug usage: effect upon chromosomes of progeny. Pediatrics 47: 1037-1041. 1971.

27. ECHEVARRIA, J.; CALLEN, M.; ALUSTIZA' E.; ORUETA, Y.; TRABA, L. y PAISAN, L. (1983). Hallazgos neonatales en hijos de drogadictas. An. Esp. Pediatr. 19: 439-443.

28. EGOZCUE J., IRWIN S., MARUFFO CA: Chromosomal damage in LSD users. Jama 204: 214-218. 1968.

29. FABRE R, TRUAUT R.: Cañamo Indiano. Tratado de Toxicología Editorial Paraninfo, Madrid, 1977. Pgs. 157-161.

30. FINNEGAN L,P; CONNAUGHTON J, F; EMICH J, P. y WELAND W, F: Comprehensive drug problems. 1: 795, 1972.

31. FREIXA F.: Alucinógenos. En: Freixa F. y Soler Insa PA: Toxicomanias un enfoque multidisciplinario pág. 233-245 (Ed: Fontanela Barcelona. 1980).

32. GAULDEN, E.; LITTLEFIEL, D.; PUTOFF, O. y SIEVERT, A. (1964). Menstrual abnormalities associated with heroin addiction. Am. J. Obstet. Gynecol. 90: 155-160.

33. GEBER W.F.: Congenital malformations induced by mescaline, lysergic acid diethylamide and bromolysergic acid in the hamster. Science 158: 265-266. 1967.

34. GISBERT, J.A. (1977). Intoxicaciones por sustancias psicoactivas. En Medicina Legal y Toxicología, Ed. Fundación García-Muñoz. Sección Saber. Valencia. pp. 152-161.

35. GLASS, L.; RAJEGOWDA, B.K. y EVANS, H.E. (1971). Absence of respiratory distress syndrome in premature infants of heroin addicted mothers. Lancet 2: 685-686.

36. GOODFRIEND, M.I.; SHEY, I. y KLEIN M. (1956). The effects of maternal narcotic addiction on the newborn. Am. J. Obstet. Gynecol. 71: 29-36.

37. HARRISON R, MANTILLA B.: Prenatal toxicity maternal distribution and placental transfer of Tetrahydrocannabinol. J. Pharmacol. 1972. 180, 446-453.

38. HECH F, BEALS RK, LEES MH, JOLLY H, ROBERTS P.: Lysergic-acid-diethilamide and cannabis as possible teratogens in man. Lancet II. 1968, 1.087.

39. HEMBREE WC,: Long-term marihuana use: can it reduce fertility? Contemporary Obs/Gyn. 1984. 23, 67-72.

40. HILL, R.M. y DESMOND, MH. (1963). Management of narcotic withdrawal syndrome. Pediat. Clin. North. Amer. 10: 67-72.

41. HUGUET, E. (1980). Estat actual de l'acció de certes toxicomanies maternes sobre linfant gestat sota llurs influéncies Annals de Medicina 62: 655-662.

42. IRWIN S, y EGOZCUE J: Chromosomal abnormalities in leucocytes from LSD-25 users. Science, 157, 313-314. 1967.

43. JACOBSON CB. y BERLIN CM: Possible reproductive detriment in LSD users. Jama: 222, 1367-1373, 1972.

44. JAFFE J,H; MARTIN W,R; ANALGESICOS y antagonistas opiáceos. En GOODMAN A; GOODMANL; GILMAN A: Las bases farmacológicas de la terapeútica. pág. 516-532. Ed.: Panamericana, Buenos Aires.

45. JAGIELLO G. y POLANI PE: Mouse germ cells and LSD-25. CYTOGENETICS 8: 136-147. 1969.

46. JARVIK LF. y KATO T: Is Lysergide a teratogen? Lancet i: 250 1968.

47. KAHN, E.; NEUMANN, M. y POZK, G. (1969). The course of the heroin withdrawal syndrome in newborn infants treated with phenobarbital or chlorpromazine. J. Pediatrics. 75: 495-501.

48. KARAKUSHANSKY G, NEW RF, GARDNER LJ.: Lysergide and cannabis as possible teratogens in man. Lancet II. 1969. 150-151.

49. KOLODNY R. C. MASTERS WH, KOLODNER AB. Depresion of plasma testosterone levels after chronic intensive marihuana use N. England J Med. 1974 290: 872-876.

50. KUNSTANTER, R.H.; KLEIN, R.I.; LUNDEEN, E.C.; WITZ, W. y MORRISON, M. (1958). Narcotic withdrawal symptoms in newborn infants. JAMA 268: 1.008-1.010.

51. LAPORTE J.: Las drogas: aspectos farmacológicos y epidemiológicos. Perspectivas terapéuticas con su fundamento farmacológico. Vol. V. Sistema Nervioso Central. Fundación García Muñoz Valencia, 1981. Pgs. 492-496.

52. LEMBERGER L, SILVERSTEIN SD, AXELROD J. KOPIN IJ.: Marihuana studies on the disposition and metabolism of delta-9-tetrahidrocannabinol in man. Science 1970. 170, 1.320-1.322.

53. LITT, I.F. y COHNE, M.I. (1970). The drug-using adolescent as pediatric patient. Pediatric. 77: 195-202.

54. LONG SY: Does LSD induce chromosomal damage and malformations? A review of the literature. Teratology 6: 75-90. 1972.

55. LOURIA, D.; HENSLE, T. y ROSE, I. (1967). The major complications of heroin addiction. Am. Intern. Med. 67: 1-10.

56. MAHENDER, A.; HARPER, R.G, y STERN, G. (1971). Observations on heroin and methadone withdrawal in the newborn. Pediatrics. 48: 353-358.

57. MANN L, I; BHAKTHAVATHSALAN A; LIU M. MAKOWSKI P: The effect of methadone on fetal brain function. Am. J. Obstet. Gynecol 124: 699-704, 1976.

58. MARTIN PA.: Cannabis and chromosomes. Lancet I, 1969. Pág. 370.

59. MAURER, D.W. y VOGEL, V.H. (1954). Narcotics y narcotic addiction. Springfield, III. Charles C. Thomas, Publisher.

60. McGLOTHLIN WH, SPARKES RS. y ARNOLD DO: Effect of LSD on human pregnancy. Jama 212: 1483-1487. 1970.

61. MENDELSON JG, KUEHLE J, ELLIGBOE J. Plasma testosterone level before, during and after chronic marihuana smoking. N. England. J. Medicin. 291, 1051-1054. 1974.

62. MERIGGI E. y MANSUETO A: Tossicodipendenza in campo ostetrico e ginecologico. MINERVA GINECOL 32: 143-156. 1980.

63. MIDWIDSKY A, JOUNES MA, BESCH NF, et al: The effect of tetrahidrocannabinol on the cytosol and microsomal fractions of the term human placenta. Pharmacologist 1979, 21: 320.

64. MILKOVICH, L. y VAN DEN BERG, B.J. (1977). Effects of antenatal exposure to narcotics drugs. Am. J. Obstet. Gynecol. 129: 637-642.

65. MIRKIN BL; Drug distribution in pregnancy. En HAWKINS DF: Drugs and pregnancy. pág. 1-26 (Ed): CHURCHILL LIVINGSTONE. Londres. 1983.

66. NAEYE, R.L.; BLANC, W.; LEBLANC, W. y KHATAMEE, M.A. (1973). Fetal complications of maternal heroin addiction: Abnormal growth, infections, and episodes of stress. J. Pediatr. 83: 1.055-1.061.

67. NAHAS G, Marihuana-deceptive weed; Raven Press. New York. 1973.

68. NAHAS G, Aspectos biomédicos del consumo del cannabis. Avances en terapéutica, 10, 183-199, 1980.

69. NEUBERG, R. (1970). Drug addiction in pregnancy: A review of the problems and their management. J. Obstet. Gynec. Brit. Comm. 77: 1.117-1.122.

70. NEWMAN R.G; BASHKON S; y CALKO D: Results of 313 consecutive live births of infants delivered to patients in the New York City. Methadone maintenance treatment program. Am. J. Obstet. Gynecol. 15: 233-237: 1975.

71. OSTREA, E.M.; CHAVEZ, C.J. y STRAUSS, M.E. (1976). A study of factors that influence severity of neonatal narcotic withdrawal. J. Pediatr. 88: 642-645.

72. OSTREA, E.M. y CHAVEZ, C.J. (1979). Perinatal problems (excluinding neonatal withdrawal) in maternal drug addiction. A study of 830 cases. J. Pediatr. 94: 292-295.

73. PELOSI, M.A.; FRATTAROLA, M.; APUZZIO, J.; LANGER, A.; HUNG, C.T.; OLESKE, J.M.; BAI, J. y HARRIGAN, J.T. (1975). Pregnancy complicated by heroin addiction. Obstet. Gynecol. 45: 512-515.

74. PERLMUTTER, J.F. (1967). Drug addiction in pregnant women. Am. J. Obstet. Gynecol. 99: 569-572.

75. PERLMUTTER, J.F. (1974). Heroin addiction and pregnancy. Obstet. Gynecol. Surv. 29: 439-446.

76. PERSAUD I, ELLINGTON A.: Cannabis in early pregnancy. Lancet. II. 1.036. 1967.

77. PERSAUD I, ELLINGTON A, Teratogenic activity of cannabis resin. Lancet II. 1968, 406-407.

78. PRITCHARD J.A., MASON R., CORLEY M., and PRITCHARD S.: Genesis of severe placental abruptio. Am. J. Obstet Gynecol. 108: 22, 1970.

79. RAJEGOWA, B.K.; GLASS, L.; EVANS, H.E.; SWARTZ, D.P. y LEBLANC. W. (1972). Methadone withdrawal in newborn infants. J. Pediatr. 81: 532-534.

80. RAMIREZ RUIZ, Editorial ABC Madrid. Domingo 11-XI-1984.

81. REDDY A, M; HARPER RG y STERN G: Observations on heroin and methadone withdrawal in the newborn. Pediatric 48: 353-358, 1971.

82. REMENTERIA, J.L. (1977). Drug abuse in pregnancy and neonatal effect. The C.V. Mosby company St. Louis.

83. REMOHI J., PARDO G.; LEGUA V., BONILLA-MUSOLES F.: Revisión de conjunto: LSD. Metadona y Reproduc-

ción. Acta Ginecológica 42: 450-459. 1985.

84. RITCHIE JM; GREENE N. (1981): Anestésicos locales. En: GOODMAN A; GOODMAN L; GILMAN: Las bases farmacológicas de la terapéutica. pp. 306-320. Ed. Panamericana. Buenos Aires.

85. ROSEN, M. (1972). Use of diazepam in neonatal narcotic withdrawal syndrome. Pediatric. 49, 314-317.

86. SCHNECK, H. (1958). Narcotic withdrawal symptoms in the newborn infant resulting from maternal addiction. J. Pediatric. 52: 584-587.

87. SCHWARTZ S, HARCLERODE J, NYQUIST SE: Effects of delta-9-tetrahidrocannabinol administration on marker proteins of rat testicular cells. Life Sci. 1978, 22. 7.

88. SHUTE, E. y DAVIS. M. (1933). Effect on infant of morphine administered in labor. Surg. Gynec. Obst. 57; 727-736.

89. SOLER, P.A. (1981). Opiáceos. En Toxicomanías. Un enfoque multidisciplinario. Ed. Fontanella. Barcelona. pp. 247-255.

90. SOLER, P.A. y SOLE, J.R. (1981). Clínica de los opiáceos. En Toxicomanías. Un enfoque multidisciplinario. Ed. Fontanella. Barcelona. pp. 339-352.

91. SOLER INSA PA: Problemática y aspectos del tratamiento de los heroinómanos. En FREIXA F y SOLER INSA PA: Toxicomanía un enfoque multidisciplinario: pág. 493-524. Barcelona.

92. SOLER, P.A. (1984). Síndrome de abstinencia de opiáceos: patogenia, clínica y tratamiento. Sandorama III; 5-11.

93. STATER, D.E. y WARDELL, J.N. (1972). Heroin addiction during pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 113: 273-280.

94. STEG, N. (1957). Narcotic withdrawal reactions on the newborn. A.M.A. Am. J. Dis. Child. 94: 286-288.

95. STEGER RW; SILVERMANN AY; JOHNS A; ASCH R. (1981): Interactions of cocaine and Tetrahydrocannabinol with the hypothalamic—hypophysial axis of the female rat. Fertil Steril 35: 567-572.

96. STEINBERGER E, DIXEM WJ,: Some observations on the effects of heat on the testicular germinal epithelium. Fertil Sterl. 10, 578-594, 1959.

97. STERN, R. (1966). The pregnant addict. Am. J. Obstet. Gynecol. 94: 253-267.

98. STOFFER, S. (1968). A ginecologic study of drug addicts. Am. J. Obstet. Gynecol. 101: 779-786.

99. STOFFER, S.; TWEEDDALE, D.N. y SAPIRA, J.D. (1968). Secondary amenorrhea persisting after cessation of narcotic addiction. Obstet. Gynecol. 101: 779-783.

100 STONE, M.L.; SALERNO, L.J.; GREEN, M. y ZELSON, C. (1971). Narcotic addiction in pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 109 (s): 716-723.

101 STRAUSS, M.E.; ANDRESKO, M.; STRYKER, J.C.; WARDELL, J.N. y DUNKEL, L.D. (1974). Methadone maintenance during pregnancy: Pregnancy, birth, and neonate characteristics. Am. J. Obstet. Gynecol. 120: 895-900.

102. SUSSMAN, S. (1963). Narcotic and methamphetamine use during pregnancy. Effect on newborn infants. Am. J. Dis. Child. 106: 325-332.

103. SKAKKEBACK NE, PHILIP J. y RAFELSEN OJ: LSD in mice: Abnormalities in meiotic chromosomes. SCIENCE 160: 1246-1248. 1968.

104. TITUS RJ; Lysergic acid diethyamide. Its effects on human chromosomes and human organism in utero a review of current findings. Intern Addict 7: 701-704. 1972.

105. TJIO JH: LSD and chromosomes. JAMA 210: 849-856. 1969.

106. TRICOMI, V. (1976). Annual obstetrical reports. Dept. of Obstetrics and Gynecology, Brooklyn. Cumberland Medical Center Brooklyn N.Y.

107. UGALDE, F.J.; APESTEGUI, A.; DE ARRIBA, A.; RIVERO, B.; GOROSTIAGA, J. y LARRAZ, J.J. (1983). Problemas obstétricos de la gestante drogadicta. Rev. Esp. Obst. y Gin. 42: 405-410.

108. VAN BLERK GA; MAJERUS TC; y MYERS RAM: Teratogenic potential of some psychopharmacologic drugs. A. brief review. Inter. J. Gynaecol. Obstet. 17: 399-402, 1980.

109. WALLACH RC; JEREZ E; y BLINICK G: Pregnancy and menstrual function in narcotics addicts treated with methadone. Am. J. Obstet. Gynecol. 105: 1.226-1.229, de 1969.

110. WARKANY J, TAKACS E: Lysergic acid diethilamide (LSD): No teratogenicity in rats. Science 159: 731-732. 1968. WOLFE BH. The Hippies. New American Library, New York. 1968. ZELLWEGER H, McDONALD JS, y ABBO G.: Is Lysergic Acid Diethilamide a teratogen? Lancet 2, 1066-1067.1967.

111. WERNER, A. (1969). Near-fatal hyperacute reaction to intravenously administered heroin. Jama 207: 2.277-2.278.

112. ZANOIO, L.; ZACCHE, G.; PEZZINI, M.B. y MARTINELLI, A. (1981). Consequenze ginecologiche ed ostetriche dell' uso di eroina. Minerva Ginecológica. 33: 257-262.

113. ZELZON, C.; RUBIO, E. y WASSERMAN, E. (1971). Neonatal narcotic addiction: 10 year observation. Pediatrics 48: 178-183.

114. ZELLWEGER H, McDONALD JS, ABBO, J.: Cannabis as possible teratogens in man. Lancet II, 1967: 1.066.

115. ZUCKERMAN B, ALPERT JJ, DOOLING E, et al: Substance abuse during pregnancy and newborn size. Pediatr. Res. 1980. 15:4.

116. ZUSPAN FP; GUMPEZ JA; MEJIA-ZELAYZ A; MADDEN J. y DAVIS R; Fetal stress from methadone withdrawal. Am. J. Obstet. Gyneco. 122: 43-46, 1975.