
Revisions

ESTAT ACTUAL DE L'ACCIÓ DE CERTES TOXICOMANIES MATERNES SOBRE L'INFANT GESTAT SOTA LLURS INFLUÈNCIES

EMILI HUGUET I RAMIA

INTRODUCCIÓ. — Bé que cada dia és més coneguda, la fisiopatologia del creixement té encara punts obscurs que requereixen estudis a fons per tal de poder-ne aclarir les causes veritables i de poder sortir d'aquest primer punt, que comprèn el tot i el no-res, i que encara veiem dissortadament en una munió de classificacions mèdiques: la idiopatia.

En un camp tan ampli com és el del creixement, on els factors influents són tan diversos, els estudis que cal fer són nombrosíssims, i en els darrers anys diversos grups d'investigadors han aclarit un xic la qüestió pel que fa a la influència que les toxicomanies materns més freqüents sembla que tenen sobre el desenvolupament del fetus a curt termini i a llarg; tanmateix, el fet d'ésser més conegudes en funció de llur freqüència no facilita el camí dels metges, puix que els estudis duts a terme en algunes d'elles no són massa concloents i, en altres que són en estudi actualment, sorgeixen fets que contradiuen coneixements anteriors i que obren nous horitzonts a la investigació.

És curiós que en les dues toxicomanies més permeses i potenciades per la nostra societat (alcohol i tabac), els efectes siguin ja innegables en aquests moments, bé que la confirmació d'això sigui relativament recent.

De tota manera, i sota el meu punt de vista, la bibliografia sobre aquest tema és escassa, sobretot pel que fa a drogues estupefaents i allucinògenes, l'efecte de les quals damunt el fetus és ben conegut; contràriament al desenvolupament del nen, en el qual és difícil de demostrar una alteració si el retard no és molt accentuat, encara que hi hagi indicis racionals, sospites fonamentades i fins i tot proves que la major part de les intoxicacions que danyen el fetus pertorben també el creixement després de la naixença, a curt termini o bé a llarg.

És en aquest nivell, per tant, on són tan necessaris els estudis a què em referia al començament, per tal de poder afirmar o negar rotundament la influència dels tòxics considerats com a possible factors etiològics en certes alteracions del creixement de causa poc clara.

ALCOHOL ETÍLIC. — La influència de l'alcohol sobre el desenvolupament de l'infant gestat sota la seva acció, sempre hom ha cregut que acompanyava una sèrie d'alteracions que es presentaven en els individus que en feien una ingestió abusiva, bé que sempre mancaven estudis científics concloents que aclarissin els dubtes que engendra tot coneixement científic.

I no fou pràcticament fins l'any 1968 que LEMOINE i col·lab. descriviren alteracions clíniques en 127 fills de mares amb alcoholisme crònic. Les anomalies descrites són múltiples i algunes d'elles inconstants, però les que formen el nucli es presenten en un percentatge altament significatiu: retards pre- i postnats del creixement, retard psicomotor i malformacions diverses que són representades en un 25 % per fissura palatina i defectes cardíacs.

A partir d'aleshores els estudis es multiplicaren, i l'any 1973 hom arribà a una millor descripció de la síndrome per JONES i col·lab., els quals li donaren el nom de «síndrome alcohòlica fetal»; les troballes més importants coincideixen amb les descrites per LEMOINE: retard del creixement pre- i postnatal, microcefàlia i retard psicomotor. Hom hi descriu, a més, malformacions de tota mena: anomalies facials, cardíques, esquelètiques, genitals, de la pell, etc.

REINHOLD i col·lab. publicaren un quadre on eren presentats 18 casos de síndrome alcohòlica fetal, recollits des de la descripció de la síndrome per JONES, tot reflectint-hi la freqüència de les anomalies aparegudes, entre les quals el retard del creixement postnatal és una de les dades més constants:

Retard del creixement pre-natal	18	100 %
Fenedura palpebral curta	18	100 %
Retard del creixement post-natal	17	94,4 %
Retard del desenvolupament mental	17	94,4 %
Microcefàlia	16	88,8 %
Trastorns de la motilitat	16	88,8 %
Modificació dels dermatoglifs	13	72 %
Defectes cardíacs	10	55,5 %
Anomalies esquelètiques	10	55,5 %

Poc de temps després (ambdues publicacions són del 1975), JONES i col·lab. ampliaren llurs treballs anteriors fins a 41 observacions, que figuren en el quadre que segueix i en el qual, com podem apreciar, les freqüències són molt semblants a les descrites per REINHOLD i col·lab.:

Retard del creixement pre-natal	38 (39)	97 %
Retard del creixement post-natal	37 (38)	97 %
Microcefàlia	38 (41)	93 %
Fenedura palpebral curta	35 (38)	92 %
Retard del desenvolupament mental	31 (35)	89 %
Solcs palmars anormals	20 (41)	49 %
Trastorns de la motilitat	28 (35)	80 %
Malformacions cardíques	20 (41)	49 %
Anomalies esquelètiques	17 (41)	41 %

(Entre parèntesis figuren el nombre total de casos en què ha estat valorada cada anomalia en particular.)

El quadre clínic, per tant, és caracteritzat per la presència de les anomalies abans esmentades. El grau variat d'afectació per les diverses anomalies que hom hi troba, suggereix tota una àmplia gamma de possibilitats de més gravetat o menys, des de la presència de diversos trastorns greus com els esmentats a la taula, fins a aquells que només presenten un lleuger retard mental o del creixement que requereixen difícilment un diagnòstic.

Bé que no hi ha cap dubte que l'alcohol és l'agent etiològic de la síndrome, hom no sap amb exactitud el mecanisme d'acció pel qual es produeixen aquestes alteracions tan importants. No sembla probable que sigui el desnodriment secundari a l'alcoholisme matern el culpable del quadre, puix que l'única cosa important que hom hi troba és una carència de ferro a la qual hom no pot atribuir totalment la responsabilitat de la síndrome.

En experimentació animal, l'alcohol provoca en el cobai i en rates albines l'aparició de lesions teratògenes i trastorns del creixement. És més versemblant la hipòtesi que en sigui l'alcohol el directament responsable, i no l'acetaldehid o bé algun altre metabòlit, puix que passa fàcilment als teixits fetals, on assoleix concentracions similars a les de la mare, dada aquesta que ha estat comprovada en diversos parts d'aquestes característiques.

CHERNOFF ha aconseguit de produir un tipus semblant de malformacions en fetus de ratolí mitjançant l'administració continuada d'alcohol a la mare. La gravetat de la síndrome era més relacionada amb l'alcoholèmia materna que no pas amb la quantitat d'alcohol ingerida.

Les anàlisis cromosòmiques dels afectats són normals, i no sembla que hi hagi alteracions genètiques, puix que, malgrat que hi ha descrits casos familiars, els infants afectats foren sempre engendrats i nascuts després del començament de l'abús de l'alcohol per part de les mares.

El pronòstic és actualment incert, per tal com, des que en fou concretat el quadre clínic, només han passat tres anys. Tanmateix, amb l'aparició d'un nombre cada vegada més gran de casos, sembla que podran ésser precisats almenys alguns dels punts dubtosos.

Els més afectats continuen presentant retards quant a pes, mida i desenvolupament psicomotor. Segons LEMOINE, s'haurien de normalitzar en mida i en pes al cap de dos anys; sembla, però, que l'experiència posterior demostra que no hi ha proves de la recuperació de talla i de nivell intel·lectual durant la infantesa. Respecte al desenvolupament psíquic, sembla que pasats els quatre anys hi ha un retard psicològic i estatomotor creixent.

HANSON i col·lab. consideren que, tenint en compte que l'alcoholisme matern incideix sens dubte en els fetus en desenvolupament, les dones alcohòliques haurien de conèixer el perill que corre el fetus en aquestes circumstàncies, puix que hi surt danyat en un 30 % al 50 % dels casos, i que per tant, haurien d'evitar eficaçment la possibilitat d'un embaràs fins que puguin deixar de beure. Fins i tot plantegen la possibilitat d'interrompre un embaràs si aquest es produïa.

TABAC. — La toxicomania del tabac és ací molt més moderna que la de l'alcohol, puix que fou importat d'Amèrica després del descobriment. Els treballs demostrant-ne la toxicitat a diferents nivells són tots relativament recents.

Ja l'any 1935, SONTAG i WALLACE demostraren l'acceleració del ritme del cor fetal quan la partera fumava una cigarreta, amb què suposaren que alguna substància tòxica, probablement la nicotina, travessava la placenta i afectava el fetus, cridant així l'atenció sobre el possible risc que en el futur podia tenir per al nen l'ús i abús del tabac per part de la mare.

Posteriorment, l'any 1962, HERRIOTT i collab. publicaren a «The Lancet» llur treball sobre 2.475 mares que infantaren entre el mes de desembre de 1959 i el de novembre de 1960, a l'hospital d'Aberdeen. Procuraren de tenir en compte tots els factors que hi intervenien, a fi que les conclusions fossin independents d'ells i atribuïbles exclusivament al tabac.

Les conclusions foren interessants i aportaren nous coneixements confirmats posteriorment pel que fa a una incidència major de parts prematurs, un pes menor en néixer, un percentatge major de sofriment fetal, tot això en les mares fumadores, i donant-hi com a explicació més probable, bé la vasoconstricció de la circulació uterina, bé l'acció tòxica directa.

Actualment ja gairebé ningú no dubta dels efectes adversos que l'hàbit de fumar exerceix durant l'embaràs sobre el fetus en desenvolupament, des del retard del desenvolupament fetal i la prematuritat, fins a un major risc de mort perinatal per diverses causes.

En general hom admet que les repercussions de l'hàbit de fumar són més evidents en els darrers mesos de l'embaràs; tanmateix, l'observació que els infants nats de mares fumadores amb retard en el desenvolupament continuen tenint un creixement menor al normal després del part, suggereix l'existència d'efectes que daten d'abans del tercer trimestre de l'embaràs.

Aquesta idea ha estat subratllada per una publicació sobre la major freqüència d'avortaments espontanis entre les fumadores.

L'any 1972, l'aparició d'un estudi de COLE i collab. aportà moltes dades per tal d'explicar les incògnites que restaven plantejades sobre el mecanisme d'acció tòxica del tabac damunt el fetus, ja que, restant importància a la nicotina, demostrà que la carboxihemoglobinèmia de les fumadores era el triple del de les no-fumadores i, per tant, repercutia en el fetus, el qual, per obra de la seva especial hemoglobina posseïa una carboxihemoglobinèmia doble de la de la mare. Tot això produïa en el fetus un efecte hipòxic complicat per la diferent afinitat de la sang fetal i la materna que era responsable del quadre, i aquell argument era reforçat pel fet que els fills de mares fumadores que vivien a altituds importants amb PO_2 baix eren encara més petits que els de les mares que vivien a nivell del mar.

Experimentalment, la inhalació de fum de cigarretes en períodes de fins a vint minuts a cobais sotmesos a ingestió controlada d'àcid ascòrbic redueix la corba de creixement, efecte que pot ésser atribuït en part a la menor

ingestió d'aliments. La concentració d'àcid ascòrbic a les suprarenals disminueix al cap de quatre dies de la inhalació del fum, i es desenvolupa hipertòfia suprarrenal al cap de divuit dies.

L'any 1972 aparegué un estudi de HARDY i MELLITS, en el qual comparen dues sèries d'infants, els uns fills de mares fumadores i els altres de no fumadores; hom hi comparava totes les dades anteriors, però a més eren reexaminats al cap d'un any, de quatre i de set anys de la naixença, per tal de veure la possible afectació del creixement a llarg termini.

No hi foren trobades diferències amb el valor estadístic pel que fa al pes; i, quant a la talla, hom hi observà una diferència que fou significativa només el primer any; i així, els autors esmentats, bo i admetent totes les alteracions des de la gestació fins al primer any, no apreciaven diferències significatives a set anys, ni físicament ni mentalment, si el nen superava el període neonatal.

Al cap de poc temps, l'any 1973, BUTLER i GOLDSTEIN publicaren llurs conclusions sobre un estudi dut a terme en alguns milers d'infants als quals segueix la pista des del naixement.

A set anys i a onze trobaven un retard físic i mental, degut al consum de tabac per la mare durant l'embaràs, i essent el dèficit proporcional al nombre de cigarretes fumades després del quart mes d'embaràs.

Els fills de les mares que fumaven deu cigarretes o més cada dia, tenien una mitjana d'un centímetre menys d'estatura o sofrien un retard de tres a cinc mesos en aptituds escolars i capacitat mental general, comparats amb els fills de mares no fumadores. Per a una millor valoració de l'estudi, tenien en compte els factors socials i biològics associats que a judici dels autors podien haver influït en el resultat.

DROGUES, ESTUPEFACIENTS I AL·LUCINÒGENS. — També des de fa molt de temps hom parla dels efectes teratògens dels múltiples narcòtics i al·lucinògens, sobretot presos en fases crítiques que se situen a les primeres setmana de l'embaràs i que actualment han estat plenament demostrats.

L.S.D. — La descripció que diverses publicacions feren fa uns deu anys, de les alteracions estructurals cromosòmiques produïdes per la dietilamida de l'àcid lisèrgic en individus tractats mèdicament amb ella i en addictes habituals a la droga, fou relacionada ràpidament per diversos autors amb les malformacions que es produïen en els fills de mares amb antecedents d'ingestió de LSD.

Dels diversos estudis, hom pot treure en conclusió tres tipus principals d'alteracions produïdes per la ingestió de LSD.

El primer, en el qual tothom està d'acord, són les alteracions en les estructures dels cromosomes que poden persistir un cert nombre d'anys. La ingestió de LSD per part d'una dona embarassada pot ésser motiu d'alteracions cromosòmiques en el fetus.

En segon lloc hi ha les malformacions congènites, les quals, després d'alguns dubtes inicials, foren confirmades per BERLIN i JACOBSON l'any 1970. En un treball dut a terme entre 1968 i 1970, en el qual foren estudiades 124 gestacions en dones addictes a LSD, 65 acabaren en avortament; i dels 59 nascuts vius, el percentatge d'anomalies greus era superior al 10 %, i la gravetat d'aquestes anomalies era tan gran (meningocele, hidrocefàlia, cardiopaties, etc.), que els trastorns de desenvolupament que patien la majoria eren un mal menor en comparació amb la resta del quadre clínic.

En treballs de MCGLOTIN i collab. duts a terme sobre pacients que prenen o bé havien pres LSD per indicació mèdica i a dosis que oscil·laven entre 25 i 400 micrograms, amb una mitjana de 125 micrograms, hom arribava a la conclusió que el nombre de malformacions aparegut no era significatiu estadísticament per a ésser tingut en compte, bé que calia considerar que les dosis eren petites i que l'estudi es basava sobre aquestes, i, per tant, les conclusions no eren vàlides per a dosis més altes.

El tercer tipus d'alteracions correspon al nombre elevat d'avortaments espontanis; ací tothom coincideix en la imputabilitat d'aquest fenomen a l'ús de LSD, fins i tot a dosis baixes controlades mèdicament.

La ingestió per part de la mare provoca més avortaments (38 % del total) que si és per part del pare (12 %). Si n'ingereixen tots dos, aleshores el percentatge és del 50 %.

Narcòtics: L'heroïna, la morfina, la meperidina i la metadona passen fàcilment la barrera placentària, i la primera cosa que produeixen és una síndrome d'abstinència en néixer, la qual cosa, tot i que pot arribar a ésser greu, és fàcilment superable si hom la compara amb la hipotròfia que produeixen. L'hipodesenvolupament fa que tots els afectats siguin molt petits per a l'edat de gestació, i això se sol complicar sovint amb la prematuritat.

Malgrat que l'heroïna fou prohibida l'any 1925 (havia estat obtinguda l'any 1898 i era usada per al tractament dels morfinòmans), fins l'any 1956 no se n'havia publicat cap cas de toxicomania neonatal; des d'aleshores, però, els casos presentats han anat en augment.

Tots els treballs sobre aquest tema fan esment de l'alta freqüència de prematuritat i d'hipotròfia que presenten els fills d'heroïnòmans. Segons PERLMUTTER, més de la meitat presenten un pes inferior a 2.500 g i una alta mortalitat perinatal: 17,7 %, contra un 2,2 % en un centre mèdic control. Dels supervivents, el 54,5 % presentaren síndrome d'abstinència durant les primeres hores, i aquest xifra era del 30 % a les 30 hores.

La gravetat dels símptomes sembla que té relació amb la quantitat de droga consumida per la mare, i les anomalies hi són també molt freqüents, bé que de caire diferent a les de LSD (fenilketonúria, imperforació d'anús, fístula recto-vaginal, cataractes, etc.).

Fou molt lamentable la substitució de l'heroïna per la metadona, que és molt més perillosa per al fetus i per al nadó. En virtut dels seus efectes

acumulatius, les síndromes d'abstinència poden arribar a diferir-se tres setmanes.

Carl ZELSON, catedràtic de pediatria al New Yor Medical College, ha dut a terme estudis de laboratori que revelen un retard comprovat del creixement cel·lular en alguns infants fills de mare tractada amb metadona.

Curiosament, en un estudi de BOYER hom presenta dos efectes beneficiosos de l'heroïna sobre els nadons de mare drogada, per tal com presenten una maduració pulmonar més ràpida, la qual cosa fa que disminueixin els accidents de tipus respiratori, i a més no solen presentar hiperbilirubinèmia sinó rarament.

Probablement encara manquen alguns anys per a poder confirmar i precisar la influència d'aquests narcòtics a termini més llarg, pel fet que alguns són d'ús relativament recent. Tanmateix sembla molt difícil que alguns infants puguin recuperar-se de la hipotròfia amb què neixen, amb més motiu essent de tipus tòxic.

Cannabis: Els efectes dels derivats del cannabis són pràcticament desconeguts en l'home pel que fa a teratogènesi i a alteracions del desenvolupament, però tenen un marcat efecte sobre les rates en tot allò concernent el creixement i les malformacions.

Mescalina: En treballs recents, DORRANCE i collab. (1975) investigaren tribus d'indis huichol, amb una tradició de 1.600 anys d'ingestió contínua de peiot, un cactus que conté mescalina, per tal d'estudiar llurs possibles anomalies cromosòmiques i per tant transmissibles, sense haver obtingut resultats positius.

RESUM. — Les toxicomanies per part de la dona embarassada tenen el risc de danyar el fetus i produir-li alteracions greus en algunes ocasions, a curt termini o a llarg. Fins i tot les aparentment més inofensives, suportades relativament bé per un adult (cas del tabac), poden pertorbar irreversiblement el desenvolupament fetal produint-li alteracions a llarg termini. L'acció d'algunes d'elles, sospitada des de ja fa temps, ha estat confirmada recentment. Els al·lucinògens i narcòtics solen actuar sobre fases molt primitives del desenvolupament i arriben a produir malformacions molt greus, àdhuc incompatibles amb la vida. Algun d'ells (mescalina) no sembla tenir cap acció patològica en aquest sentit. L'alcohol, droga permesa i potenciada per la nostra societat, pot produir, en casos d'alcoholisme crònic per part de la mare, la síndrome alcohòlica fetal, de greus conseqüències per a l'infant.

BIBLIOGRAFIA

- BERLIN, C. M., JACOBSON, C. B.: Psychodelic drugs a threat to reproduction? *Pediatric Res.*, 4, 377 (1970).
BUTLER, N. R., GOLDSTEIN, H.: Smoking in pregnancy and subsequent child development. *Brit. J. Med.*, 4, 573-575 (1973).
BUTLER, N. R., GOLSTEIN, H., ROSS, E. M.: Cigarette smoking in pregnancy. Its influence on birth weight and perinatal mortality. *Brit. J. Med.*, 2, 127-130 (1972).

- COHEN, M. M., HIRSCHORN, K., FROSC, W. A.: In vivo and in vitro chromosomal damage induced by LSD-25. *New Eng. J. Med.*, 277, 1.043-1.049 (1967).
- COLE, P. V., HAWKINS, L. H., ROBERTS, D.: Smoking during pregnancy and its effects on the fetus. *Jour. Of. Obst. and Gyn. Brit. Com.*, 79, 782-787 (1972).
- CHERNOFF, G. F.: A mouse model of the fetal alcohol syndrome. *Teratology*, 11, 14 (1975).
- DORRANGE, D., JANJGER, O., TEPLITZ, R. L.: Effect of peyote on human chromosomes cytogenetic study of the Huichol indians of Northern. *J.A.M.A.*, 234, 299-302 (1975).
- FERRIER, P. E., NICOD, I., PERRIER, S.: Fetal alcohol syndrome. *Lancet*, 2, 1.496 (1973).
- GOLDSTEIN, H.: Smoking and pregnancy. *Nature*, 245, 277 (1973).
- GOLDSTEIN, H.: Smoking pregnancy and publicity. *Nature*, 246, 540 (1973).
- HALL, W. J., HALL, C. B., HYDE, R. W.: Visiting the iniquity of the fathers upon the children. *Am. J. Dis. Chil.*, 129, 887-888 (1975).
- HANSON, J. W., JONES, K. L., SMITH, D. W.: The fetal alcohol syndrome. *Teratology*, 12, 1-10 (1975).
- HARDY, J. B., MELLITS, E. D.: Does maternal smoking during pregnancy have a long-term effect on the child? *Lancet*, 2, 1.332-1.336 (1972).
- HERRIOTT, A., BILLEWICZ, W. Z., HYTEN, F. E.: Cigarette smoking in pregnancy. *Lancet*, 2, 771 (1962).
- HUGHES, R. E., JONES, P. R., NICHOLAS, S. P.: Some effects of experimentally-produced cigarette smoke on the growth vitamin C metabolism and organ weights of guinea pigs. *J. Pharm. Pharmacol.*, 22, 823-827 (1970).
- JACOBSON, C. B., MAGYAR, V. L.: Genetic evaluation of LSD. *Clin. Proc. Child. Hosp. D. C.*, 24, 153-161 (1968).
- JONES, K. L.: Aberrant neuronal migration in the fetal alcohol syndrome. *Birth. Defects.*, 11, 131-132 (1975).
- JONES, K. L., SMITH, D. W.: Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet*, 2, 999 (1973).
- JONES, K. L., SMITH, D. W., STREISSGUTH, A. P., MYRIANTHOPOULOS, N. D.: Outcome in offspring of chronic alcoholic women. *Lancet*, 1, 1.076 (1974).
- LEMOINE, P., HOROUSSEAU, H., PORTEYRU, I. P., MENNET, J. C.: Les enfants de parents alcooliques, anomalies à propos de 127 cas. *Ouest Med.*, 25, 477-482 (1968).
- MCGARRY, J. M., ANDREWS, J.: Smoking in pregnancy and vitamin B12 metabolism. *Brit. Med. J.*, 2, 5.805 (1972).
- MCGLOTHIN, W. H., SPARKES, R. S., ARNOLD, D. O.: Effect of LSD on human pregnancy. *J.A.M.A.*, 212, 1.483-1.487 (1970).
- MCGLOTHIN, W. H., ARNOLD, D. O., FREEDMAN, D. X.: Organicity measures following repeated LSD ingestion. *Psychiat. Dig.*, 31, 45-70 (1970).
- PENCHASZADEH, V. B., HARDY, J. B., MELLITS, E. D.: The effect of certain maternal characteristics on birth weight gestational age and intra-uterine growth. *Johns Hopkins. Med. J.*, 131, 11-23 (1972).
- PERLMUTTER, J. F.: Drug addiction in pregnant women. *Am. J. Obst. and Gin.*, 99, 569-572 (1967).
- PERSAUD, T. V., ELLINGTON, A. C.: Cannabis in early pregnancy. *Lancet*, 2, 130-136 (1967).
- PERSAUD, T. V., ELLINGTON, A. C.: Teratogenic activity of cannabis resin. *Lancet*, 2, 406-407 (1968).
- REINHOLD, L., HUTTEROTH, H., SCHULTE-WISSERMAN, H.: Das fetale alkool Syndrom. Fallbericht über 2. T. Fas. Münch. Medizinische Wochen., 117, 1.731-1.734 (1975).
- ROSS, E. M., BUTTLER, N. R., GOLDSTEIN, H.: Smoking hazards to the fetus. *Br. Med. J.*, 4, 51 (1973).
- ROYER, P.: Le nouveau-né de mère droguée. *Arch. Fr. Pediatr.*, 30, 1.011-1.014 (1973).
- SKAKKEBAEK, N. E., PHILIP, J., RAFAELSEN, O. J.: LSD in mice abnormalities in meiotic chromosomes. *Science*, 160, 1.246-1.248 (1968).
- ZELLWEGER, H., McDONALD, J. S., ABBO, G.: Is lysergic acid diethylamide a teratogen? *Lancet*, 2, 1.066-1.068 (1967).
- ZELSON, C.: Infant of the addicted mother. *New Engl. J. Med.*, 288, 1.393-1.395 (1973).

Institut Nacional de Toxicologia de Barcelona.
Càtedra de Medicina Legal i Toxicologia de la Universidad de Barcelona.