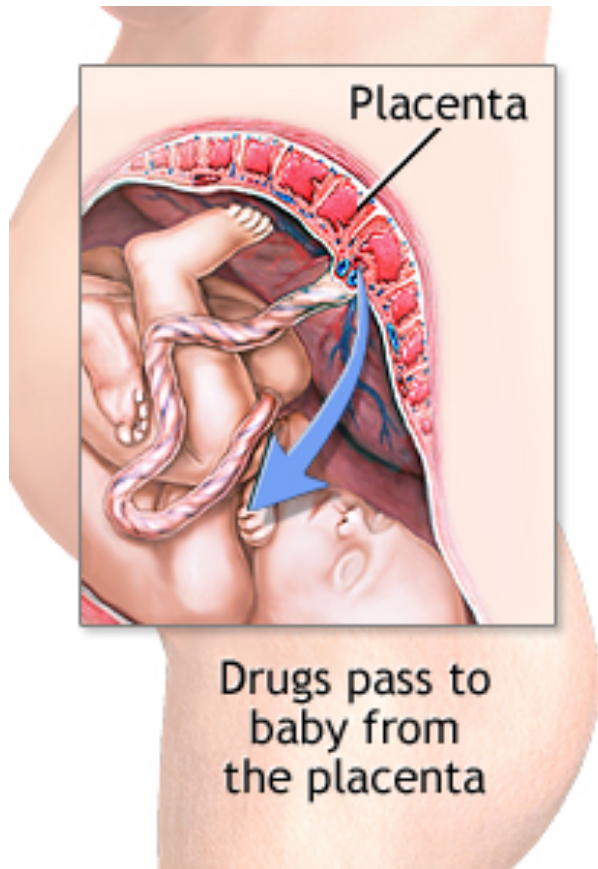


# Síndrome de Abstinencia Neonatal

*Ramón Hernández Rastrollo*

# + SÍNDROME DE ABSTINENCIA NEONATAL



## ■ **Definición:**

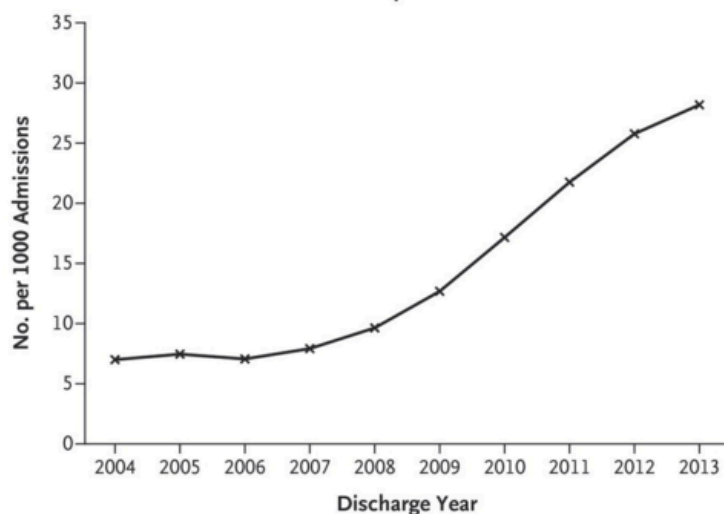
Cuadro clínico provocado por la **privación** de una sustancia (lícita o ilícita) que ha sido **consumida por la madre de forma prolongada** durante la gestación, y que ha llegado al feto a través de la placenta.

Clásicamente se atribuía solamente a los opiáceos, pero otras sustancias pueden provocarlo, no siempre con las mismas características clínicas...

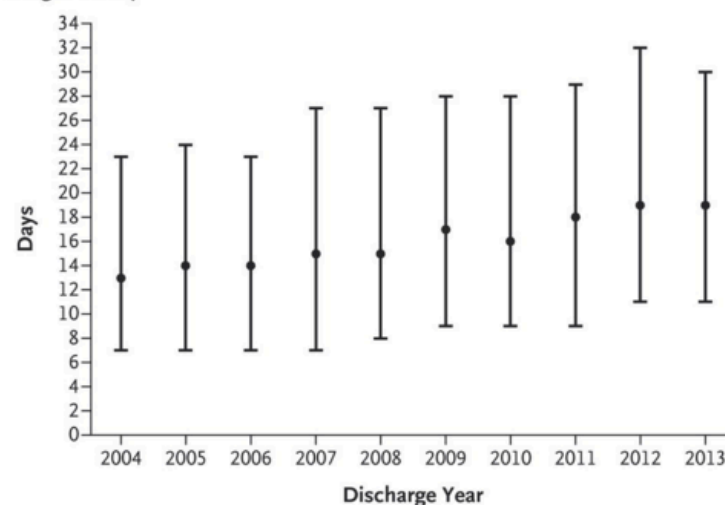
# Increasing Incidence of the Neonatal Abstinence Syndrome in U.S. Neonatal ICUs

Veeral N. Tolia, M.D., Stephen W. Patrick, M.D., M.P.H., Monica M. Bennett, Ph.D., Karna Murthy, M.D., John Sousa, B.S., P. Brian Smith, M.D., M.P.H., M.H.S., Reese H. Clark, M.D., and Alan R. Spitzer, M.D.

**A** Admissions for the Neonatal Abstinence Syndrome



**B** Length of Stay



↑ Prevalencia de 7 a 27 / 1.000 ingresos neonatales

↑ Estancia media de 13 a 19 días

# DRAMATIC INCREASES IN MATERNAL OPIOID USE DISORDER AND NEONATAL ABSTINENCE SYNDROME

Opioid use during pregnancy can result in a drug withdrawal syndrome in newborns called **neonatal abstinence syndrome**, or **neonatal opioid withdrawal syndrome (NAS/NOWS)**, which causes **costly** hospital stays. A recent analysis showed that an estimated **32,000** babies were born with this syndrome in the United States in 2014, a more than **5-fold increase** since 2004.

## Datos EEUU

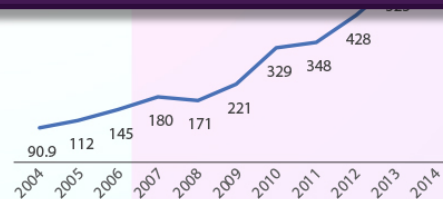
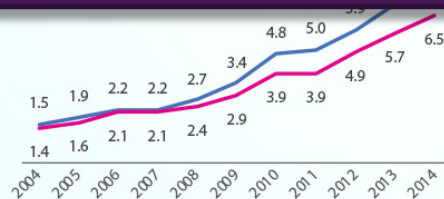
### Consumo drogas de abuso:

5,9% de gestantes entre 15 y 44 años

18,3% de gestantes entre 15 y 17 años

### Consumo analgésicos opiáceos

0,9 % de las gestantes



Honein et al. Pediatrics 2019, Winkelman et al. Pediatrics 2018, Haight et al. MMWR 2018.



DRUGABUSE.GOV

# + SÍNDROME DE ABSTINENCIA NEONATAL

- **Sustancias más frecuentemente responsables:**
  - **Opiáceos:** heroína, morfina, metadona, buprenorfina.
  - Benzodiazepinas.
  - Psicotropos: IRSS, AD tricíclicos...
  - Alcohol.
  - Otros: barbitúricos, pentazocina, LSD, cafeína....
  - Anfetaminas: ¿SAN o intoxicación?
  - Cocaína: síntomas por intoxicación, más que por abstinencia.
- Los **cannabinoideos** (marihuana): Pueden provocar SAN si el consumo es importante ( $\geq 5$  /semana), además de afectar el neurodesarrollo.
- El **tabaco**: nicotina y CO<sub>2</sub> llegan al feto desde la semana 7 de gestación, pueden provocar retraso en el crecimiento y alteración de las funciones cognitivas, pero no parece que provoque un SAN clínicamente evidente.
- Es frecuente el POLICONSUMO



# Consecuencias del consumo materno de opiáceos



## ■ MADRE

- Frecuentemente estilo de vida caótico
- Mayor frecuencia de E.T.S, VIH
- Endocarditis
- Osteomielitis
- Celulitis
- Sepsis
- Menor control del embarazo y de otros problemas de salud
- Malnutrición

## ■ FETO

- Retraso del crecimiento
- Amenaza parto prematuro
- Alteración ritmo cardíaco
- Desprendimiento placenta
- Muertes fetales

## ■ RECIÉN NACIDO

- Bajo peso
- Prematuridad
- Microcefalia
- Trastornos visuales
- Riesgo maltrato
- Sínd. Abstinencia Neonatal



# Identificación de los RN en riesgo



## ■ Historia clínica de la madre:

- Pueden ser reacias a declarar la adicción: consecuencias sociales y legales
- No debemos menospreciar las posibilidades de una entrevista respetuosa, empática y colaborativa con la madre:
  - sin prejuicios ni juicios de valor
  - informando de la importancia que tiene para el bienestar de su hijo

## ■ Test toxicológicos:

- En la madre: previa autorización
- En el neonato: por historia o sospecha clínica

# + Test toxicológicos

## ■ ORINA:

- Primera micción: mayor concentración del tóxico.
- Posibles falsos negativos.
- Detecta exposición al tóxico en los días previos al parto.

## ■ MECONIO:

- Detecta exposición a tóxicos consumidos desde el comienzo del segundo trimestre.
- Muestra ideal: primer meconio

## ■ PELO:

- Detecta exposición al tóxico desde comienzo del tercer trimestre.
- Puede ser positivo hasta varios meses después del nacimiento.

## ■ SANGRE DE CORDÓN:

- Detecta exposición al tóxico en las horas previas al parto.
- Es menos sensible que otras muestras (concentración baja)



## + Duración aproximada del tiempo de detección en orina de diversos tóxicos

Sustancia	Metabolito	Duración de la detectabilidad
<b>Alcohol</b>	Etanol	pocas horas
	Ác. grasos ésteres de etanol	Hasta 5 días
<b>Anfetaminas</b>	Anfetamina y metanfetamina	1 – 2 días
<b>Barbitúricos</b>	Acción corta	< 2 días
	Acción prolongada	1 – 7 días
<b>Benzodiacepinas</b>	Acción corta	1 – 7 días
	Acción prolongada	hasta 30 días
<b>Cocaína</b>	Cocaína	6 – 8 horas
	Metabolitos cocaína	2 – 5 días
<b>Marihuana</b>	Uso escaso o moderado	1 – 7 días
	Uso crónico	10 a 30 días
<b>Opiáceos</b>	Heroína, morfina, codeína	1 – 2 días
	Metadona	2 – 3 días
	Metabolitos metadona	hasta 6 días
	Buprenorfina	2 – 3 días

# + Fisiopatología del S.A.N.

No completamente conocida  
Mejor estudiada en los opiáceos

## OPIÁCEOS

Bajo peso molecular  
Hidrosolubles  
Lipofílicos

Atraviesan la placenta

Pasan la BHE

Aparecen en la leche materna

Más a mayor  
tiempo de  
gestación

## Receptores opiáceos

$\mu 1, \mu 2, \mu 3$

$\kappa 1, \kappa 2, \kappa 3$

$\delta 1, \delta 2$

Densidad y afinidad en el  
neonato similar al adulto

Se expresan en:

- S.N. Central
- S.N. Autonómico
- S.N. Entérico

El **cese brusco del opiáceo**, en un receptor que ha sido crónicamente estimulado, provoca una cascada de mediadores cuya consecuencia es:

↑↑ liberación presináptica de neurotransmisores excitadores

↓↓ reducción de neurotransmisores inhibidores

# + Fisiopatología del S.A.N.

## Otros fármacos

### ■ **Inhibidores recaptación de Serotonina**

- ↑ Acetilcolina
- ↓ Dopamina, serotonina

### ■ **Antidepresivos tricíclicos**

- ↑ Acetilcolina y Noradrenalina
- ↓ Serotonina

### ■ **Benzodiacepinas**

- Síntomas mediados por GABA



## + Neurotransmisores involucrados en el S.A.N

Droga	Neurotransmisor afectado	Síntomas
<b>Opioides</b>	Noradrenalina (↑)	Hipertermia
Antidepresivos tricíc		Hipertensión
		Taquicardia
		Temblores
<b>Opioides</b>	Corticotropina (↑)	Hiperfagia
		Estrés
<b>Opioides</b>	Acetilcolina (↑)	Diarrea, Vómitos
Antidepresivos tricíc		Sudoración, estornudos
Inh recap serotonina		Inestabilidad térmica
<b>Opioides</b>	Dopamina (↓)	Irritabilidad, ansiedad
Inh recap serotonina		
<b>Opioides</b>	Serotonina (↓)	Trastorno del sueño
Antidepresivos tricíc		Insomnio
Inh recap serotonina		



# Clínica del S.A.N.



Muy variable de un paciente a otro

Llanto agudo  
Irritabilidad  
Insomnio, sueño intranquilo  
Hipertermia  
Convulsiones

Estornudos

Succión excesiva/pobre  
Mala deglución  
Estornudos

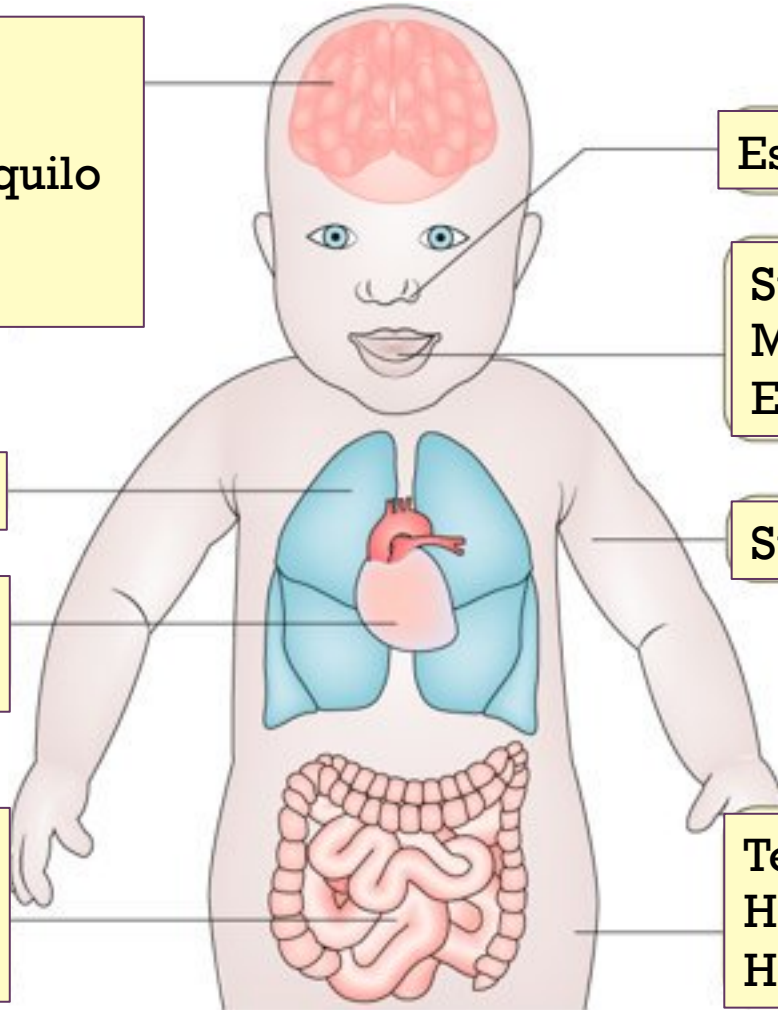
Taquipnea

Sudoración

Taquicardia  
Hipertensión

Diarrea (líquida)  
Vómitos (proyectivos)  
Pérdida de peso

Temblores  
Hipertonía  
Hiperreflexia





# Factores de riesgo que aumentan la gravedad o intensidad del SAN



## Confirmados

- Término
- Buen peso al nacimiento
- Abuso de varias drogas
- Combinación con benzodiazepinas
- Positivo para gen OPRM1 118AA o COMT 158 AA

## Probables

- Sexo masculino
- Metadona
- Madre fumadora

## + Comienzo, duración y frecuencia del SAN ocasionado por diversas sustancias

<b>Droga</b>	<b>Comienzo (horas)</b>	<b>Frecuencia (%)</b>	<b>Duración (días)</b>
<b>Opiáceos</b>			
<i>Heroína</i>	24 – 48	40 – 80	8 – 10
<i>Metadona</i>	48 – 72	13 – 94	30 o más
<i>Buprenorfina</i>	36 – 60	22 – 67	28 o más
<i>Medicamentos prescritos</i>	36 – 72	5 – 20	10 – 30
<b>No opiáceos</b>			
<i>Inhibidores rec. serotonina</i>	24 – 48	20 – 30	2 – 6
<i>Antidpre. Tricíclicos</i>	24 – 48	20 – 50	2 – 6
<i>Anfetaminas</i>	24	2 – 49	7 – 10
<i>Inhalantes</i>	24 – 48	48	2 – 7

# + Diagnóstico diferencial

- Hipertiroidismo,
- Hipoglucemia, hipocalcemia, hipomagnesemia
- Gastroenteritis, sepsis, neumonía,
- Trastornos metabólicos: dependencia piridoxina





# + Tratamiento del S.A.N.

## Ingreso en Neonatología ¿Siempre?

- Tratamiento NO farmacológico:
  - Es el más importante.
  - ambiente tranquilo y confortable,
  - Contención,
  - Evitar estímulos externos (luminosos, sonoros)
  - Manipulación suave y lo mínimo posible
  - Alimentación con tomas pequeñas y frecuentes (lactancia materna, salvo contraindicación)
    - Aconsejar pecho en toxicómanas que estén en rehabilitación
      - Metadona y buprenorfina pasan a la leche en muy escasa cantidad
    - Desaconsejar en toxicómanas activas

# + Tratamiento del S.A.N.

## Tratamiento farmacológico

### ■ ¿Cuándo? ¿A quién?

- Score de Finnegan original (21 ítems)
  - $\geq 8$  en dos determinaciones consecutivas o  $\geq 12$  en una.
- Score de Finnegan abreviado (10 ítems)
  - $\geq 6$  en dos determinaciones consecutivas o  $\geq 10$  en una.

### ■ ¿Con qué?

#### ■ Fármacos disponibles:

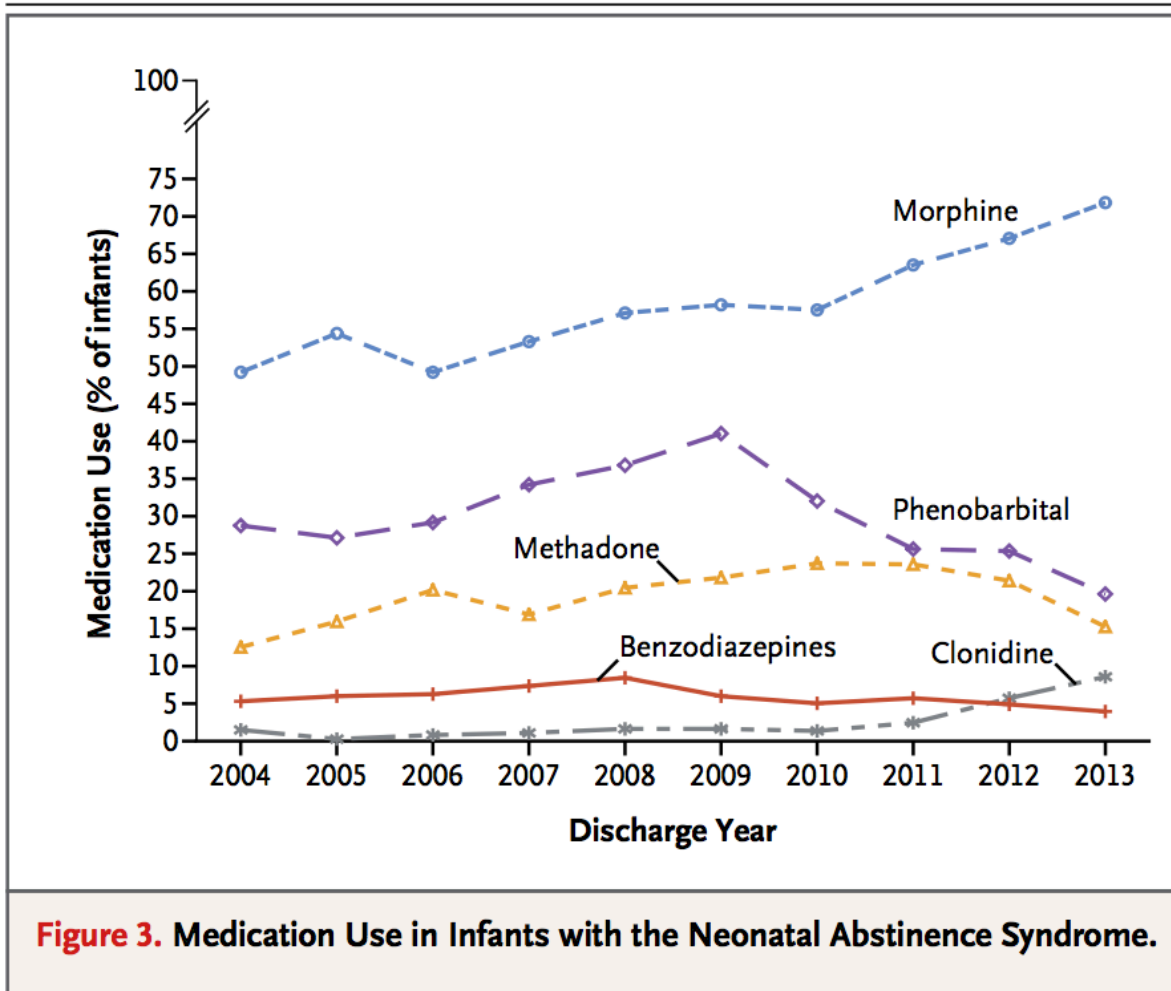
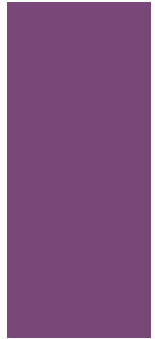
- Opiáceos: morfina, metadona, buprenorfina
  - Agonista de receptores  $\mu$
- Barbitúricos: fenobarbital
  - Agonista de receptor  $GABA_A$
- Otros: clonidina (agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico)

# + Tratamiento farmacológico del S.A.N.

<b>Droga</b>	<b>vía</b>	<b>Dosis inicio</b>	<b>Dosis máxima</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Observaciones</b>
<b>Morfina</b>	<b>oral</b>	0,05-0,2 mg/Kg/dosis	1,3 mg/Kg/día	c/ 3 – 4 horas (vida media= 9h)	Sedación, apnea, estreñimiento
<b>Metadona</b>	<b>oral</b>	0,05-0,1 mg/Kg/dosis	1 mg/Kg/día	c/ 12 horas (vida media=26 h)	Mayor duración del tratamiento Alcohol 8%
<b>Buprenorfina</b>	sub lingual	4-5 mg/Kg/dosis	60 mg/Kg/día	c/ 8 horas (vida media=12 h)	Adjuvante Alcohol 30% Escasa experiencia
<b>Fenobarbital</b>	<b>oral</b>	carga: 10-15 mg/Kg Mant: 1-3 mg/Kg/dos	5 mg/Kg/día	— c/ 12 horas (vida x =45-100h)	Efectos adversos Alta tasa fracasos Alcohol 15%
<b>Clonidina</b>	<b>oral</b>	0,5-1 mcg/Kg/dosis	4 – 6 mcg/Kg/día	c/ 4 – 6 horas	Hipotensión Escasa experiencia

Pocos estudios de calidad y con muestras pequeñas  
No hay unanimidad en las pautas propuestas




# + Tendencias en el tratamiento farmacológico del S.A.N.





## REVIEW ARTICLE

### **Methadone versus morphine treatment outcomes in neonatal abstinence syndrome: A meta-analysis**

Feifan Xiao <sup>1,2†</sup> Kai Yan <sup>1†</sup> and Wenhao Zhou <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Children's Hospital and Institutes of Biomedical Sciences, Division of Neonatology, Children's Hospital of Fudan University and <sup>2</sup>Institute of Biomedical Sciences, Fudan University, Shanghai, China

---

**Aim:** To determine whether morphine has better outcomes for neonatal abstinence syndrome treatment than methadone.

**Methods:** Studies published before 1 January 2019 were identified using the PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane Library and ClinicalTrials.gov databases. The Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool was used to assess the risk of bias for randomised clinical trials. In addition, the risk of bias for non-randomised studies was evaluated by a non-randomised studies of interventions tool.

**Results:** We identified 1020 published studies, and 5 were included in the final analysis. Results showed no significant difference in opioid treatment days (standardised mean difference (SMD) = 0.32, 95% confidence interval (CI) = -0.16, 0.80), length of hospital stay (SMD = -0.33, 95% CI = -1.21, 0.56) and duration of treatment (SMD = -0.83 95% CI = -2.09, 0.43) between morphine or methadone treatment.

**Conclusions:** Our meta-analysis of current evidence demonstrated that neonatal abstinence syndrome treatment with morphine was not associated with better outcomes in infants compared with methadone treatment.

**Key words:** meta-analysis; methadone; morphine; neonatal abstinence syndrome.

---

Identifican 1020 publicaciones, analizan las 5 que cumplen criterios de calidad  
*El tratamiento con Morfina no se asocia con mejor pronóstico que con Metadona*

Tabla III. Escala de puntuación del grado de abstinencia neonatal a opiáceos  
(Modificada de Finnegan)

<i>A. Alteraciones del sistema nervioso central</i>	
1. Llanto agudo	2
Llanto agudo continuo	3
2. Duerme < 1 hora después de comer	3
Duerme < 2 horas después de comer	2
Duerme < 3 horas después de comer	1
3. Reflejo de Moro hiperactivo	2
Reflejo de Moro marcadamente hiperactivo	3
4. Temblor ligero al ser molestado	1
Temblor moderado o grave al ser molestado	2
5. Temblor ligero espontáneamente	3
Temblor moderado o grave espontáneamente	4
6. Hipertonía muscular	2
7. Excoriaciones	1
8. Mioclonías	3
9. Convulsiones generalizadas	5
<i>B. Alteraciones vegetativas</i>	
1. Sudoración	1
2. Fiebre 37,2-38,8 °C	1
Fiebre ≥ 38,4 °C	2
3. Bostezos frecuentes	1
4. Erupciones cutáneas fugaces	1
5. Obstrucción nasal	1
6. Estornudos frecuentes	1
7. Aleteo nasal	2
8. Frecuencia respiratoria > 60/min	1
Frecuencia respiratoria > 60/min y tiraje	2
<i>C. Alteraciones gastrointestinales</i>	
1. Succión con avidez	1
2. Rechazo del alimento	2
3. Regurgitaciones	2
Vómitos a chorro	3
4. Deposiciones blandas	2
Deposiciones líquidas	3
Puntuación total	

## Score de Finnegan (1975) 21 ítems

**Valoración cada 4 horas (c/ 2 horas si puntuación en alza)**

Si  
 $\geq 8$  en dos puntuaciones consecutivas  
 ó  
 $\geq 12$  en una puntuación

**Iniciar tratamiento farmacológico**

Quando score < 8 durante 48 horas, iniciar descenso de dosis:  
 10% cada 24 horas

## SCORE PARA SÍNDROME ABSTINENCIA NEONATAL FINNEGAN – CORTO

<b>Signo</b>	<b>Interpretación</b>	<b>valor</b>
Llanto	Excesivo o continuo	2
Temblor	Espontáneo (sin tocarlo)	5
	Al tocarlo	1
Tono muscular	Aumentado	2
Duerme tras la toma	< 1hora	3
	< 2 o 3 horas	1
Congestión nasal o aleteo nasal	Sí	1
Frecuencia respiratoria	> 60 rpm	1
Succión excesiva	Sí	1
Succiona mal (o no succiona)	Sí	2
Mala tolerancia	Regurgitaciones o vómitos proyectivos	2
Deposiciones	Líquidas o semilíquidas	2
	<b>TOTAL SCORE</b>	

Valoración cada 4 horas (cada 2 horas si puntuación en alza).

Iniciar tratamiento si Score  $\geq 6$  en dos mediciones consecutivas o  $\geq 10$  en una.

Retirar tratamiento (progresivamente; 10% cada 24h) cuando score  $< 6$  durante 48 horas.



# Bibliografía más relevante



- McQueen K, Murphy-Oikonen J. Neonatal Abstinence Syndrome. *New Eng J Med* 2016;375:2468-79
- Raffaelli G et al. Neonatal Abstinence Syndrome: Update on Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Pharmacotherapy* 2017;37:814-23.
- Gómez pomar E, Finnegan L et al. Simplification of the Finnegan Neonatal Abstinence Scoring System: retrospective study of two institutions in the USA. *BMJ Open* 2017;7:e016176.