

ORIGINAL

Sustancias psicoactivas y embarazo. Estudio en una población hospitalaria de Uruguay

R. MAGRI^a, H.A. MIGUEZ^b, J. HUTSON^c, H. SUÁREZ^d, A. MENÉNDEZ^e, V. PARODI^a, G. KOREN^c Y R. BUSTOS^a

^aHospital Pereira Rossell. Facultad de Medicina. Montevideo. Uruguay.

^bCONICET. Ciudad de Buenos Aires. Argentina.

^cUniversidad de Toronto. Institute of Medical Science. Toronto. Canadá.

^dJunta Nacional de Drogas. Montevideo. Uruguay.

^eComisión de Control de Tabaquismo. Montevideo. Uruguay.

RESUMEN. Objetivo. El estudio tuvo como objetivo explorar la presencia del consumo de drogas legales e ilegales en las embarazadas atendidas en los dos hospitales públicos de mayor consulta obstétrica de Montevideo (Uruguay).

Material y métodos. Para el logro de este objetivo se consideró el examen de laboratorio del meconio de los recién nacidos. La determinación del consumo de alcohol se realizó por la determinación de los ésteres etílicos de ácidos grasos (FAEES). En el resto de las drogas se utilizó el método de ELISA.

Resultados. Las pruebas sobre meconio indicaron que el consumo en el embarazo fue de 44,0% de alcohol, 51,8% de tabaco, 8,3% de anfetaminas, 2,5% de cocaína/pasta base y 2% de marihuana. Información complementaria fue recolectada por una encuesta a la madre relacionada con los controles médicos durante el embarazo. Se halló que un 8,9% de las madres no tuvieron control prenatal. Por otra parte, desde el sistema de salud, se encontró que el 34% de los médicos que controlaron el embarazo advirtió a las gestantes sobre los riesgos del hábito

de fumar, el 27% lo hizo en relación al consumo de alcohol y un 7% sobre el uso de drogas ilegales.

Conclusiones. El estudio pone de manifiesto que el consumo de alcohol, tabaco y drogas es frecuente entre las mujeres embarazadas de Uruguay, y que se precisan intervenciones específicas en este colectivo para alertar de los riesgos del consumo de sustancias en el embarazo.

PALABRAS CLAVE: embarazo, alcohol, tabaco, drogas ilícitas, marcadores biológicos.

Psychoactive substances and pregnancy. Study of a hospital population in Uruguay

ABSTRACT. Objective. The objective of this study was to explore legal and illegal drugs in pregnant women at two of the main obstetric public hospitals in Montevideo (Uruguay).

Material and methods. To perform this objective the exams in the meconium were used. Fatty acid ethyl esters (FAEES) were used to determine alcohol consumption in the mother. For other drugs it was ELISA tests.

Results. Meconium tests indicated that alcohol consumption during pregnancy was 44.0%, tobacco 51.8%, 2.5% for cocaine/base paste, 8.3% for amphetamines and 2% for marihuana. There was more mother information from a survey carried out at medical controls during pregnancy. The results of this said survey was that 8.9% of those mothers did not have any pregnancy control. Also that 34% of

Correspondencia:

R. MAGRI
Rambla O'Higgins 4707/ 702.
Montevideo, Cp 11500. Uruguay.
Correo electrónico: magri.raquel@gmail.com

Recibido: 19-06-2007

Aceptado para su publicación: 14-11-2007

the medical doctors that controlled the mothers aware them on the smoking tobacco risks, about alcohol consumption 27% and 7.8% on illegal drugs use.

Conclusions. The present study shows that alcohol, tobacco and illicit drugs are frequently consumed by pregnant women in Uruguay, and urge for the development of specific actions at this level.

KEY WORDS: pregnancy, alcohol, tobacco, illicit drugs, biomarkers.

Introducción

Diferentes estudios¹⁻³ han señalado que tanto el alcohol^{4,5} como su asociación con otras drogas durante la gestación¹⁻⁶ causan diversos problemas para la madre y el niño, no solamente durante el período embrionario y fetal⁷⁻¹², sino también durante el resto de sus vidas. Se ha sugerido que alteraciones funcionales y estructurales en la placenta^{13,14} y en el transporte de nutrientes al feto, así como los efectos tóxicos y teratogénicos del acetaldehído^{15,16} podrían ser, en parte, responsables del síndrome alcohólico fetal (SAF).

El consumo de alcohol, considerado la tercera causa de retraso mental en el mundo, es 100% prevenible^{1,17}. Circunstancia que indica la importancia de disponer de una rápida detección del consumo en la mujer embarazada para limitar sus consecuencias sobre el recién nacido. Dentro del mismo orden de problemas el tabaquismo materno ha sido considerado como un factor de riesgo por sus efectos teratogénicos y señalado, asimismo, por sus determinaciones en la salud del período postnatal^{18,19}.

El consumo de otras sustancias tóxicas durante el embarazo ha sido considerado por sus posibles efectos en el embrión y el feto. Los estudios sobre el consumo de cafeína muestran que dosificaciones superiores a 400 mg por día pueden afectar al peso del recién nacido²⁰. Se ha sugerido que la ingesta de cafeína durante el embarazo aumenta el riesgo de abortos espontáneos²¹.

Sustancias ilícitas como la cocaína y la pasta base llegan a través de la placenta e incrementan los niveles de circulación de dopamina y norepinefrina, haciendo que el flujo de sangre hacia el feto disminuya. Los efectos sobre el metabolismo oxidativo llevan a anomalías estructurales del sistema nervioso central²². La clínica y la experimentación demuestran una disminución del metabolismo oxidativo en esos neonatos²³. El consumo de cocaína durante el embarazo puede ex-

presarse como hipoxia y, por lo tanto, producir malformaciones en los órganos²⁴ como la gastrosquisis y alteraciones neurológicas^{25,26}.

El consumo de cannabis en la mujer gestante fue relacionado con la presentación tanto de partos prematuros como de malformaciones congénitas menores²⁷. Se han mencionado entre sus efectos sobre el recién nacido los desórdenes neurológicos y del sueño, que fueron estudiados por Lester²⁸ a través de los llantos de los neonatos de madres que usaron marihuana en forma exclusiva en Jamaica, sugiriendo que la misma afectaba a la integridad neurofisiológica.

En Uruguay, durante 2006 se realizó un estudio en embarazadas que analizó exclusivamente el uso de tabaco por medio de una encuesta²⁹.

El presente estudio tiene como objetivo analizar el consumo de drogas legales e ilegales en las embarazadas atendidas en los dos hospitales públicos de mayor consulta obstétrica de Montevideo (Uruguay).

Material y método

El estudio se propuso establecer la naturaleza y magnitud del consumo de alcohol y otras drogas durante el embarazo. Los casos fueron seleccionados de dos de los principales centros asistenciales de Montevideo (Uruguay): el Hospital Pereira Rossell y el Hospital de Clínicas. Ambos atienden el 15% de los nacimientos totales del país y el 33% de los de Montevideo.

Se consideró la realización de una muestra coincidental que abarcó todos los casos presentados entre el 20 de abril de 2005 y el 5 de junio de 2005. Se realizó una encuesta que incluyó a las púerperas de los centros asistenciales seleccionados dentro de un lapso de cuarenta y ocho horas después del parto, a lo largo de 45 días consecutivos. Los datos se complementaron con información obtenida del registro permanente (SIP) de la atención perinatal³⁰. En ese período se logró un total de 905 casos completos (encuesta y muestra de meconio).

El estudio consideró el examen de los casos a partir de marcadores biológicos, para lo cual se tuvo en cuenta que, además de la principal vía de metabolización del alcohol que es el metabolismo oxidativo, se cuenta con la existencia de una vía minoritaria representada por la esterificación de los ácidos grasos en ésteres étilicos. Por tanto, se decidió la aplicación de pruebas de detección de estos ésteres en meconio como registro objetivo de exposición prenatal al alcohol^{31,32} FAEE (*fatty acid ethilic esters*).

La cantidad exacta necesaria para producir un resultado positivo en meconio no ha sido hasta la fecha determinada, sin embargo se han encontrado resultados positivos en mujeres embarazadas que tomaban al menos una consumición por mes (30 cc de alcohol puro) en los últimos trimestres^{33,34}.

Tras la revisión de los estudios publicados acerca de los puntos de corte³⁵⁻³⁹ utilizados para calificar una muestra como positiva (atribuible al consumo de alcohol materno), se utilizaron los criterios de Chan et al (2003)³⁹ para el establecimiento de 2 nanomoles como punto de corte, al cumplir con las condiciones necesarias de sensibilidad y especificidad para fijar el punto de corte en esta medida.

Operativamente se interpretó como resultado positivo en meconio al registro de 2 nmol/gramo resultantes de la suma de los siete diferentes ésteres de ácidos grasos: etil palmitato, etil palmitolato, etil estearato, etil oleato, etil linolato, etil linoleato y etil araquidonato.

Todas las muestras de meconio fueron analizadas por cromatografía de gases con ionización de llama. Siete muestras FAEE negativas, así como 14 positivas fueron elegidas al azar y enviadas al *United States Drug Testing Laboratory* para que sus resultados fueran confirmados por cromatografía de gases-espectrometría de masa (GC-MS).

En relación con las determinaciones positivas de cotinina para el consumo de tabaco las muestras se consideraron positivas si presentaban ≥ 25 ng/g⁴⁰. Se considera que en el consumo de tabaco de segunda mano exclusivo en la madre (presencia en madre como fumadora pasiva) si se observan concentraciones en meconio por debajo de 10 ng/g.

Se utilizaron 80 ng/g como puntos de corte para cocaína y benzoilecgonina, 100 ng/g para anfetaminas/mda, y 50 ng/g para tetrahidrocannabinol (THC).

El Hospital de Niños de Toronto (*Hospital for Sick Children - Motherisk*, www.motherisk.org) y la Universidad de Toronto (Ontario, Canadá) ofreció sus recursos para la determinación y colaboró también en la detección de tabaco y de otras drogas utilizando las técnicas de ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*).

El programa estadístico utilizado fue SigmaStat 3.11 for Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Resultados

El estudio incluyó a 905 mujeres jóvenes con una edad promedio ($\pm$ desviación estándar [DE]) de 25,35 ($\pm 6,5$) años.

Las determinaciones en meconio, realizadas en el *Hospital for Sick Children - Motherisk* y la Universidad de Toronto en mayo de 2007 sobre 824 casos señalaron que el 44,0% (tabla 1) de las muestras eran positivas para alcohol. Una selección al azar de siete muestras de meconio negativo y 14 con FAEE positivo, examinadas por los laboratorios de la Universidad de Toronto, fueron enviadas al *United States Drug Testing Laboratory* confirmando los resultados producidos.

Se registraron altas concentraciones de cada FAEE por separado, tanto como de los FAEE totales en los niños de bajo peso comparados con aquellos que presentaron peso adecuado al nacer. La concentración de etil linolato y etil linolenato fueron significativamente mayores en los recién nacidos de bajo peso ($p = 0,027$ y $0,017$ respectivamente). Se constató que las madres de los recién nacidos con muestras de meconio de FAEE positivo fueron significativamente más jóvenes y tuvieron un IMC (Índice de masa corporal) más bajo (diferencias de $p = 0,005$ y $p = 0,035$, respectivamente).

Para el tabaco se usó una muestra de 112 muestras de meconios, 91 válidas. Las muestras se consideraron positivas con un nivel de cotinina mayor o igual a 25 ng/g. En el 51,8% de las muestras se detectó cotinina a estos niveles.

En relación con otras drogas, el número seleccionado por el Programa Motherisk de la Universidad de Toronto fue de 204. Se halló que el 8,3% fue positivo para anfetaminas y un 2,5% positivo para cocaína/pasta base usando 80 ng/g como puntos de cortes tanto para cocaína como para benzoilecgonina (metabolito confirmatorio). El 2,0% fue positivo para marihuana utilizando cortes de THC de 50 ng/g.

Las encuestas realizadas a las madres mostraron que una de cada diez embarazadas nunca había realizado controles sobre su embarazo. En los casos que lo hicieron, el 31% lo había hecho con la partera (matrona). Acerca de la información recibida sobre los efectos de las drogas (tabla 2), indicaron que fueron informadas

Tabla 1. Resultados de los análisis de meconio según exposición al consumo de alcohol materno durante los dos últimos trimestres de embarazo (n = 905)

Muestras de meconio	n (905)	Porcentaje	Porcentuales ajustados
Positivo (> 2 nmol/g)	362	40%	44%
Negativo (< 2nmol/g)	462	51%	56%
Sin información suficiente	81	9%	n/a

Tabla 2. Información de los médicos a las madres (n = 905)

¿Le informó su médico de los efectos negativos de	Alcohol? %	Tabaco? %	Drogas ilegales? %
Sí	27,5	35,4	8,2
No	47,7	37,1	61,7
Sólo preguntó si consumía	24,8	27,5	30,1

por el médico en el 27,5% de los casos. Recibieron información acerca de los riesgos del tabaco el 35,4% y de los riesgos de las drogas ilegales el 8,2%.

Discusión

El tema del uso de drogas en esta población del Uruguay se inscribe dentro de una problemática mundial que muestra sus múltiples cruzamientos con campos como el de la salud, la educación y el bienestar social; sin dejar de ver las relaciones con la economía y la seguridad que implican otros aspectos como los relacionados con su oferta.

Por otra parte, la problemática en América Latina indica una evolución particular basada en el arrastre de situaciones históricas vinculadas al abuso de las drogas legales y la instalación de nuevas sustancias y usos desde las drogas ilegales. Es decir, que a las problemáticas endémicas del abuso de alcohol, tabaco y automedicación psicotrópica se agregan por ondas epidémicas las sustancias ilícitas como la cocaína, la marihuana y más recientemente en algunos de los países la pasta base.

En Uruguay estos temas han movilizado diferentes recursos para su atención y tratamiento. Programas educativos, comunitarios y asistenciales tienen diferentes instrumentaciones y se puede decir que, en general, el tema es objeto de la mirada de la Salud Pública.

Sin embargo, dentro de este contexto internacional, regional y local se hallan lagunas significativas. El uso de alcohol y otras drogas en la población de mujeres embarazadas no ha sido un campo, hasta ahora, que haya focalizado prioritariamente recursos de investigación, prevención o asistencia. El presente estudio constituye la evaluación biomédica y social de este problema en nuestro país, por primera vez.

Los resultados obtenidos en el presente estudio indican la presencia del problema del consumo de alcohol y las drogas en el embarazo en general y, en particular, en los sectores de mujeres jóvenes. La obtención de estos datos requirió un enfoque integral

que utilizó diferentes técnicas de medición, desde la encuesta y la entrevista médica, a los exámenes de muestras biológicas. Estos últimos aportaron una medición objetiva de la situación y precisaron el alcance del consumo materno de drogas legales sobre el feto. La generalización de estos datos al conjunto del país, Uruguay, debe realizarse con precaución, ya que los dos hospitales incluidos en el estudio sólo cubren el 15% de los partos del país.

El consumo de bebidas alcohólicas alcanza individualmente a cuatro de cada diez puerperas y la exposición al tabaco a cinco de cada diez. La medición en meconio indicó también la presencia de drogas ilícitas, donde la cocaína/pasta base se encontró en el 2,5% de los embarazos y la marihuana en el 2%.

Por otra parte, la exploración clínica de los recién nacidos mostró el impacto de estos consumos en signos y síntomas reconocibles como derivados del uso de alcohol y drogas en el embarazo. El SAF detectado en el uno por mil de los casos desde los servicios de la Clínica Neonatológica del Hospital Pereira Rossell de Montevideo muestra la existencia de este fenómeno en un medio donde es infrecuente su registro.

El consumo de alcohol considerando los niveles de FAEE en meconio y las semanas de gestación indicaron que el tiempo fue significativamente más prolongado en el caso del consumo positivo. Se ha señalado que esta relación puede considerarse en base al efecto tocolítico del alcohol, y a que fuera usado en los tratamientos para inhibir el parto prematuro años atrás, cuando se desconocía el efecto negativo del alcohol sobre el feto⁴¹.

Los procedimientos regulares de la Clínica Neonatológica del Hospital Pereira Rossell de Montevideo en la consulta estudiada observaron que en los recién nacidos de madres consumidoras de alcohol los valores de peso al nacer y el perímetro cefálico fueron inferiores que en las madres no consumidoras de alcohol.

El 22 de mayo de 2004, la Asamblea Mundial de la Salud, órgano decisorio supremo de la Organización Mundial de la Salud, hizo llegar a los países la necesidad de fijar políticas sanitarias que pongan de relieve «el peligro del uso de alcohol, particularmente en la juventud y el embarazo». En esta medida, la prevención en los grupos juveniles apuntaba a lograr que el consumo de alcohol y drogas durante la gestación fuera parte de la información que la mujer recibe del equipo de salud. Es decir, información clara, exacta, oportuna y, si es necesario, desde un equipo de tratamiento especializado. En el mismo sentido un informe de las Naciones Unidas¹ recomendaba los cuidados prenatales de la mujer como la base de todos los programas de preven-

ción/reducción del bajo peso al nacer. Por otra parte, la Organización Panamericana de la Salud⁴¹ ha señalado que la falta de atención prenatal es el principal factor de ese bajo peso al nacer.

Se desprende de los resultados de este estudio que los efectos de las drogas en el feto deben ser incorporados intensivamente en los cursos de pre y post grado de médicos y estudiantes de todos los sectores de la salud. Difusión que debe alcanzar asimismo el nivel comunitario, creando un nuevo umbral de información básica en la población general. Debe existir una red de detección precoz y tratamiento accesible y específico para jóvenes embarazadas tanto a nivel ambulatorio como con posibilidad de ingreso hospitalario. En el presente estudio el 33,5% de la muestra correspondió a madres menores de 22 años.

Los resultados llevan a reflexionar, por otra parte, si no pueden considerarse también como indicativos de una situación sanitaria específica de madres adolescentes que no han alcanzado aún todo su potencial físico, psicológico y social. Lo anterior merece considerar si el sistema de salud y el educativo tienen en la actualidad los recursos suficientes y las metodologías adecuadas para llegar con eficacia a este sector clave. Una llegada que requiere para cumplirse no sólo la acción desde el equipo interdisciplinar sino, también, la acción que parte de una comunidad educada en estos riesgos y capacitada para la protección de su salud. Teniendo en cuenta esto, puede ser importante considerar las estrategias necesarias para fortalecer las redes locales y la disponibilidad de elementos socioeducativos con que se cuenta para el cuidado y responsabilidad de la salud.

La muestra de mujeres estudiadas presentó hábitos de consumo de sustancias psicoactivas, legales e ilegales, durante el período de gestación. Estas sustancias tuvieron alcance efectivo sobre el feto. Los estudios realizados en meconios muestran que se detectaron metabolitos del alcohol en el 44% de los recién nacidos, del tabaco en el 51,8%, de las anfetaminas en el 8,3%, de la cocaína en el 2,5% y de la marihuana en el 2%.

Se ha observado una asociación entre los consumos de alcohol y tabaco (datos no presentados en este artículo) y el peso del recién nacido que justifican la exploración futura de los efectos del consumo de alcohol y otras drogas, durante el período de gestación, en Uruguay.

Los resultados obtenidos por encuestas y entrevistas a las madres de la muestra indican que el uso de alcohol y de drogas durante el embarazo no es percibido como una problemática prioritaria de la educación sanitaria de la embarazada.

Agradecimientos

Esta investigación se realizó gracias al apoyo de la Generalitat de Valencia (Dr. Bartolomé Pérez Gálvez) y los estudios biológicos fueron realizados con el apoyo del *Hospital for Sick Children - Motherisk* de Toronto.

Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

Bibliografía

- 1 AAP- American Academy of Paediatrics Committee on Substance Abuse and Committee on Children with Disabilities. Fetal Alcohol Syndrome and Alcohol-Related Neurodevelopment Disorders. *Pediatrics*. 2000;106:358-61.
- 2 Lemoine P, Harouseau H. A propos de 127 cas. Les enfants des parents alcooliques: Anomalies observées. *Ouest Med*. 1968;21:476-82.
- 3 Sokol RJ. Alcohol and abnormal outcomes of pregnancy. *Can Med Assoc*. 1981;125:143-8.
- 4 Jouitteau B, Massias C, Sanyas P. Foetal alcohol syndrome. *J Radiol*. 2000;81:1709-12.
- 5 Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet*. 1973;2:999-1001.
- 6 Mann A. Smoking exposure in uterus increases risk of later addiction. *NIDA Notes*. 2004;19(4):4. Consultado el 18/06/2007. Disponible en: http://www.nida.nih.gov/NIDA_notes/NNvol19N4/Smoking.html
- 7 Huestis MA, Choo RE. Drug abuse's smallest victims. In utero drug exposure. *Forensic Science International*. 2002;128:20-30.
- 8 Kullander S, Kallen B. A prospective study of smoking and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1971;50:83-94.
- 9 Cnattingius S, Signorello LB, Annerén G, Clausson B, Ekblom A, Ljunger E, et al. Caffeine intake and the risk of first-trimester spontaneous abortion. *N Engl J Med*. 2000;343:1839-45.
- 10 Lacassie H, Núñez G. Drogas y embarazo. Revisión bibliográfica. *Revista Chilena de Anestesia*. 2000;29:2. Consultado el 18/06/2007. Disponible en: http://www.socanestesia.cl/rev_anestesia/0010/drogas.asp
- 11 Espinoza R. Efectos de algunas drogas sobre el feto y el recién nacido. En: Pérez A, Donoso E, editores. *Obstetricia*. 3.ª ed. Santiago: Publicaciones Técnicas Mediterráneo; 1999. p. 989-1007.
- 12 Guerri C. Neuroanatomical and neurophysiological mechanisms involved in central nervous system dysfunctions induced by prenatal alcohol exposure. *Alcoholism Clin Exp Res*. 1998;22:303-12.

13. Xu Y, Xiao R, Li Y. Effect of ethanol on the development of visceral yolk sac. *Hum Reprod.* 2005;20:2509-16.
14. Kay HH, Tsoi S, Grindle K, Magness RR. Markers of oxidative stress in placental villi exposed to ethanol. *J Soc Gynecol Investig.* 2006;13:118-21.
15. Lee RD, An SM, Kim SS, Rhee GS, Kwack SJ, Seok JH, et al. Neurotoxic effects of alcohol and acetaldehyde during embryonic development. *J Toxicol Environ Health.* 2005;68:2147-62.
16. Hartl MW, Shibley IA. Supraphysiological acetaldehyde levels suppress growth in chicken embryos. *Alcohol.* 2002;28:111-5.
17. Meschke LL, Holl JA, Messelt S. Assessing the risk of fetal alcohol syndrome: understanding substance use among pregnant women. *Neurotoxicol Teratol.* 2003;25:763-5.
18. Little J, Cardy A, Munger RG. Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis *Bull World Health Org.* 2004;82:213-8.
19. Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy, fetal development, and childhood asthma. *Am J Public Health.* 2004;94(1):136-40.
20. Cnattingius S, Signorello LB, Annerén G, Clausson B, Ekblom A, Ljunger E, et al. Caffeine intake and the risk of first-trimester spontaneous abortion. *N Engl J Med.* 2000;343:1839-45.
21. Matijasevich A, BarrosFC, Forteza CA, Díaz-Rossello JL. Atención de la salud en niños de muy bajo peso al nacer en Montevideo, Uruguay: comparación entre los sectores público y privado. *Journal de Pediatría.* 2001;77:313-20.
22. Devane CL, Slimkins JW, Miller RL, Braun SB. Tissue distribution of cocaine in the pregnant rat. *Life Sci.* 1989;45:1271-76.
23. Dow-Edwards DL, Freed LA, Fico TA. Structural and functional effects of prenatal cocaine exposure in adult rat brain. *Dev Brain Res.* 1990;57:263-8.
24. Mena M, Navarrete O, Corvalán S, Bedregal P. Drogadicción embriofetal por abuso de pasta base de cocaína durante el embarazo. *Rev Med Chile.* 2000;128:1093-100.
25. Chasnoff IJ, Burns WJ, Schnoll SH, Burns KA. Cocaine use in pregnancy. *N Engl J Med.* 1985;313:666-9.
26. Zuckerman B, Frank DA, Hingson R, Amaro H, Levenson SM, Kayne H, et al. Effects of maternal marijuana and cocaine use on fetal growth. *N Engl J Med.* 1989;320:762-8.
27. Cornelius M, Goldschmidt L, Day N, Larkby C. Alcohol, tobacco and marijuana use amongst pregnant teenagers: a six year follow-up of offspring growth effects. *Neurotoxicol Teratol.* 2002;24:703-10.
28. Lester BM, Dreher M. Effects of marijuana use during pregnancy on newborn cry. *Child Dev.* 1989;60:765-71.
29. Todd R, Triunfo P. Bajo peso al nacer en el Uruguay. Implicancias de Trabajo Facultad de Ciencias Sociales. Documento de trabajo; 2006.
30. CLAP http://www.clap.ops-oms.org/web_2005/NOVEDAD/LIBRO%20SIP.pdf
31. Stoler JM, Huntington KS, Peterson CM, Peterson KP, Daniel P, Aboagye KK, et al. The prenatal detection of significant alcohol exposure with maternal blood markers. *J Pediatr.* 1998;133:346-52.
32. Derauf C, Katz A, Easa D. Agreement between maternal self-reported ethanol intake and tobacco use during pregnancy and meconium assays for fatty acid ethyl esters and cotinine. *Am J Epidemiol.* 2003;158(7):705-9.
33. Bearer CF, Lee S, Salvator AE, Minnes S, Swick A, Yamashita T, et al. Ethyl linoleate in meconium: a biomarker for prenatal ethanol exposure. *Alcohol Clin Exp Res.* 1999;23:487-93.
34. Bearer CF, Jacobson JL, Jacobson SW, Barr D, Croxford J, Molteno CD, et al. Validation of a new biomarker of fetal exposure to alcohol. *J Pediatr.* 2003;143:463-9.
35. Moore C, Jones J, Lewis D, Buchi K. Prevalence of fatty acid ethyl esters in meconium specimens. *Clin Chem.* 2003;49:133-6.
36. Ostrea EM Jr, Hernández JD, Bielawski DM, Kan JM, Leonardo GM, Abela MB, et al. Fatty acid ethyl esters in meconium: are they biomarkers of fetal alcohol exposure and effect? *Alcohol Clin Exp Res.* 2006;30:1152-9.
37. Chan D, Bar-Oz B, Pellerin B, Paciorek C, Klein J, Kapur B, et al. Population baseline of meconium fatty acid ethyl esters among infants of non-drinking women in Jerusalem and Toronto. *Ther Drug Monit.* 2003;25:271-8.
38. Derauf C, Katz AR, Frank DA, Grandinetti A, Easa D. The prevalence of methamphetamine and other drug use during pregnancy in Hawaii. *J Drug Issues.* 2003;33:1001-16.
39. Fuchs F, Fuchs AR, Poblete VF, Risk A. Effect of alcohol on threatened premature labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1967;99:627-37.
40. The UN Administrative Committee on Nutrition Low Birth Weight. Report of a Meeting. Dhaka, Bangladesh: The UN Administrative Committee on Nutrition Low Birth Weight; 1999.
41. Bortman M. Factores de riesgo de bajo peso al nacer. *Rev Panam Salud Pública.* 1998;3:180-4.