



MINISTERIO
DE SANIDAD

DELEGACIÓN DEL GOBIERNO PARA
EL PLAN NACIONAL SOBRE DROGAS

SUBDIRECCIÓN GENERAL DE
COORDINACIÓN DE PROGRAMAS

RESUMEN FINAL PROYECTO INVESTIGACIÓN

EXPEDIENTE: 2016I005

TÍTULO DEL PROYECTO: LA PLACENTA Y EL CORDÓN UMBILICAL EN EL ESTUDIO DE LA EXPOSICIÓN INTRA-ÚTERO A NUEVAS SUSTANCIAS PSICOACTIVAS, COMPUESTOS OPIACEOS Y CANNABINOIDES

INVESTIGADOR PRINCIPAL: MANUEL LOPEZ-RIVADULLA LAMAS

EQUIPO DE INVESTIGACIÓN (nombre y apellidos del resto del equipo de investigación):

Angelines Cruz Landeira

Manuel Macias Cortiña .

Ana De Castro Rios

Ana Concheiro Guisán

Cristian Jiménez Morigosa

Eva González Colmenero.

Patricia Peñas Silva

Elena Lendoiro Belio.

Débora Cañizo Vázquez

Marta Lorenzo Martínez.

ENTIDAD BENEFICIARIA Y CENTRO DE INVESTIGACIÓN:

UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FACULTAD DE MEDICINA. INSTITUTO DE CIENCIAS FORENSES



RESUMEN (1) (2):

El análisis de las tres catinonas propuestas (Mefedrona, Metilona y Metilendioxiptovalerona) se ha desarrollado implementando las condiciones óptimas que permitieron su validación; en este sentido se lograron valores de LOQ razonables para poder aplicarlo en muestras reales. La validación en placenta fue completada más rápidamente que la del cordón, la cual ha sido más laboriosa. La puesta en marcha del equipo de LC-MS/MS (ACQUITY UPLC de la serie H-Class Espectrómetro de masas Xevo® TQ-XS de Waters®), ha permitido resolver el problema de la Mefedrona y la MDPV, pero con relación a la Metilona los valores del LOQ y LOD son todavía muy elevados.

Se validó completamente el procedimiento de análisis del THC, CBD, CBN y tres de los metabolitos del THC llevado a cabo en el cordón umbilical, y se ha finalizado las validaciones en placenta para el Carboxi -THC-COOH.).

Se ha reevaluado el método para la detección de los derivados opiáceos; el proceso de mejora consistió básicamente en obtener unos valores de LOQ inferiores a los descritos en un trabajo publicado previamente, y acortar los procedimientos de separación, purificación y extracción de las drogas. Este objetivo ha sido conseguido como se desprende de la publicación nº 4 en la que incluimos los Opiáceos con otros tres grupos de drogas ilícitas, consiguiendo una mejora en los LOQ's.

Finalmente toda esta metodología ha sido aplicada a casos reales procedentes de Hospitales Universitarios. En este sentido hay que destacar que a partir de estos trabajos iniciados en 2013, las unidades de Neonatología de los hospitales universitarios de Galicia remiten a nuestro servicio muestras materno-fetales para el análisis de drogas de abuso y nueva sustancias psicoactivas.

ABSTRACT (English):

The analysis of the three proposed cathinones (Mephedrone, Methylone and Methylenedioxyptovalerone) was developed by implementing the optimal conditions that allowed their validation; in this sense, reasonable LOQ values were achieved in order to apply them to real samples. Validation in placenta was completed faster than that of the cord, which has been more laborious. The start-up of the LC-MS/MS equipment (ACQUITY UPLC of the H-Class Mass Spectrometer Xevo® TQ-XS series from Waters®), has allowed to solve the problem of Mephedrone and MDPV, but in relation to Methylone the LOQ and LOD values are still very high.

The analysis procedure of THC, CBD, CBN and three of the THC metabolites carried out in the umbilical cord was completely validated, and the placental validations for Carboxi -THC-COOH have been completed.).

The method for the detection of opiate derivatives has been re-evaluated; the improvement process consisted basically in obtaining LOQ values lower than those described in a previously published work, and shortening the procedures for the separation, purification and extraction of the drugs. This objective has been achieved as can be seen in publication nº 4 in which we included the Opiates with three other groups of illicit drugs, achieving an improvement in the LOQ's.

Finally, all this methodology has been applied to real cases from University Hospitals. In this sense, it is important to highlight that from these works initiated in 2013, the Neonatology units of the University Hospitals of Galicia send to our service maternal-fetal samples for the analysis of drugs of abuse and new psychoactive substances.

PALABRAS CLAVE (3):

drogas de abuso, cordón umbilical, placenta, meconio, pelo

KEY WORDS (English):

drugs of abuse, umbilical cord, placenta, meconium, hair

JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO Y OBJETIVOS:

El cordón umbilical y la placenta representan unas interesantes matrices alternativas para el estudio de la exposición a drogas en el útero. Ambas matrices pueden ser recogidas en el momento del nacimiento, en abundante cantidad, y son consideradas productos de desecho. Hasta la actualidad muy pocos estudios se han centrado en estas matrices. Montgomery et al. encontraron buenas correlaciones cualitativas entre meconio y cordón umbilical para cocaína, metanfetamina, Opioides y cannabinoides, si bien una importante limitación de este estudio es la elevada proporción de casos negativos. Moore et al. y Winecker et al. realizaron sendos estudios sobre la cocaína en cordón umbilical, y Concheiro et al. sobre la Bupremorfina en esta matriz biológica. En relación a la placenta encontramos solamente 6 publicaciones centradas en el consumo de Alprazolam, Mate, Arecolina, Nicotina, Bupremorfina y Metadona, respectivamente.

Las matrices procedentes del recién nacido (meconio), o tomadas en el momento del parto (placenta, cordón umbilical) además de poder informar acerca del consumo de drogas por parte de la madre a lo largo del embarazo y la exposición fetal, podrían aportar información acerca del grado o intensidad de dicha exposición, y según las concentraciones halladas, pronosticar la evolución clínica del recién nacido. En este sentido, en la bibliografía encontramos algunos estudios realizados en meconio (dos en placenta y uno en cordón umbilical). Debido a los hallazgos prometedores pero todavía muy preliminares sobre la utilidad de estas matrices en el diagnóstico de la exposición intra-útero a sustancias de abuso debería llevarse a cabo nuevas investigaciones en este tema. Con esto se contribuirá a mejorar el conocimiento de este preocupante problema de salud pública, y a mejorar así la calidad de vida de los niños expuestos a NPS, Cannabis y Opiáceos durante la gestación.



Objetivos

1. Desarrollo y validación de métodos analíticos para la determinación del consumo de NPS incluyendo los siguientes compuestos : Mefedrona, metilona y metilenedioxipirovalerona
2. Además se desarrollarán y validarán métodos analíticos para la determinación del tetrahidrocannabinol (principal componente del cannabis) y sus correspondientes metabolitos. Una vez desarrollados ambos métodos, de elevada sensibilidad y especificidad, se emplearán en el análisis de muestras de placenta, cordón umbilical y meconio, y cuando sea posible el pelo de la madre
3. Se desarrollarán y validarán métodos analíticos para la determinación del consumo de opiáceos, incluyendo los siguientes compuestos : 6-monoacetilmorfina (marcador del consumo de heroína), morfina y codeína . Así como la metadona y su principal metabolito 2- ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidine (EDDP).
4. La técnica empleada para realizar estas determinaciones serán preferentemente la cromatografía de líquidos acoplada a la espectrometría de masas (LC-MS/MS).
5. Los principales compuestos detectados en las muestras de placenta y de cordón umbilical serán los metabolitos de las sustancias a estudiar, opiáceos y cannabis
6. Los metabolitos con características más apolares predominarán en la placenta, y los más polares en el cordón umbilical

Otro objetivo consistía en recopilar, analizar y difundir información actualizada acerca de la farmacología y toxicología de drogas sintéticas de reciente aparición, haciendo énfasis en el conocimiento del mecanismo molecular de acción para varias catinonas, las denominadas "bath salts". Para ello Cristian Jiménez se desplazó a Baltimore (USA) durante 3 meses y estuvo trabajando en el grupo del NIDA, Designer Drug Research Unit (DDRU), bajo la dirección de Michael H. Baumann.

METODOLOGÍA Y DESARROLLO DEL PROYECTO. ANALISIS ESTADÍSTICO :

Desarrollo y validación de los métodos analíticos

Recursos necesarios:

Medios materiales: instrumental del laboratorio para la manipulación, extracción y procesado de muestras biológicas; robot de extracción en fase sólida; evaporador de nitrógeno; 2 equipos de cromatografía líquida de alta resolución acoplados a un espectrómetro de masas en tándem (LC-MS/MS).

Puesta a punto de los métodos analíticos mediante LC-MS/MS que permita la determinación de los compuestos de interés en las muestras de meconio, placenta y cordón umbilical.

Los compuestos de interés serán: Mefedrona, metilona, metilenedioxipirovalerona, 6- monoacetilmorfina (marcador del consumo de heroína), morfina y codeína , en lo que respecto a los derivados del opio, así como la metadona y su principal metabolito 2-ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidine (EDDP)

Además se desarrollarán y validarán métodos analíticos para la determinación del Δ -9- tetrahidrocannabinol (principal componente del cannabis) y sus correspondientes metabolitos. Validación de los métodos analíticos desarrollados según las directrices de la FDA y de la Unión Europea.

Estancia en el DDRU (NIDA).

Ensayos de liberación e inhibición de la recaptación de neurotransmisores (noradrenalina, serotonina y dopamina) In Vitro
Compuestos estudiados: MDMA, MDPV, MDPBP, MDPPP, α -PVP, α -PPP, α -PHP, α -PBP, cocaína y 5 compuestos con estructura de fenilaminas procedentes de una base de datos del NIH (National Institute of Health) denominada PAL (PhenilAmine Library), llamados PAL 60, PAL 307, PAL 577, PAL 875 y PAL 1025.

Obtención de los sinaptosomas

Obtención del tejido celular

Microdiálisis in vivo para el estudio de compuestos estimulantes con actividad psicomotora

Compuestos estudiados: MDMA y MDPV.

Duración de la estancia:

3 meses (ABRIL, MAYO Y JUNIO DE 2017)

PRINCIPALES RESULTADOS:

Al objeto de establecer un elemento comparativo con el meconio, se desarrolló y validó un método para la detección de catinonas sintéticas y piperazinas en meconio. La metilona, fluorometanfetamina, mefedrona, mCPP, MDPV y TFMP se validan cuantitativamente. Mientras que la fluorometcatinona y mecedrona sólo se validan cualitativamente. También se determina la presencia de trazodona y fenazona para diferenciar entre presencia lícita o ilícita del mCPP (droga ilegal pero también metabolito de dichos fármacos), estos compuestos también se validan sólo cualitativamente. Este apartado ha constituido una publicación que figura en el apartado de publicaciones :

A LC-MS/MS method for the determination of common synthetic cathinones in meconium

Lopez-Rabuñal, Angela; Lendoiro, Elena; Concheiro, Marta; Lopez-Rivadulla, Manuel; Cruz, Angelines; de-Castro-Rios, Ana Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences (2019), 1124, 349-355



Como consecuencia de la estancia en el NIDA, fue publicado el siguiente trabajo en el que figura Cristian Jimenez:
The abuse-related effects of pyrrolidine-containing cathinones are related to their potency and selectivity to inhibit the dopamine transporter
Brenda M. Gannon, Michael H. Baumann, Donna Walther, Cristian Jimenez-Morigosa, Agnieszka Sulima, Kenner C. Rice & Gregory T. Collins *Neuropsychopharmacology* volume 43, pages2399–2407 (2018)

DISCUSIÓN:

El objetivo 1 relacionado con la placenta y el cordón umbilical se ha desarrollado normalmente con la implementación de las condiciones óptimas para el análisis de las tres catinonas propuestas. La validación en placenta fue completada en pasado año y la del cordón ha sido más laboriosa. El uso de un equipo más sensible situado en el Servicio Central de la USC dio resultado para la validación cuantitativa, y solo lo habíamos conseguido a nivel cualitativo para la mefedrona y la MDPV. La puesta en marcha del equipo de LC-MS/MS (ACQUITY UPLC de la serie H-Class Espectrómetro de masas Xevo® TQ-XS de Waters®), ha permitido resolver el problema de la Mefedrona y la MDPV, pero con relación a la Metilona los valores del LOQ y LOD son todavía muy elevados. Incluimos en la tabla los valores, pero reconociendo que son insuficientes. Esto indica que se debe de abordar de nuevo el método

El Objetivo 2 se ha logrado enteramente para el caso del cordón umbilical, tal y como figura en la publicación nº 2; en este sentido se validó completamente el procedimiento de análisis del THC, CBD, CBN y tres de los metabolitos del THC llevado a cabo en el cordón umbilical, y se ha finalizado las validaciones en placenta para el Carboxi(THC-COOH). Siguen pendientes los relacionados con el hidrox i(THC-OH) y el glucuronido con los que no hemos conseguido hacerlo de manera cuantitativa

APLICABILIDAD E IMPACTO SOCIO-SANITARIO DEL PROYECTO:

Los métodos analíticos que se han generado con este proyecto para la determinación de las drogas señaladas, se están aplicando en la realidad hospitalaria, como complemento al diagnóstico en las unidades de Neonatos. Así, desde los Centros Hospitalarios Universitarios de Vigo (Hospital Alvaro Cunqueiro), y Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela, se remiten de manera rutinaria al Laboratorio muestras de meconio para llevar a cabo la investigación de la incidencia de exposición intraútero. En la tabla siguiente aparecen reflejados los casos realizados en ambos hospitales durante los años 2018 y 2019:

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO DE COMPOSTELA (CHUS)			COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE VIGO (CHUVI)		
Nº casos 2018	Nº casos 2019	Nº casos día hoy	Nº casos 2018	Nº casos 2019	Nº casos día de hoy
19	29	19	27	36	18

Asimismo se han incorporado al proceso de remisión de muestras dos hospitales más en Complejo Hospitalario de Ourense y el de Ferrol

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS GENERADAS (4):

LC-MS/MS method for the determination of antidepressants and benzodiazepines in meconium
Lopez-Rabuñal A; Lendoiro E; Lopez-Rivadulla M; Cruz A; de-Castro-Rios A; Concheiro M
J Anal Toxicol. 2020 Feb 12. pii: bkaa012. doi: 10.1093/jat/bkaa012. [Epub ahead of print]

A LC-MS/MS method for the determination of common synthetic cathinones in meconium
Lopez-Rabuñal, Angela; Lendoiro, Elena; Concheiro, Marta; Lopez-Rivadulla, Manuel; Cruz, Angelines; de-Castro-Rios, Ana
Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences (2019), 1124, 349-355

Detection of in utero ethanol exposure via ethyl glucuronide and ethyl sulfate analysis in umbilical cord and placenta
Hanna, Jennifer; Lendoiro, Elena; de Castro, Ana; Gonzalez-Colmenero, Eva; Concheiro-Guisan, Ana; Penas-Silva, Patricia; Macias-Cortina, Manuel; Cruz-Landeira, Angelines; Lopez-Rivadulla, Manuel; Concheiro-Guisan, Marta
Forensic Toxicology (2019), 37(1), 90-103

Detection of in utero cannabis exposure by umbilical cord analysis.
Kim, Jiyoung; de Castro, Ana; Lendoiro, Elena; Cruz-Landeira, Angelines; Lopez-Rivadulla, Manuel; Concheiro, Marta.
Drug Testing and Analysis (2018), 10(4), 636-643.

Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of nicotine and its metabolites in placenta and umbilical cord
Paniagua-Gonzalez, Lucia; Jimenez-Morigosa, Cristian; Lendoiro, Elena; Concheiro, Marta; Cruz, Angelines; Lopez-Rivadulla, Manuel; de Castro, Ana



Drug Testing and Analysis (2018), 10(8), 1305-1314

Development and validation of a liquid chromatography tandem mass spectrometry method for the determination of cannabinoids and phase I and II metabolites in meconium.

Pablo Prego-Meleiro, Elena Lendoiro, Marta Concheiro, Angelines Cruz, Manuel López-Rivadulla, Ana de Castro.
Journal of Chromatography A, (2017) Vol.1497(12), Pages 118-126.

Bioanalysis for cocaine, opiates, methadone and amphetamines exposure detection during pregnancy
Concheiro, Marta; Lendoiro, Elena; de Castro, Ana; Gonzalez-Colmenero, Eva; Concheiro-Guisan, Ana; Penas-Silva, Patricia; Macias-Cortina, Manuel; Cruz-Landeira, Angelines; Lopez-Rivadulla, Manuel
Drug Testing and Analysis (2017), 9(6), 898-904.

Presentación al SOFT/TIAFT 2017 Annual Meeting Boca Ratón (USA) 9-14 Setiembre*, del trabajo:
LC-MS/MS Determination of Cannabis and metabolites in nails and hair. Analysis of real specimens from Cannabis users.
Comunicación Oral presentada por A. de Castro.

* Como consecuencia del temporal que en esas fechas se desató en Florida, el Meeting se celebró en Enero de 2018

Presentación en la 56th Conference of The International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT 2018 Conference) 2018 Annual Meeting Gante (Bélgica) 26-30 Agosto.

Determination of EtG and EtS in umbilical cord to detect alcohol exposure during pregnancy
Comunicación Oral presentada por A. de Castro.

Presentación en el 24 meeting de la Society of Hair Testing(SOHT). International Congress of Analytical and Clinical Toxicology 2019 Annual Meeting Lille (Francia).22-24 Mayo.

Detection of benzodiazepines and antidepressants consumption during pregnancy: maternal hair vs meconium.
Comunicación Oral presentada por Elena Lendoiro

Presentación en la 57th Conference of The International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT 2019 Conference) Annual Meeting Birmingham (UK) 2-6-Septiembre.

Tobacco markers in meconium, maternal interview and neonatal outcomes
Comunicación Oral presentada por A. de Castro.

Presentación en el 1ST Iberian meeting in Separation Sciences & Mass Spectrometry Meeting Santiago de Compostela (España). 8-11 Octubre 2019

Determination of synthetic cathinones in meconium by LC-MS/MS.
Comunicación Oral presentada por A. de Castro.

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS (CONGRESOS, JORNADAS Y ACTIVIDADES DE DISEMINACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA):

Participación como Ponente en el I Congreso Internacional sobre Cannabis y sus derivados: Salud, Educación y Ley, celebrado en Catoira el 24 y 25 de Noviembre de 2017.

Título de la Ponencia: Utilidad de los valores del THC en muestras biológicas para evaluar los efectos del cannabis. Ponente: M, López-Rivadulla.

Participación como Ponente en el I Congreso Internacional de medicina Legal: celebrado en Coimbra el 21,22 y 23 de Noviembre de 2019.

Título de la Ponencia: La muestras alternativas en la detección de drogas de abuso y alcohol. Ponente: M, López-Rivadulla

PATENTES Y MODELOS DE UTILIDAD (en su caso) :

No se ha generado actividad en este ámbito

BIBLIOGRAFÍA (4):

1. Effect of intrauterine marijuana exposure on fetal growth patterns and placental vascular resistance
Brar, Bobby K.; Patil, Pooja S.; Jackson, David N.; Gardner, Michael O.; Alexander, James M.; Doyle, Nora M.
Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine (2019), DOI:10.1080/14767058.2019.1683541

2. Screening pregnant women and their neonates for illicit drug use: consideration of the integrated technical, medical, ethical, legal, and social issues
Price, Hayley R.; Collier, Abby C.; Wright, Tricia E.
Frontiers in Pharmacology (2018), 9, 961/1-961/11. DOI:10.3389/fphar.2018.00961



-
3. Detection of Drug-Exposed Newborns
Wabuyele, Simuli L.; Colby, Jennifer M.; McMillin, Gwendolyn A.
Therapeutic Drug Monitoring (2018), 40(2), 166-185. DOI:10.1097/FTD.0000000000000485
4. Neonatal Abstinence Syndrome: Update on Diagnostic and Therapeutic Strategies
Raffaelli, Genny; Cavallaro, Giacomo; Allegaert, Karel; Wildschut, Enno Diederik; Fumagalli, Monica; Agosti, Massimo; Tibboel, Dick; Mosca, Fabio
Pharmacotherapy (2017), 37(7), 814-823., DOI:10.1002/phar.1954
5. Comparison of umbilical cord tissue and meconium for the confirmation of in utero drug exposure
Colby, Jennifer M.
Clinical Biochemistry (2017), 50(13-14), 784-790. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2017.03.006
6. Evaluating a switch from meconium to umbilical cord tissue for newborn drug testing: A retrospective study at an academic medical center
Palmer, Kendra L.; Wood, Kelly E.; Krasowski, Matthew D.
Clinical Biochemistry (2017), 50(6), 255-261. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2016.11.026
7. Placental ABC Transporters: Biological Impact and Pharmaceutical Significance
Joshi, Anand A.; Vaidya, Soniya S.; St-Pierre, Marie V.; Mikheev, Andrei M.; Desino, Kelly E.; Nyandege, Abner N.; Audus, Kenneth L.; Unadkat, Jashvant D.; Gerk, Phillip M.
Pharmaceutical Research (2016), 33(12), 2847-2878. DOI:10.1007/s11095-016-2028-8
8. Bioanalysis for cocaine, opiates, methadone and amphetamines exposure detection during pregnancy
By Concheiro, Marta; Lendoiro, Elena; de Castro, Ana; Gonzalez-Colmenero, Eva; Concheiro-Guisan, Ana; Penas-Silva, Patricia; Macias-Cortina, Manuel; Cruz-Landeira, Angelines; Lopez-Rivadulla, Manuel
From Drug Testing and Analysis (2017), 9(6), 898-904. Language: English, Database: CAPLUS, DOI:10.1002/dta.2087
9. Placental control of drug delivery
Al-Enazy, Sanaalarab; Ali, Shariq; Albekairi, Norah; El-Tawil, Marwa; Rytting, Erik
Advanced Drug Delivery Reviews (2017), 116, 63-72 DOI:10.1016/j.addr.2016.08.002
9. Development of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method to address the increased utilization of umbilical cord in the assessment of in utero drug exposure
Haglock-Adler, Carrie J.; McMillin, Gwendolyn A.; Strathmann, Frederick G.
Clinical Biochemistry (2016), 49(13-14), 1092-1095. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2016.04.007
10. Alcohol, Methamphetamine, and Marijuana Exposure Have Distinct Effects on the Human Placenta
Carter, R. Colin; Wainwright, Helen; Molteno, Christopher D.; Georgieff, Michael K.; Dodge, Neil C.; Warton, Fleur; Meintjes, Ernesta M.; Jacobson, Joseph L.; Jacobson, Sandra W.
Alcoholism: Clinical & Experimental Research (2016), 40(4), 753-764. DOI:10.1111/acer.13022
11. Drugs of abuse in maternal hair and paired neonatal meconium: an objective assessment of foetal exposure to gestational consumption
Joya, Xavier; Marchei, Emilia; Salat-Battle, Judith; Garcia-Algar, Oscar; Calvaresi, Valeria; Pacifici, Roberta; Pichini, Simona
Drug Testing and Analysis (2016), 8(8), 864-868., DOI:10.1002/dta.1921
12. Substance abuse during pregnancy - Effects on the expectant mother and fetus
Enekwe, A.; Kimmig, R.; Bialas, I.; Koninger, A.
Gynaekologie (2015), 48(6), 464-469., DOI:10.1007/s00129-015-3724-x
13. Bioanalysis during pregnancy: recent advances and novel sampling strategies
Concheiro-Guisan, Ana; Concheiro, Marta
Bioanalysis (2014), 6(23), 3133-3153., DOI:10.4155/bio.14.278
14. Developmental Consequences of Fetal Exposure to Drugs: What We Know and What We Still Must Learn
Ross, Emily J.; Graham, Devon L.; Money, Kelli M.; Stanwood, Gregg D.
Neuropsychopharmacology (2015), 40(1), 61-87., DOI:10.1038/npp.2014.147
15. Association Between Stillbirth and Illicit Drug Use and Smoking During Pregnancy
Varner, Michael W.; Silver, Robert M.; Rowland Hogue, Carol J.; Willinger, Marian; Parker, Corette B.; Thorsten, Vanessa R.; Goldenberg, Robert L.; Saade, George R.; Dudley, Donald J.; Coustan, Donald; et al
Obstetrics & Gynecology (Hagerstown, MD, United States) (2014), 123(1), 113-125. DOI:10.1097/AOG.0000000000000052
-



16. Detection of Neonatal Drug Exposure Using Umbilical Cord Tissue and Liquid Chromatography Time-of-Flight Mass Spectrometry

Marin, Stephanie J.; Metcalf, Anna; Krasowski, Matthew D.; Linert, Brian S.; Clark, Chantry J.; Strathmann, Frederick G.; McMillin, Gwendolyn A.

Therapeutic Drug Monitoring (2014), 36(1), 119-124. DOI:10.1097/FTD.0b013e3182a0d18c

COFINANCIACIÓN (APARTE DE LA DELGACIÓN DEL GOBIERNO PARA EL PLAN NACIONAL SOBRE DROGAS), en su caso:

No se ha producido

AGRADECIMIENTOS:

Al Instituto de Ciencias Forenses "Luis Concheiro", por las facilidades para compaginar la actividad pericial con la investigadora.

CONTACTO (dirección de correo electrónico para consultas al equipo de investigación):

manuel.lopez-rivadulla@usc.es

NOTAS:

(1): Este resumen está dirigido a dar a conocer los aspectos sustanciales de los proyectos financiados por la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas tanto a la población general como a profesionales, a través de su publicación en la página web del Ministerio de Sanidad. Procure ser conciso en las exposiciones. Incluya las gráficas y tablas que considere oportunas. En el caso de precisar otro tipo de información (audiovisuales, archivos de datos, etc.), consulte con el órgano instructor para valorar procedimiento de difusión.

(2): Máximo 500 palabras.

(3): Utilice como fuente el Medical Subjects Headings, MeSH, del Index Medicus.

(4) Se recomienda seguir los Requisitos de Uniformidad del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas conforme a las normas de la US National Library of Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/?amp=&depth=2>).