



Pediatría

<http://www.revistapediatria.org/>
DOI: <https://doi.org/10.14295/pediatr.v50i2.60>



Revisión de tema

Síndrome de abstinencia neonatal

Juan Pablo Zapata Díaz^a Julián Rendón Fonnegra^b Marie Claire Berrouet Mejía^c

^a Universidad CES

^b Universidad CES

^c Universidad CES, Correo electrónico: mberrouet@hotmail.com

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de mayo de 2017

Aceptado el 31 de julio de 2017

Palabras clave:

abstinencia
neonatal
drogas

Keywords:

Neonatal abstinence
drugs
abuse

R E S U M E N

Introducción: El uso de sustancias de abuso es una problemática creciente en la población mundial, siendo el principal factor de riesgo para que se presente el síndrome de abstinencia neonatal (SAN), una enfermedad que genera grandes retos en la práctica clínica.

Objetivo: Identificar en la literatura existente aspectos clave sobre el síndrome de abstinencia neonatal, que permitan afianzar el conocimiento sobre el tema y así poder generar bases sólidas para la práctica clínica de neonatólogos, pediatras y personal de la salud en general. **Materiales y métodos:** Para esta revisión, se realizó una búsqueda sistemática de la literatura publicada entre 1975 y 2016 que tratara sobre el síndrome de abstinencia neonatal, su epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento; así como de información complementaria extraída de textos publicados por la Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito (UNODC), la Organización Panamericana de la Salud (PAHO), los ministerios de Salud y Justicia de Colombia y el Observatorio de Drogas de Colombia (ODC). Para la búsqueda de estudios clínicos, reportes de caso, artículos de revisión y artículos de opinión tanto en inglés como en español, las bases de datos utilizadas fueron: Librería Nacional de Medicina de Estados Unidos (Pubmed/Medline), SciELO, Lilacs, ClinicalKey y UpToDate.

Conclusiones: El síndrome de abstinencia neonatal es una complicación frecuente en hijos de madres consumidoras de sustancias de abuso, por lo que debe ser sospechar en hijos de madres consumidoras o con síntomas, manejado con medidas no farmacológicas con los medicamentos adecuados y buscando intervenir a la madre.

Neonatal Abstinence Syndrome: Topic Review

A B S T R A C T

Introduction: Substance abuse is a growing problematic in the global population, being a major risk factor for the appearance of neonatal abstinence syndrome (NAS), a disease that represents great challenges in clinical practice.

*Autor para correspondencia. Marie Claire Berrouet Mejía
Correo electrónico: mberrouet@hotmail.com

Objective: To identify key aspects in the literature on neonatal abstinence syndrome in order to reinforce the knowledge about the topic and thus lay sound foundations for the clinical practice of neonatologists, pediatricians, and health personnel in general.

Materials and methods: For this review, a systematic research of the literature (published between 1975 and 2016) about neonatal abstinence syndrome, its epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment was done, as well as of complementary information, gathered from texts published by the United Nations Office on Drugs and Crimes (UNODC), the Pan American Health Organization (PAHO), the Colombian Health and Justice ministries and the Drug Observatory of Colombia (ODC). The databases used for the research of clinical studies, review and opinion articles, and case reports, both in English and Spanish, were: The National Library of Medicine of the United States (Pubmed/Medline), SciELO, Lilacs, ClinicalKey, and UpToDate.

Conclusions: The neonatal abstinence syndrome is a currently frequent complication among the children of mothers who abuse substances and requires an integral treatment.

Introducción

El Informe Mundial sobre las Drogas de la Organización de las Naciones Unidas (ONU) del año 2013 resalta algunos cambios en el patrón de consumo a nivel mundial: aunque el cannabis continúa siendo la sustancia más consumida y el nivel de consumo de cocaína y heroína se mantiene, se reportó un aumento en el abuso de medicamentos con prescripción y de nuevas sustancias psicoactivas⁽¹⁾. En el mundo, 246 millones de personas, es decir, 1 de cada 20 personas entre los 15 y 64 años de edad, consumieron drogas ilícitas en el año 2015⁽²⁾.

Según la Organización Panamericana de la Salud (PAHO), 1,2 millones de mujeres, de las cuales la mayoría está en edad fértil, tienen problemas asociados al uso de sustancias⁽³⁾.

En Colombia, el Observatorio de Drogas de Colombia (ODC) reportó un aumento en un 3,5% en el consumo de sustancias como marihuana, pasta básica de coca, éxtasis o heroína en las personas entre los 15 y 65 años de edad⁽⁴⁾. El Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas del 2013, a su vez, señala la llegada y el uso de sustancias como 2CB, ketamina, GHB, dick (cloruro de metileno/diclorometano). Cabe anotar que también se está presentando abuso de medicamentos sin prescripción médica como hipnosedantes, estimulantes y analgésicos opioides⁽⁵⁾⁽⁶⁾.

Con relación a la epidemiología del síndrome de abstinencia neonatal (SAN) en Colombia, preocupa el hecho de que los reportes son insuficientes. Los datos disponibles en el Sistema único de Indicadores sobre Consumo de Sustancias Psicoactivas (SuiCad) un total de 80 casos de mujeres gestantes consumidoras de sustancias entre el 2011 y el 2016., si se considera el número de consumidoras en edad fértil este dato hace pensar en un subregistro, en esta población

En Estados Unidos, para el año 2010, se encontró que hasta el 92% de las mujeres consumidoras se hallan entre los 15 y los 45 años de edad. Un 4.4% de las mujeres, en estado de embarazo, habían usado alguna sustancia nociva: tabaco 16,4 %, marihuana 11%, alcohol 10.8% y, en menor proporción, cocaína 1.1%⁽⁷⁾.

Anteriormente, el síndrome de abstinencia neonatal solo se asociaba con opioides, sin embargo, a lo largo del tiempo se ha

venido vinculando también a otras sustancias como estimulantes, benzodicepinas y cannabis, entre otras.

Con respecto a la frecuencia de presentación del SAN, se ha evidenciado un aumento en su ocurrencia en los últimos años⁽⁸⁾. En Estados Unidos la enfermedad aumentó entre los años 2000 y 2009, pasando de 1,2 a 3,39 por cada 1000 nacimientos intrahospitalarios⁽⁹⁾. Para el año 2013, el 4% de los pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos neonatal (UCIN) fueron internados a causa del SAN⁽¹⁰⁾. En Colombia no se cuenta con estudios en relación al SAN y este vacío en el conocimiento es lo que motiva la presente revisión.

Metodología de la revisión

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura publicada entre 1975 y 2016 que tratara sobre el síndrome de abstinencia neonatal, su epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento; así como de información complementaria recuperada de textos publicados por la Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito (UNODC), la Organización Panamericana de la Salud (PAHO), los ministerios de Salud y Justicia y el Observatorio de Drogas de Colombia (ODC). En la búsqueda de estudios clínicos, reportes de caso, artículos de revisión y artículos de opinión tanto en inglés como español, las bases de datos utilizadas fueron: Librería Nacional de Medicina de Estados Unidos (Pubmed/Medline), SciELO, Lilacs, ClinicalKey y UpToDate.

Desarrollo del tema

El Síndrome de abstinencia neonatal (SAN) es una complicación que padecen los hijos de madres consumidoras, que está asociada a un amplio espectro de manifestaciones clínicas y que aumenta los riesgos neurológicos, cardiovasculares, gastrointestinales, respiratorios y metabólicos para el neonato⁽¹¹⁾.

Para entender la fisiopatología del SAN es necesario tener en cuenta la capacidad de las sustancias para cruzar la barrera placentaria. Esta cuenta con transportadores, enzimas de la citocromo P450 y diferentes bombas de flujo que hacen que cada sustancia varíe su penetrancia⁽¹²⁾. Las diferentes drogas, por

ser lipofílicas, con gran porcentaje de formas no ionizadas y de baja unión a proteínas, atraviesan la placenta y pueden lesionar al feto de manera directa o alterar la unidad fetoplacentaria⁽¹³⁻¹⁹⁾.

Teniendo lo anterior en cuenta, es necesario entender que cada sustancia tiene sus características propias, por lo cual la fisiopatología del SAN varía. En la tabla 1, se encuentran los tiempos de inicio y de duración de las diferentes etiologías del SAN.

Los opioides son compuestos de buena absorción⁽²⁰⁾. Sus efectos son explicados por el agonismo de receptores opioides, que están acoplados a la proteína G inhibitoria. Actualmente se conocen tres tipos de receptores: OP1 (delta), OP2 (kappa), y OP3 (mu)⁽²⁰⁾. El agonismo de estos produce: reducción en la síntesis de Adenosin Monofosfato Cíclico (AMPc), llevando a alteraciones en la regulación de los canales de potasio y calcio, al aumentar la conductancia de los primeros y disminuirla en los segundos, produciendo hiperpolarización celular^{(20) (21)}.

Acerca de opioides como la heroína, se debe resaltar su capacidad de acumulación en el líquido amniótico, por la falta de mecanismos de biotransformación, explicándose así el alto ries-

go de abstinencia. Los principales efectos adversos asociados a su consumo durante el embarazo son: restricción del crecimiento, parto pre-término, ruptura de membranas, bajo peso al nacer, infecciones y hemorragia⁽²²⁾. La abstinencia se caracteriza por hiperactividad adrenérgica, temblor, vómito e irritabilidad. Los síntomas se pueden presentar en las primeras dos semanas, pero son más frecuentes entre el tercer y el cuarto día⁽²²⁾. Un resumen de sus efectos y fisiopatología se encuentra en la tabla 2.

El alcohol es una sustancia directamente tóxica para el feto en todas las etapas de su desarrollo, pero especialmente en la fase embrionaria⁽²³⁾. El síndrome alcohólico fetal está constituido por retraso del crecimiento intra y extrauterino; alteraciones del sistema nervioso central (retraso mental, irritabilidad, disminución del tono muscular); anomalías craneofaciales; y alteraciones cardíacas y, en menor grado, genitourinarias. El síndrome de abstinencia puede aparecer tempranamente y se asocia con irritabilidad, convulsiones y descarga adrenérgica^{(23) (24)(25)}.

Tabla 1. Tiempo de inicio de las manifestaciones

Droga de abuso.	Tiempo de inicio del SAN	Duración máxima de las manifestaciones
Opioides	48 – 72 h o menos	6 meses
Alcohol	3 – 12h	18 meses
BDZs	*	2 - 8 meses
Cafeína	24h-32h	1 – 7 días
Nicotina	24-48 h	5 -15 día
Cocaína	48 – 72 h	7 días.

Fuente: Recuperado de <https://pediatrics.aappublications.org/content/134/2/e547>

Tabla 2. Fisiopatología del SAN por opioides

Suspensión abrupta de opioides en receptores estimulados crónicamente	
Genera:	Neurotransmisores:
1. Activación adenilato ciclasa. 2. Aumento de AMPc. 3. Aumento de proteína kinasa. 4. Transcripción de factores 5. Producción de neurotransmisores	Aumento Noradrenalina: <ul style="list-style-type: none"> • Hipertermia • Hipertensión arterial • Temblores • Taquicardia
	Aumento Acetilcolina: <ul style="list-style-type: none"> • Diarrea • Vómito • Bostezos
	Aumento Corticotropina: <ul style="list-style-type: none"> • Aumento estrés • Hiperfagia
	Disminución Serotonina: <ul style="list-style-type: none"> • Trastornos del sueño
	Disminución Dopamina: <ul style="list-style-type: none"> • Irritabilidad • Ansiedad

Fuente: Adaptado de: Kocherlakota P. Neonatal Abstinence Syndrome. Pediatrics. 1 de agosto de 2014; 134(2):e547-61.

Con respecto a las benzodiazepinas (BZD), es importante resaltar el aumento en su prescripción y el mal uso de ellas que se viene reportando. La abstinencia de los neonatos hijos de madres consumidoras de BZD y otros hipnosedantes, como los medicamentos z (zolpidem y zopiclona), se asocia a manifestaciones similares a las que producen los opioides. De ahí el término de síndrome de abstinencia neonatal "tipo opioide" ("opioid-like")⁽²⁶⁾; también se han reportado manifestaciones musculares como hipotonía (Floppy baby)⁽²⁷⁾. Dependiendo del momento de su uso en la gestación, este grupo de medicamentos genera teratogénesis (según indican algunos reportes) y su uso en el tercer trimestre previo al parto se ha asociado a depresión del SNC⁽²⁸⁾.

Con respecto a los estimulantes, es importante hacer referencia a la cafeína. Esta es un inhibidor de la fosfodiesterasa y bloquea los receptores A2 de adenosina. Según algunos autores, la ingesta de hasta 300mg de cafeína no se asocia a efectos teratogénicos importantes, sin embargo, es importante destacar la susceptibilidad interindividual⁽²⁹⁾. En la literatura sobre el tema, se han descrito pocos casos de SAN por cafeína u otras metilxantinas, no obstante, es una etiología probable y se debe sospechar sobretudo en gestantes con consumos iguales o superiores a 450mg/día, pues que esto favorece el paso placentario, la acumulación y la prolongación de su vida media, propiciando la patogenia del SAN, que, del mismo modo que con otros estimulantes, se caracteriza fundamentalmente por fiebre, taquipnea, irritabilidad e hipertonia^{(30) (31)}.

Algunos estudios han mostrado que el tabaquismo se asocia a una mayor frecuencia de abortos⁽³²⁾⁽³³⁾. Los efectos deletéreos del tabaco para el binomio se explican por la respuesta cardiovascular aguda al empleo de la nicotina, la disfunción placentaria por vasoconstricción y el desequilibrio entre sustancias prooxidantes y antioxidantes. La restricción del crecimiento intrauterino es una de las principales alteraciones asociadas al hábito de fumar para las gestantes. Adicionalmente, algunos estudios han reportado una asociación con el parto pre-término y el aumento en la morbilidad para el recién nacido. Con respecto al síndrome de abstinencia, es importante señalar que se caracteriza por irritabilidad, hipertonia, diarrea, llanto agudo y puede aparecer en las primeras 48 horas^{(33) (34)}.

Los mecanismos de toxicidad del clorhidrato de cocaína y sus derivados se explican por la estimulación de los receptores adrenérgicos α y β , y la inhibición de la recaptación de aminas. El consumo de cocaína en embarazo se asocia a crisis hipertensivas, pérdidas fetales y parto pretérmino. Asimismo, se ha reportado mayor frecuencia de signos y síntomas como irritabilidad, temblor, succión excesiva e inestabilidad durante las primeras 72 horas posteriores al parto⁽³⁵⁾.

Con respecto al cannabis (marihuana), el mecanismo de acción es explicado por su acción en receptores endocannabinoides como CB1 y CB2. Luego del nacimiento, el SAN se caracteriza por temblor e irritabilidad en la primera infancia. Además, se ha asociado con irritabilidad, déficit de atención, alteraciones en la memoria y gastrosquisis^{(37) (38)}.

De las feniletilaminas, los reportes sobre el SAN incluyen a las anfetaminas, las metanfetaminas, la metilendoximetanfetamina, 2CB (4-bromo-2,5-dimetoxianfetamina), DOB (4-Bromo-2,5-dimetoxifenil aminopropano) y catinonas⁽²³⁾. El mecanismo

de acción de estas sustancias es explicado por la inhibición en la recaptación de serotonina⁽²³⁾ y el agonismo de receptores de serotonina, como 5HT1A, 5HT2A y 5HT2C⁽²³⁾. Las complicaciones más reportadas son: parto pre-término, restricción del crecimiento intrauterino, disminución del perímetro cefálico, anomalías congénitas y síndrome de abstinencia, el cual se caracteriza por temblor, alteraciones en el sueño, llanto excesivo y pobre alimentación^{(22) (25) (39)}.

El evento fisiopatológico que explica el SAN en diferentes drogas es la suspensión abrupta de su estímulo. Par el diagnóstico del SAN, es necesario tener en cuenta la historia de consumo en la mama, los hallazgos clínicos del neonato y algunas ayudas diagnósticas dentro de las cuales están los tóxicos en orina, sin embargo cabe resaltar que estos últimos pueden ser negativos dependiendo el tiempo de recolección de la orina o las concentraciones de la sustancia en sangre, además algunas sustancias no se detectan en estas pruebas⁽⁴⁰⁾.

Se considera que un caso es sospechoso cuando hay una historia clínica con antecedentes maternos de consumo, ausencia de controles prenatales y presencia de signos de abstinencia⁽⁴¹⁾.

Con respecto a los paraclínicos, se utiliza un análisis de la orina o de meconio⁽⁴²⁾, siendo en nuestro país más comúnmente utilizadas las pruebas semicuantitativas en orina.

Para valorar la severidad del SAN, existen diversas escalas como la Finnegan Modificada (escala MOTHER NAS), Neonatal Withdraw Inventory (NWI)⁽⁴³⁾, Lipsitz Neonatal Drug-Withdrawal Scoring System, entre muchas otras. Sin embargo, estas tienen limitaciones, pues están diseñadas para abstinencias por opioides y en neonatos a término, excluyendo otro tipo de sustancias o prematuros⁽⁴⁴⁾. Fundamentalmente, los puntos en común que estas escalas evalúan son: irritabilidad, cambios en la alimentación, temblor y tono muscular.

Los objetivos del tratamiento del SAN son dos, principalmente: restaurar las actividades del neonato (alimentación, sueño, ganancia de peso) y prevenir complicaciones asociadas⁽⁴⁵⁾. Es importante resaltar que lo ideal sería prevenir el SAN, para lo cual es importante una buena asesoría preconcepcional y un manejo gestacional multidisciplinario.

Se han descrito diferentes medidas no farmacológicas como controlar las características del ambiente, cama de agua no oscilante y acupuntura, siendo más fácilmente modificable el control del ambiente. La alimentación ha sido muy discutida, pues por las características de las sustancias como: liposolubilidad, baja unión a proteínas, bajo peso molecular favorecen el paso de la sustancia a la leche; es importante resaltar que en madres que están estables con el tratamiento de metadona y buprenorfina la lactancia no está contraindicada⁽⁴⁶⁾.

Para el tratamiento farmacológico, la morfina y la metadona son los agentes farmacológicos más usados para tratar el SAN por opiáceos. Sus dosis son basadas en el índice de severidad, dándose 0.05mg/kg cada 4 horas si la puntuación es igual o menor a 12, y dando 0.1mg/kg si es mayor. Las dosis se pueden aumentar de 0.05mg/kg hasta 0.2mg/kg según sea necesario y hasta conseguir una puntuación menor o igual a 8. Estudios como el de Young reportan el uso de fenobarbital y clonidina como terapias coadyuvantes, cuando se requieren dosis mayores a 0.2mg/kg de morfina. Así mismo, para el SAN por opiáceos

se ha descrito con menos frecuencia el uso de buprenorfina⁽⁴⁷⁾ (48).

El fenobarbital se usa por su efecto gabamimético para el tratamiento del SAN por opioides y por otras drogas en las cuales el SAN implique un riesgo neurológico. Sin embargo, en el estudio multicéntrico realizado por Hall, Es y cols⁽⁴⁹⁾, en el que comparan el fenobarbital con la morfina para tratar el SAN inducido por opioides, alcohol y tabaco, se encontró que la duración del tratamiento era más larga con el fenobarbital (22.7 vs 32.1 días, IC=95% P= .004)⁽⁴⁹⁾. Los alfa dos agonistas son útiles, ya que al atravesar barrera hematoencefálica, producen saedació y disminuyen la hiperactividad adrenérgica. El medicamento aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) es la clonidina, sin embargo, cada vez hay más estudios sobre el uso de la dexmedetomidina. El riesgo de clonidina está en el efecto rebote. También se ha asociado a hipotensión⁽⁵⁰⁾.

La dexmedetomidina tiene más especificidad que la clonidina y efectos simpaticolíticos, sedativos y analgésicos cuando se usan dosis entre 10-300 mcg/kg. Algunos autores plantean que la administración de dexmedetomidina para tratar el síndrome de abstinencia puede disminuir el uso de benzodiazepinas y el índice de severidad del mismo^(50,51). Así mismo, se ha encontrado que la dexmedetomidina es útil como terapia adyuvante, pues no causa depresión respiratoria, a diferencia de otros sedantes y analgésicos^(50,51).

Pero, al igual que otros alfa 2 agonistas, la discontinuación rápida causa un efecto rebote. Es de notar que no hay estudios sobre la farmacocinética del medicamento para pacientes pediátricos, por lo cual en nuestro país esta aún no tiene indicación INVIMA⁽⁵¹⁾ (52).

Conclusiones

El SAN es una complicación cada vez más frecuente en los hijos de madres consumidoras, obligando a realizar un abordaje multidisciplinario e implementar estrategias de prevención desde la gestación. Una vez instaurado, puede darse un manejo tanto no farmacológico como farmacológico. En esta revisión se encontró un vacío en el conocimiento sobre el manejo del síndrome de abstinencia, cuya etiología se atribuye a nuevas drogas de abuso, que es una de las principales causas de su actual aparición y aumento. Con respecto a la lactancia, hay un gran debate, pues son indudable sus beneficios, pero en una madre que todavía tenga consumo activo el riesgo puede superar al beneficio, lo que hace fundamental una educación adecuada para ella y su grupo familiar.

REFERENCIAS

1. Ministerio de Justicia y del Derecho, Observatorio de Drogas de Colombia. Reporte de Drogas de Colombia. http://www.odc.gov.co/Portals/1/publicaciones/pdf/odc-libro-blanco/OD0100311215_reporte_de_drogas_de_colombia.pdf (Fecha de consulta: 18 de septiembre de 2017).
2. World Drug Report 2015. United Nations Office on Drugs and Crime. https://www.unodc.org/documents/wdr2015/World_Drug_Report_2015.pdf (Fecha de consulta: 18 de septiembre de 2017).
3. Drug use epidemiology in Latin America and the Caribbean: a public health approach. Washington, D.C.: Pan American Health Organization, 2009.
4. Ministerio de Justicia y del Derecho, Observatorio de Drogas de Colombia. Reporte de Drogas de Colombia. http://www.odc.gov.co/Portals/1/publicaciones/pdf/odc-libro-blanco/OD0100311215_reporte_de_drogas_de_colombia.pdf (Fecha de consulta: 18 de septiembre de 2017).
5. Observatorio de Drogas de Colombia, Ministerio de Justicia y del Derecho, Ministerio de Salud y Protección Social. Estudio Nacional de consumo de sustancias psicoactivas en Colombia 2013. https://www.unodc.org/documents/colombia/2014/Julio/Estudio_de_Consumo_UNODC.pdf (Fecha de consulta: 18 de septiembre de 2017).
6. Torres de Galvis Y, Posada Villa J. Primer estudio poblacional de salud mental Medellín, 2011-2012 (The World Mental Health Survey Consortium). Medellín: Universidad CES; Secretaría de Salud de Medellín, 2012.
7. Wendell AD. Overview and epidemiology of substance abuse in pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2013;56(1):91-96.
8. Hall ES, Wexelblatt SL, Crowley M, Grow JL, Jasin LR, Klebanoff MA, et al. Implementation of a Neonatal Abstinence Syndrome Weaning Protocol: A Multicenter Cohort Study. PEDIATRICS. 1 de octubre de 2015;136(4):e803-10.
9. Hayes MJ, Brown MS. Epidemic of Prescription Opiate Abuse and Neonatal Abstinence. JAMA. 9 de mayo de 2012;307(18):1974-5.
10. Tolia VN, Patrick SW, Bennett MM, Murthy K, Sousa J, Smith PB, et al. Increasing Incidence of the Neonatal Abstinence Syndrome in U.S. Neonatal ICUs. N Engl J Med. 28 de mayo de 2015;372(22):2118-26.
11. Kocherlakota P. Neonatal Abstinence Syndrome. PEDIATRICS. 1 de agosto de 2014;134(2):e547-61.
12. Nishimura M, Yaguti H, Yoshitsugu H, Naito S, Satoh T. Tissue distribution of mRNA expression of human cytochrome P450 isoforms assessed by high-sensitivity real-time reverse transcription PCR. Yakugaku Zasshi. Mayo de 2003;123(5):369-75.
13. Šlamberová R. Drugs in pregnancy: the effects on mother and her progeny. Physiol Res. 2012;61 Suppl 1:S123-135.
14. Sivasubramaniam SD, Finch CC, Billett MA, Baker PN, Billett EE. Monoamine Oxidase Expression and Activity in Human Placentae from Pre-eclamptic and Normotensive Pregnancies. Placenta. 1 de febrero de 2002;23(2):163-71.
15. Bosque J del, Fuentes Mairena A, Bruno Díaz D, Espínola M, González García N, Loredo Abdalá A, et al. La cocaína: consumo y consecuencias. Salud Ment. Octubre de 2014;37(5):381-9.
16. Carrasco G, Cruz MA, Gallardo V, Miguel P, Dominguez A, González C. Transport and Metabolism of Serotonin in the Human Placenta from Normal and Severely Pre-Eclamptic Pregnancies. Gynecol Obstet Invest. 5 de abril de 2000;49(3):150-5.
17. Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. Clin Pharmacokinet. 2004;43(8):487-514.
18. Prouillac C, Lecoer S. The role of the placenta in fetal exposure to xenobiotics: importance of membrane transporters and human models for transfer studies. Drug Metab Dispos Biol Fate Chem. Octubre de 2010;38(10):1623-35.
19. Myllynen P, Pasanen M, Vähäkangas K. The fate and effects of xenobiotics in human placenta. Expert Opin Drug Metab Toxicol. Junio de 2007;3(3):331-46.
20. Berrouet Mejia MC. Intoxicación por Opioides. En: El Paciente Urgente. Medellín, Colombia. CIB. p. 619-31.
21. Fujita W, Gomes I, Devi LA. Heteromers of μ - opioid receptors: new pharmacology and novel therapeutic possibilities. Br J Pharmacol. Enero de 2015;172(2):375-87.

22. Lindsay MK, Burnett E. The use of narcotics and street drugs during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2013;56(1):133-141.
23. Lorenzo Fernández P. Drogodependencias: farmacología, patología, psicología, legislación. Buenos Aires; Madrid: Panamericana, 2009.
24. Streissguth AP, Bookstein FL, Barr HM, Sampson PD, O'MALLEY K, Young JK. Risk factors for adverse life outcomes in fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effects. *J Dev Behav Pediatr.* 2004;25(4):228-238.
25. Behnke M, Smith VC, COMMITTEE ON SUBSTANCE ABUSE, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Prenatal Substance Abuse: Short- and Long-term Effects on the Exposed Fetus. *PEDIATRICS.* 1 de marzo de 2013;131(3):e1009-24.
26. Solís Sánchez G, Sánchez S, L J, Díaz González T. Exposición prenatal a drogas y efectos en el neonato. *Trastor Adict.* :256-62.
27. Igarashi M. Floppy infant syndrome. *J Clin Neuromuscul Dis.* Diciembre de 2004;6(2):69-90.
28. Wikner BN, Stiller C-O, Bergman U, Asker C, Källén B. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* Noviembre de 2007;16(11):1203-10.
29. Jarosz M, Wierzejska R, Siuba M. Maternal caffeine intake and its effect on pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* febrero de 2012;160(2):156-60.
30. Montes Bentura D, La Orden Izquierdo E, Álvarez Fernández B, Garín Fernández N, Ortiz Movilla R, Muro Brussi M. Síndrome de abstinencia neonatal debido a consumo materno excesivo de cafeína. *An Pediatría.* 1 de marzo de 2009;70(3):300-1.
31. Martín I, López-Vílchez MA, Mur A, García-Algar O, Rossi S, Marchei E, et al. Neonatal withdrawal syndrome after chronic maternal drinking of mate. *Ther Drug Monit.* Febrero de 2007;29(1):127-9.
32. Samet JM. Los riesgos del tabaquismo activo y pasivo. *Salud Pública México.* 2002;44:s144-s160.
33. Mund M, Louwen F, Klingelhoefer D, Gerber A. Smoking and Pregnancy — A Review on the First Major Environmental Risk Factor of the Unborn. *Int J Environ Res Public Health.* Diciembre de 2013;10(12):6485-99.
34. Benowitz NL, Gourlay SG. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy. *J Am Coll Cardiol.* Junio de 1997;29(7):1422-31.
35. Bustamante JFM, Mejía MCB. Cocaína y estado convulsivo. *Rev CES Med.* 2012;26(2):215-221.
36. Minnes S, Min MO, Singer LT, Edguer M, Wu M, Thi P. Cocaine use during pregnancy and health outcome after 10 years. *Drug Alcohol Depend.* 1 de noviembre de 2012;126(1-2):71-9.
37. Toledo E, Eugenia I, Mejía B, Claire M, Ramírez G, Mauricio D. Molecular Mechanism of Addiction to Marihuana. *Rev Colomb Psiquiatr.* Marzo de 2009;38(1):126-42.
38. Brown HL, Graves CR. Smoking and marijuana use in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* marzo de 2013;56(1):107-13.
39. Bolea-Alamanac BM, Green A, Verma G, Maxwell P, Davies SJC. Methylphenidate use in pregnancy and lactation: a systematic review of evidence. *Br J Clin Pharmacol.* Enero de 2014;77(1):96-101.
40. Lazic-Mitrovic T, Mikovic Z, Mandic V, Hajnal-Avramovic L, Cecez D, Stanimirovic A, et al. Neonatal abstinence syndrome: Diagnostic dilemmas in the maternity ward. *Srp Arh Celok Lek.* 2015;143(9-10):573-7.
41. Barrero Virguetti MH, Escalera Solis C. Síndrome de abstinencia neonatal. *Rev Médica Cochabamba.* 2008;19:54.
42. Moro M, Almenar A, Tapia MC, Roldán M. Protocolos diagnósticos y terapéuticos de Neonatología en pediatría. [Internet]. España; 2002 [citado 27 de noviembre de 2016]. 340 p. Disponible en: <http://ceince.edu.bo/descargas/neonatologia-completo.pdf#page=74>
43. W Zahorodny CR. The Neonatal Withdrawal Inventory: A Simplified Score of Newborn Withdrawal. *J Dev Behav Pediatr JDBP.* 1998;19(2):89-93.
44. Jansson LM, Velez M, Harrow C. The Opioid Exposed Newborn: Assessment and Pharmacologic Management. *J Opioid Manag.* 2009;5(1):47-55.
45. Siu A, Robinson CA. Neonatal abstinence syndrome: essentials for the practitioner. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2014;19(3):147-155.
46. McCance-Katz EF, Sullivan LE, Nallani S. Drug interactions of clinical importance among the opioids, methadone and buprenorphine, and other frequently prescribed medications: a review. *Am J Addict.* Febrero de 2010;19(1):4-16.
47. Brown MS, Hayes MJ, Thornton LM. Methadone versus morphine for treatment of neonatal abstinence syndrome: a prospective randomized clinical trial. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* Abril de 2015; 35(4):278-83.
48. Young ME, Hager SJ, Spurlock D. Retrospective chart review comparing morphine and methadone in neonates treated for neonatal abstinence syndrome. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1 de diciembre de 2015;72(23 Suppl 3):S162-167.
49. Hall ES, Wexelblatt SL, Crowley M, Grow JL, Jasin LR, Klebanoff MA, et al. A Multicenter Cohort Study of Treatments and Hospital Outcomes in Neonatal Abstinence Syndrome. *PEDIATRICS.* 1 de agosto de 2014;134(2):e527-34.
50. Streetz VN, Gildon BL, Thompson DF. The Role of Clonidine in Neonatal Abstinence Syndrome A Systematic Review. *Ann Pharmacother.* 18 de enero de 2016;1060028015626438
51. Rayner SG, Weinert CR, Peng H, Jepsen S, Broccard AF, Study Institution. Dexmedetomidine as adjunct treatment for severe alcohol withdrawal in the ICU. *Ann Intensive Care.* 23 de mayo de 2012;2(1):12.
52. Whalen LD, Di Gennaro JL, Irby GA, Yanay O, Zimmerman JJ. Long-Term Dexmedetomidine Use and Safety Profile Among Critically Ill Children and Neonates*. *Pediatr Crit Care Med.* octubre de 2014;15(8):706-14.