



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**SISTEMA DE POSGRADO**

**ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD  
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

**TEMA:**

Anomalías estructurales y funcionales cardíacas en el síndrome de abstinencia neonatal: observaciones en neonatos de madres con historia de consumo de drogas, Hospital Roberto Gilbert Elizalde, período 2018 – 2022

**AUTOR:**

Vergara Saltos, Andrea Estefanía

**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de  
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**TUTOR:**

Albarracín Cevallos, Ricardo Fernando

**Guayaquil, Ecuador**

**5 mayo del 2023**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**SISTEMA DE POSGRADO**

**ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

## **CERTIFICACIÓN**

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **Vergara Saltos, Andrea Estefanía**, como requerimiento para la obtención del título de **Especialista en Pediatría**.

**TUTOR (A)**

f. \_\_\_\_\_  
**Albarracín Cevallos, Ricardo Fernando**

**DIRECTOR DEL PROGRAMA**

f. \_\_\_\_\_  
**Vinces Balanzategui, Linna Betzabeth**

**Guayaquil, 5 de mayo del 2023**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**SISTEMA DE POSGRADO**

**ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD  
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

## **DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD**

Yo, **Vergara Saltos, Andrea Estefanía**

### **DECLARO QUE:**

El Trabajo de Titulación, **Anomalías estructurales y funcionales cardiacas en el síndrome de abstinencia neonatal: observaciones en neonatos de madres con historia de consumo de drogas, Hospital Roberto Gilbert Elizalde, período 2018 – 2022**, previo a la obtención del título de **Especialista en Pediatría**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

**Guayaquil, 5 de mayo del 2023**

**EL AUTOR (A)**

f. \_\_\_\_\_  
**Vergara Saltos, Andrea Estefanía**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**SISTEMA DE POSGRADO**  
**ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD**  
**ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

**AUTORIZACIÓN**

Yo, **Vergara Saltos, Andrea Estefanía**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Anomalías estructurales y funcionales cardiacas en el síndrome de abstinencia neonatal: observaciones en neonatos de madres con historia de consumo de drogas, Hospital Roberto Gilbert Elizalde, período 2018 – 2022**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

**Guayaquil, 5 de mayo del 2023**

**EL (LA) AUTOR(A):**

f. \_\_\_\_\_  
**Vergara Saltos, Andrea Estefanía**

# REPORTE DE URKUND

## Document Information

Analyzed document	ANDREA ESTEFANIA VERGARA SALTOS.docx (D161596885)
Submitted	3/20/2023 7:54:00 PM
Submitted by	
Submitter email	andriu_vergara@hotmail.com
Similarity	2.4%
Analysis address	posgrados.medicina.ucsg@analysis.urkund.com

## Sources included in the report

<b>SA</b>	<b>Universidad Católica de Santiago de Guayaquil / TESIS FIGUEROA ESCOBAR JAIR.docx</b> Document TESIS FIGUEROA ESCOBAR JAIR.docx (D105584344) Submitted by: diana.cumbicos@cu.ucsg.edu.ec Receiver: cristina.gonzalez01.ucsg@analysis.urkund.com	 3
<b>SA</b>	<b>TFG-María Centeno González.pdf</b> Document TFG-María Centeno González.pdf (D53470624)	 3
<b>SA</b>	<b>submission.docx</b> Document submission.docx (D77988237)	 2
<b>SA</b>	<b>Universidad Católica de Santiago de Guayaquil / R4 Síndrome de abstinencia neonatal (3).docx</b> Document R4 Síndrome de abstinencia neonatal (3).docx (D160748772) Submitted by: mmontalvanmd53@gmail.com Receiver: martha.montalvan.ucsg@analysis.urkund.com	 1
<b>SA</b>	<b>Universidad Católica de Santiago de Guayaquil / TESIS BEJAR - OSORIO P66.docx</b> Document TESIS BEJAR - OSORIO P66.docx (D115066394) Submitted by: maria.ramirez04@cu.ucsg.edu.ec Receiver: maria.ramirez04.ucsg@analysis.urkund.com	 3
<b>SA</b>	<b>SÍNDROME DE ABSTINENCIA NEONATAL definitivo.pdf</b> Document SÍNDROME DE ABSTINENCIA NEONATAL definitivo.pdf (D104297664)	 1
<b>SA</b>	<b>GRUPB_grup3_ABIKMM_TF.pdf</b> Document GRUPB_grup3_ABIKMM_TF.pdf (D38902417)	 2

## Entire Document

### INTRODUCCIÓN

Antecedente El síndrome de abstinencia neonatal (SAN) constituye una entidad clínica con un amplio grupo de manifestaciones que se presentan en un recién nacido que ha sido expuesto a drogas durante cualquier etapa de la gestación, la importancia de su detección radica no solo en la necesidad de instauración de tratamiento oportuno, sino en la detección precoz de comorbilidades neurológicas, cardiovasculares, gastrointestinales, respiratorios y metabólicos que derivan de la lesión que generan las sustancias en el feto, al atravesar la barrera placentaria gracias a sus propiedades

## AGRADECIMIENTO

Agradezco especialmente a Dios, por infundir en mi corazón el amor hacia la noble vocación de velar y cuidar la salud de los niños y niñas de nuestra sociedad.

Agradezco a mi esposo, por el apoyo brindado durante todos estos años, por su paciencia e inmensa generosidad al acoger mis sueños como suyos.

Agradezco a mis Padres por su esfuerzo y entrega amorosa, para que yo pueda lograr el cumplimiento de mis metas.

A mis hermanas por sus consejos y compañía en este camino.

A los maestros que me guiaron y acompañaron durante la carrera, agradezco su disposición a enseñar y su generosidad al compartir con las nuevas generaciones sus conocimientos y experiencias, tesoros que no se encuentran en los libros, sino en el corazón y en la mente de los que aman con pasión esta hermosa vocación.

A mi Tutor, el Dr. Ricardo Albarracín, por acompañarme durante todo este proceso, gracias por celebrar mis logros, por mostrarme mis fallas y ayudar a corregirlas, por velar por mi bienestar, animarme a dar siempre lo mejor de mí y ayudarme a crecer.

Finalmente agradezco a mis compañeros de guardia, quienes se convirtieron en mis amigos aún a pesar de las diferentes personalidades y temperamentos, gracias por permitirme compartir con ustedes mis alegrías, tristezas e ilusiones, por ser mis cómplices de aventuras y refugio en días difíciles.

## DEDICATORIA

El presente trabajo, realizado con amor, constancia y esfuerzo, va dedicado a mi esposo Rui Miguel, por ser después de Dios, uno de los pilares más importantes de mi vida, cuya paciencia y generosidad me acompañó aún a pesar de la distancia cada uno de los días de este proceso, enseñándome que para el amor que procede de Dios, no existen excusas, ni barreras, ni cambios de horario.

A mis Padres, Byron y Estelita, por aceptar de Dios el don de la vida y permitirme crecer en un ambiente lleno de amor, valores y lucha constante, su esfuerzo me ha permitido cumplir mis sueños, rezo para poder devolverles todo lo que he recibido de ustedes, son la caricia más hermosa y tierna de Dios en mi vida, los amo.

# ÍNDICE

<b>RESUMEN.....</b>	<b>XI</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>XII</b>
<b>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>2</b>
1.1. Antecedente.....	2
1.2. Problema.....	3
1.3. Justificación.....	3
1.4. Aplicabilidad.....	5
1.5. Objetivos.....	5
1.6. Hipótesis.....	5
<b>CAPÍTULO II: FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA .....</b>	<b>6</b>
2.1. Valoración inicial del recién nacido.....	6
2.1.1 Escala de APGAR .....	6
2.1.2. Examen físico .....	7
2.1.3. Antropometría .....	7
2.1.4. Perímetro cefálico.....	8
2.1.5. Peso .....	8
2.1.6. Clasificación según el peso para la edad Gestacional .....	9
2.1.7. Restricción del crecimiento Intrauterino .....	9
2.1.8. RCIU simétrico (tipo I).....	9
2.1.9. RCIU asimétrico (tipo II).....	9
2.1.10. Índice ponderal .....	9
2.2. Valoración de la transición de la circulación fetal a la neonatal .....	10
2.2.1. Respiración y circulación fetal.....	10
2.2.2. Circulación transicional .....	10
2.2.3. Manifestación clínica de una transición no exitosa.....	11
2.3. Placenta: Definición y funciones.....	11



2.3.1. Transferencia placentaria .....	12
2.3.2. Factores que interfieren en el transporte placentario .....	12
2.3.3. Transporte activo .....	12
2.3.4. Transporte pasivo .....	13
<b>2.4. Características de las drogas .....</b>	<b>13</b>
2.4.1. Opioides: morfina y heroína .....	13
2.4.2. Cannabis .....	14
2.4.3. Efecto cardiotóxico de las drogas .....	15
2.4.4. Defectos estructurales y funcionales cardíacos .....	15
<b>2.5. Síndrome de abstinencia neonatal .....</b>	<b>16</b>
2.5.1. Introducción .....	16
2.5.2. Terminología.....	16
2.5.3. Epidemiología .....	17
2.5.4. Fisiopatología .....	18
2.5.5. Manifestaciones clínicas .....	18
2.5.6. Diagnóstico .....	21
2.5.7. Diagnóstico diferencial.....	23
2.5.8. Evaluación inicial .....	24
2.5.9. Enfoque de gestión .....	25
2.5.10. Atención no farmacológica .....	27
2.5.11. Terapia farmacológica .....	31
2.5.12. Criterios de alta.....	33
2.5.13. Resultados a largo plazo .....	34
<b>CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>	<b>36</b>
<b>3.1. Diseño de estudio.....</b>	<b>36</b>
3.1.1. Tipo de estudio .....	36
3.1.2. Instalaciones y período .....	36
3.1.3. Nociones éticas .....	36
<b>3.2. Población y muestra.....</b>	<b>36</b>
3.2.1. Criterios de inclusión.....	36
3.2.2. Criterios de exclusión.....	37
<b>3.3. Procedimiento y técnica .....</b>	<b>37</b>

3.3.1. Obtención del marco poblacional .....	37
3.3.2. Recuperación de datos .....	37
3.3.3. Definición del síndrome de abstinencia neonatal .....	37
3.4. <i>Análisis estadístico</i> .....	40
3.4.1. Consideraciones técnicas .....	40
3.4.2. Cálculo de la muestra .....	40
3.4.3. Estadística descriptiva .....	40
3.4.4. Estadística inferencial .....	40
<b>CAPÍTULO V: RESULTADOS .....</b>	<b>41</b>
4.1. <i>Características basales de las madres</i> .....	41
4.2. <i>Características basales de los neonatos</i> .....	41
4.3. <i>Síndrome de abstinencia neonatal</i> .....	41
4.4. <i>Hallazgos ecocardiográficos</i> .....	42
<b>CAPÍTULO V: DISCUSIÓN .....</b>	<b>51</b>
<b>CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES .....</b>	<b>54</b>

## RESUMEN

**Introducción:** El síndrome de abstinencia neonatal (SAN) está poco descrito en el Ecuador, país con elevada incidencia de consumo de sustancias psicotrópicas. El SAN es responsable de importantes cardiopatías en neonatos. **Objetivo:** Describir las alteraciones cardíacas estructurales y funcionales en un grupo de pacientes neonatos con SAN atendidos en Hospital Roberto Gilbert Elizalde (HRGE) entre los años 2018-2022. **Metodología:** Estudio observacional y retrospectivo. Se incluyó a neonatos de madres quienes hayan afirmado consumo de sustancias psicotrópicas durante el embarazo. Se excluyó aquellos neonatos casos sin ecocardiografía. **Resultados:** 55 neonatos de madres con consumo en el embarazo. En 35 (63.6%) el nacimiento fue a término, 27 (49.1%) género femenino. En las primeras 12 horas desde el nacimiento se gradificó mediante escala de Finnegan, ausencia de SAN en 19 (34.5%), leve SAN en 13 (23.6%), moderado en 21 (38.2%) y severo en 2 (3.6%). Mediante estudio toxicológico se identificó alguna droga en 24 casos: 9/24 morfina, 7/24 barbitúricos, 6/24 cocaína, 6/24 heroína y 3/24 otros opiáceos. Finalmente se ofreció tratamiento farmacológico a 50/55 (91%) neonatos. En 7 neonatos (14%) hubo cardiopatía: 3/7 (42.8%) comunicación interventricular, 1/7 (14.3%) comunicación interauricular, 1/7 coartación de la aorta, 1/7 válvula mitral mixoide y 1/7 ductus arterioso persistente patológico. **Conclusión:** El SAN es una entidad altamente frecuente entre los neonatos de madres que consumen sustancias psicotrópicas durante el embarazo. Esta patología se observa más tras consumo de distintos opiáceos. La presencia de alteraciones patológicas cardíacas es también una consecuencia frecuente, siendo la comunicación interventricular la más observada.

**Palabras Claves:** Cocaína; Ecocardiografía; Heroína; Morfina; Neonato; Síndrome de Abstinencia Neonatal.

## ABSTRACT

**Background:** Neonatal abstinence syndrome (NAS) is poorly described in Ecuador, a country with a high incidence of consumption of psychotropic substances. The SAN is responsible for significant heart disease in neonates.

**Aim:** To describe the structural and functional cardiac alterations in a group of neonatal patients with NAS treated at Hospital Roberto Gilbert Elizalde (HRGE) between the years 2018-2022. **Methods:** Observational and retrospective study. Neonates of mothers who have reported consumption of psychotropic substances during pregnancy were included. Those neonates without echocardiography were excluded. **Results:** 55 newborns of mothers with consumption during pregnancy. In 35 (63.6%) the birth was at term, 27 (49.1%) female. In the first 12 hours after birth, the Finnegan scale classified absence of NAS in 19 (34.5%), mild NAS in 13 (23.6%), moderate in 21 (38.2%), and severe in 2 (3.6%). A toxicological study identified a drug in 24 cases: 9/24 morphine, 7/24 barbiturates, 6/24 cocaine, 6/24 heroin, and 3/24 other opiates. Finally, pharmacological treatment was offered to 50/55 (91%) neonates. In 7 neonates (14%) there was heart disease: 3/7 (42.8%) ventricular septal defect, 1/7 (14.3%) atrial septal defect, 1/7 coarctation of the aorta, 1/7 myxoid mitral valve and 1/7 ductus arteriosus persistent pathological

**Conclusion:** NAS is a highly frequent entity among newborns of mothers who consume psychotropic substances during pregnancy. This pathology is observed more after consumption of different opioids. The presence of pathological cardiac alterations is also a frequent consequence, with ventricular septal defect being the most frequently observed.

**Conclusion:** NAS is a highly frequent entity among newborns of mothers who consume psychotropic substances during pregnancy. This pathology is observed more after consumption of different opioids. The presence of pathological cardiac alterations is also a frequent consequence, with ventricular septal defect being the most frequently observed.

**Keywords:** Cocaine; echocardiography; Heroin; Morphine; neonate; Neonatal Abstinence Syndrome.

# CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

## 1.1. Antecedente

El síndrome de abstinencia neonatal (SAN) constituye una entidad clínica con un amplio grupo de manifestaciones que se presentan en un recién nacido que ha sido expuesto a drogas durante cualquier etapa de la gestación, la importancia de su detección radica no solo en la necesidad de instauración de tratamiento oportuno, sino en la detección precoz de comorbilidades neurológicas, cardiovasculares, gastrointestinales, respiratorios y metabólicos que derivan de la lesión que generan las sustancias en el feto, al atravesar la barrera placentaria gracias a sus propiedades lipofílicas, con gran porcentaje de formas no ionizadas y de baja unión a proteínas y que ameritan un cribaje temprano a fin de evitar lesiones graves y permanentes (1).

En la actualidad existen diversos medios que permiten confirmar la sospecha clínica de que un neonato se encuentra cursando un SAN, inicialmente la referencia verbal dada por la madre durante el interrogatorio enciende la alarma en conjunto con la aparición de los síntomas y signos en el recién nacido, sin embargo este antecedente no siempre es posible de obtener tempranamente, por lo cual se debe hacer uso de los diferentes métodos disponibles para identificar la exposición intraútero de drogas, siendo la búsqueda de drogas en orina o meconio uno de los más comunes, sin embargo hay que tener en cuenta que cada prueba cuenta con la posibilidad de resultados falsos, dependiendo de las condiciones de recolección de muestra, formas de traslado y exposición, por lo cual se requiere una interpretación cuidadosa de los resultados, que no retrase el tratamiento (2).

Teniendo en cuenta la importancia de la detección, evaluación de la gravedad y la necesidad de inicio oportuno de tratamiento, durante décadas se han desarrollado varias herramientas clínicas las cuales no dependen del resultado de un laboratorio, el más importante y considerado como el estándar de oro para la evaluación del SAN es el sistema de puntuación de Finnegan (FSANS) usado desde de 1975 (3).

Partiendo de la identificación clínica del síndrome de abstinencia a través del uso de la escala de Finnegan es necesario identificar el impacto que las drogas pueden haber generado en los diferentes aparatos y sistemas del recién nacido, especialmente en el desarrollo de malformaciones estructurales cardíacas, que derivan de los efectos tóxicos directos sobre células miocárdicas, que resultan en apoptosis y muerte celular generando defectos septales auriculares, ventriculares, coartación de aorta, anomalía coronaria, disfunción ventricular, entre otros (4).

## **1.2. Problema**

¿Existen alteraciones estructurales y funcionales cardíacas en los neonatos que cursaron con SAN, atendidos en Hospital Roberto Gilbert entre los años 2018 - 2022?

## **1.3. Justificación**

La exposición prenatal a drogas se ha relacionado con numerosas efectos adversos durante el embarazo, como trabajo de parto prematuro, desprendimiento placentario, arritmias cardíacas, bajo peso al nacer, restricción del crecimiento intrauterino entre otros, sin embargo poco se conoce sobre el efecto cardiotóxico durante la gestación que trae como consecuencia alteraciones estructurales y funcionales cardíacas en el recién nacido, que ameritan identificación temprana y seguimiento, pero que al no ser sospechadas, podrían pasar desapercibidas en las primeras etapas de la vida (5).

A lo largo de los años diversos estudios se han realizado para determinar la relación que existe entre la exposición de drogas durante la gestación y la presentación de patología cardiovascular neonatal, en el 2005 un estudio publicado por el British Journal of Pharmacology (6), determinó que la exposición prenatal de drogas, especialmente cocaína induce la liberación de citocromo c de la mitocondria al citosol y activación posterior de la vía apoptótica de la caspasa en células miocárdicas, especialmente caspasa 9 y

caspasa 3, lo cual se comportaría como un estímulo negativo excesivo y persistente para el corazón en formación, que en conjunto con la hipoxia producida por la vasoconstricción de la arteria uterina, conduce no solo al desarrollo de una variedad de enfermedades cardiovasculares, sino también al aumento de susceptibilidad del tejido cardíaco a lesiones isquémicas en la vida posnatal.

Las principales manifestaciones cardíacas en niños expuestos a drogas durante su etapa de gestación incluye defectos funcionales como arritmias, anomalías transitorias del segmento ST que aumenta el riesgo de desarrollar isquemia miocárdica en la edad adulta posterior, defectos estructurales como comunicación interventricular e interauricular, hipoplasia de ventrículos, ventrículo único, coartación de aorta, prolapso de válvula aortica, ductus arterioso persistente, estenosis pulmonar periférica, los cuales pudieran presentarse incluso dentro de un cuadro clínico con falla cardíaca congestiva o parada cardiorrespiratoria (7).

Existen algunos estudios de prevalencia de SAN a nivel local. Uno de ellos fue realizado en la ciudad de Guayaquil, los cuales coinciden en que la droga más utilizada durante el embarazo, es la heroína, seguida por la droga H, cannabis y cocaína. Sin embargo pocos estudios se han realizado para determinar el impacto que estas drogas ocasionan sobre el sistema cardiovascular, por lo cual se propone a través del siguiente estudio describir las principales alteraciones estructurales cardíacas de neonatos con síndrome de abstinencia en quienes si se haya realizado una valoración eco cardiográfica en los últimos 5 años y establecer la importancia de un protocolo que incluya la realización de ecocardiograma como cribaje temprano de cardiopatías en estos pacientes (8,9).

## **1.4. Aplicabilidad**

Al determinar la presencia de alteraciones estructurales y funcionales cardiacas en pacientes con SAN, que surgen como consecuencia del efecto cardiotóxico de las drogas durante la etapa de gestación, se podrá establecer la importancia de un cribaje temprano de cardiopatías especialmente mediante la realización de ecocardiograma que permitirá la detección precoz de las mismas, reduciendo la morbimortalidad de estos pacientes.

## **1.5. Objetivos**

Describir las alteraciones cardiacas estructurales y funcionales en un grupo de pacientes neonatos con SAN atendidos en Hospital Roberto Gilbert Elizalde (HRGE) entre los años 2018 - 2022.

- § Caracterizar el perfil epidemiológico de los neonatos cuyas madres presentaron consumo de drogas durante el embarazo.
- § Analizar la prevalencia de neonatos afectados por síndrome de abstinencia, a partir de una muestra de neonatos cuyas madres presentaron consumo de drogas durante el embarazo.
- § Determinar cuáles son las alteraciones estructurales y funcionales cardiacas más frecuentemente presentes en paciente con SAN.

## **1.6. Hipótesis**

El consumo de drogas durante el embarazo, se expresa clínicamente en el recién nacido, a través del SAN, el cual es valorado por medio de la escala de Finnegan, a fin de iniciar precozmente el tratamiento y cribado de cardiopatía que incluya la realización de un ecocardiograma, pues estos presentan mayor predisposición a presentar alteraciones estructurales y funcionales cardiacas.



## **CAPÍTULO II: FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA**

### **2.1. Valoración inicial del recién nacido**

A lo largo de los años se ha demostrado que la valoración del recién nacido desde la sala de parto constituye un proceso de vital importancia mediante el cual se puede constatar el estado de salud del neonato, identificar situaciones clínicas que representan riesgo de morbilidad que necesitan intervenciones inmediatas.

Son varias las herramientas que han sido usadas para este propósito, ya desde el siglo II d.C., Sorano de Éfeso, un destacado médico de Roma, describía un método para evaluar el estado de salud de los recién nacido, defendiendo a sus pacientes de los barbaros quienes creían que la mejor manera para evaluar el estado del niño era colocarlo en agua fría y observar su comportamiento, determinando así su fortaleza y predisposición a sufrir de enfermedades.

El método usado por Sorano era práctico, involucraba la valoración del color de la piel, tono muscular, irritabilidad reflejos y esfuerzo respiratorio, sin embargo, no hacía referencia a la frecuencia cardíaca como factor pronóstico, dado que la circulación no había sido aún estudiada en ese tiempo, siendo según su percepción la búsqueda de malformaciones lo más importante, dando poca importancia a la madurez del recién nacido y la complejidad del proceso de gestación (10).

#### **2.1.1 Escala de APGAR**

El método de Sorano fue una herramienta usada durante mucho tiempo. Virginia Apgar, anesthesióloga enfocada en Obstetricia y Pediatría, desarrolló en 1952 una puntuación basada en el color de piel, frecuencia cardíaca, reflejos, tono muscular y respiración del neonato. Clasificó cada ítem en una de tres categorías: 0 para distrés, 1 para compromiso y 2 para un estado óptimo, logrando una puntuación final sobre 10. Este debía ser evaluado al primer, quinto y decimo minuto de vida, lo cual permitía evaluar el estado del

neonato inmediatamente después del nacimiento y su respuesta a la transición desde el vientre materno hacia el medio externo (11)

Si bien es cierto la escala de APGAR es una herramienta fácil, útil e importante para describir la condición del recién nacido, que refiere un aumento del riesgo relativo de parálisis cerebral en pacientes con puntajes menores a 5, en la revaloración a los 5 y 10 minutos, de acorde a recomendaciones dadas por la Academia Americana de Pediatría, no debe ser usada individualmente para predecir mortalidad y daño neurológico o evidencia de Asfixia neonatal, para este propósito se necesitan también la evaluación de otros factores que incluye la monitorización del estado hemodinámico, acidosis metabólica evidenciada en gasometría del cordón umbilical, disfunción neurológica y falla multiorgánica. (11,12).

### **2.1.2. Examen físico**

Se debe realizar el registro de signos vitales y una examinación completa y minuciosa del recién nacido, con lo cual además de la detección de anomalías estructurales, puede estimarse la edad gestacional haciendo uso del método de Ballard modificado o Capurro, el cual puede compararse con el obtenido de acorde a la fecha de última menstruación, siempre y cuando sea confiable, o ecografía realizada en el primer trimestre de embarazo (13).

### **2.1.3. Antropometría**

Al nacimiento es necesario registrar los datos de peso, longitud, perímetro cefálico, torácico y abdominal, estos sirven para clasificar al recién nacido según su riesgo y determinar el estado nutricional, para lo cual considerando la variación de la velocidad de crecimiento de un recién nacido prematuro frente uno a término se han desarrollado diversas tablas que permiten graficar los datos antropométricos obtenidos y realizar el seguimiento de los mismos, monitorizando de esta forma el crecimiento y nutrición del paciente (14).

Las tablas de crecimiento de Fenton creadas a base de patrones de crecimiento intrauterino son usadas especialmente en las áreas de cuidados intensivos neonatales para el seguimiento del crecimiento en recién nacidos prematuros, especialmente los que reciben nutrición parenteral según las guías nutricionales internacionales (15).

En el año 2015 fue presentado el proyecto INTERGROWTH-21st un proyecto realizado entre el 2009 y 2014, en varios países y grupos étnicos, realizado bajo las recomendaciones dadas por la Organización Mundial de la Salud sobre la evaluación del patrón de crecimiento, aplicados desde las 14 semanas de gestación hasta los 2 años de vida, del cual surgió el desarrollo de estándares internacionales que con los cuales se puede valorar la ganancia de peso durante el embarazo, el crecimiento fetal, el tamaño del recién nacido, el crecimiento postnatal y el desarrollo cognitivo a los 2 años de vida (15).

#### **2.1.4. Perímetro cefálico**

Se define microcefalia como la medición de un perímetro cefálico en centímetros por debajo del Percentil 3 de curvas de referencia, medido al nacer y confirmado a las 24 horas de nacimiento. La macrocefalia es un perímetro cefálico más de dos desviaciones estándar por encima de la media, o percentil  $>97^{\circ}C$  (16).

#### **2.1.5. Peso**

El peso normal de un neonato ronda los 2500 g a 4000 g. Se considera bajo peso al nacer aquellos menores de 2.500 gramos, muy bajo peso al nacer aquellos menores de 1500 gramos, y extremado bajo peso aquellos menores de 1000 gramos. La Organización Mundial de la Salud (17), define que Independientemente de la edad gestacional, el bajo peso constituye un importante predictor de morbimortalidad, aumenta el riesgo de padecer enfermedades no transmisibles, como la diabetes o las enfermedades cardiovasculares, en etapas posteriores de la vida.

### **2.1.6. Clasificación según el peso para la edad Gestacional**

Apropiado para la edad gestacional (AEG): Definido como un peso al nacer entre los percentiles 10 y 90 para la edad gestacional del bebé. Pequeño para la edad gestacional (PEG). Definido como un peso al nacer 2 desviaciones estándar por debajo del peso medio para la edad gestacional o por debajo del percentil 10 para la edad gestacional, hay que tener en cuenta que la restricción del crecimiento intrauterino y feto constitucionalmente pequeño deben incluirse en el análisis de estos pacientes. Grande para la edad gestacional (GEG). Definido como un peso al nacer 2 desviaciones estándar por encima del peso medio para la edad gestacional o por encima del percentil 90 para la edad gestacional (18).

### **2.1.7. Restricción del crecimiento Intrauterino**

Crecimiento fetal por debajo de su potencial para una edad gestacional dada, como resultado de una injuria intrauterina por diversos factores maternos, placentarios y fetales, se clasifica en simétrico y asimétrico (19).

### **2.1.8. RCIU simétrico (tipo I)**

Causado por una alteración de la fase de hiperplasia celular en todos los órganos fetales, presentando un patrón de crecimiento, en el cual tanto la cabeza como el abdomen están disminuidos proporcionalmente. Ocurre en el 20 al 30% de los casos de RCIU con altas tasas de morbimortalidad.

### **2.1.9. RCIU asimétrico (tipo II)**

Causado por factores que tienen mayor efecto en la hipertrofia celular fetal y por cambios en el sistema circulatorio, secundario a insuficiencia placentaria, presenta un patrón de crecimiento caracterizado por mayor disminución en el tamaño del abdomen que de la cabeza. Representa el 70 al 80% de los casos de RCIU.

### **2.1.10. Índice ponderal**

El Índice Ponderal ayuda a identificar al recién nacido con poca cantidad de tejido blando, evidenciado clínicamente por pérdida del tejido graso

subcutáneo y de la masa muscular, por lo cual se considera un método para estimar el grado de malnutrición del neonato. En los recién nacidos con RCIU asimétrico, el IP es bajo; mientras que en los casos de RCIU simétrico es normal (19).

## **2.2. Valoración de la transición de la circulación fetal a la neonatal**

A fin de comprender la adecuada adaptación del recién nacido al medio extrauterino es necesario conocer aspectos básicos de la respiración y circulación fetal, circulación transicional y la respuesta del recién nacido a la interrupción de la transición normal.

### ***2.2.1. Respiración y circulación fetal***

Previo al nacimiento los pulmones fetales no participan en el sistema de oxigenación, este se lleva a cabo a través de un mecanismo de difusión placentario, en el cual el oxígeno proveniente de la sangre materna pasa hacia los vasos sanguíneos fetales y el CO<sub>2</sub> resultante del metabolismo del mismo es transportado por medio de la placenta para luego ser eliminado por los pulmones maternos.

Para el cumplimiento de este proceso, el oxígeno deja la placenta y llega al corazón fetal desde la vena umbilical, que desemboca en la vena cava inferior a través del ductus venoso, alcanzando posteriormente la aurícula derecha, a partir de este punto, por encontrarse los vasos pulmonares fetales contraídos, la mayor parte de sangre que se encuentra en el lado derecho del corazón cruza al lado izquierdo a través del agujero oval y ductus arterioso, llegando así a la aorta que distribuirá oxígeno y nutrientes a los órganos fetales, este mecanismo es el que se conoce como derivación de derecha a izquierda.

### ***2.2.2. Circulación transicional***

Posterior al parto el neonato hace uso de sus pulmones a través del llanto inicial y las respiraciones profundas, de esta forma el líquido de los pulmones

es absorbido y remplazado por aire, dando lugar a que pueda iniciarse el proceso del intercambio gaseoso. Al aumentar el flujo sanguíneo pulmonar el conducto arterioso se contrae gradualmente y la sangre que anteriormente era derivada desde el lado derecho del corazón al lado izquierdo, ahora fluirá desde el lado derecho hacia los pulmones.

Este proceso que inicia poco tiempo después del parto, toma varias horas incluso días en completarse, es así que el cierre funcional del conducto arterioso puede ocurrir 24 a 48 horas después del parto y la relajación completa de los vasos sanguíneos pulmonares hasta varios meses.

### ***2.2.3. Manifestación clínica de una transición no exitosa***

Si posterior al nacimiento el intercambio gaseoso no es exitoso, el corazón y los órganos vitales empiezan a fallar a causa de una mala perfusión sanguínea y oxigenación tisular que interfiere con la función celular, las principales manifestaciones clínicas que reflejan esta lesión y que ameritan vigilancia estricta e intervenciones oportunas son esfuerzo respiratorio, alteraciones en frecuencia cardíaca, hipotensión arterial, desaturación, hipotonía, entre otros (20).

## **2.3. Placenta: Definición y funciones**

La placenta humana constituye un órgano especializado de tipo hemocorial, que inicia su formación poco después de la implantación del blastocisto, caracterizada por el contacto directo del epitelio coriónico con el lecho sanguíneo materno, de vital importancia en el embarazo, que funcionan como interface entre la circulación de ambas estructuras y cumple varias funciones destinadas a la supervivencia del feto dentro del útero, siendo el intercambio gaseoso la función principal de este órgano, seguida por la absorción de nutrientes, la excreción de productos de desecho, función endócrina e inmunológica.

### **2.3.1. Transferencia placentaria**

El intercambio o transferencia placentaria es un proceso complejo que involucra inicialmente a la placenta como barrera anatómica, asociada dinámicamente a diversos mecanismos de transporte entre ellos: transporte pasivo (difusión simple y difusión facilitada), transporte activo, fagocitosis y pinocitosis, de los cuales el transporte pasivo es el que más se ha estudiado en los últimos años, debido a que su conocimiento permite entender el mecanismo por el cual gran cantidad de fármacos y drogas consumidas por la madre, pueden llegar a la circulación fetal. (21).

### **2.3.2. Factores que interfieren en el transporte placentario**

Son varios los factores implicados en la transferencia de drogas, los cuales pueden ser clasificados en diversos grupos, factores maternos que involucra pH sanguíneo, volemia, estado hemodinámico, factores placentarios: superficie y grosor placentario, metabolismo placentario, flujo sanguíneo uteroplacentario y presencia de transportadores, factores fetales como pH fetal, estado hemodinámico fetal y factores farmacológicos que involucra peso molecular de la droga, solubilidad en lípidos, pKa, enlace proteico, gradiente de concentración a través de la placenta (22).

### **2.3.3. Transporte activo**

Para este tipo de transporte es necesario el uso de energía, que se encuentra principalmente en forma de AT y transportadores activos de drogas localizados en los lados materno y fetal de la membrana placentaria, de tal forma que el transporte puede darse en sentido madre al feto y viceversa, son varios los tipos de transportadores implicados, los más conocidos en la actualidad son la glicoproteína P (P-gp), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), las proteínas 2 y 3 asociadas a la resistencia a múltiples fármacos (MRP-2/MRP-3), los transportadores de cationes orgánicos (OCT), transportador de serotonina (SERT), el transportador de noradrenalina (NET), ciertos péptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) (23).

#### **2.3.4. Transporte pasivo**

Constituye el principal tipo de transporte a nivel placentario, en el cual no se requiere energía para su realización, su movimiento sigue la primera ley de Fick moviendo solutos desde un área de alta concentración a una de baja concentración, logrando el cumplimiento de la segunda ley de la termodinámica que hace referencia a un sistema termodinámicamente en equilibrio.

Esto puede ser efectuado por medio de difusión simple o difusión facilitada, haciendo uso de proteínas de la membrana, como canales y transportadores, ocurre con sustancias de bajo peso molecular, como regla general se conoce que fármacos con un peso molecular de <500 Da, de pobre unión a proteínas, baja ionización y altamente liposolubles, se difunden rápidamente (24).

### **2.4. Características de las drogas**

Como previamente fue mencionado existen características específicas de los solutos que interfieren en el transporte placentario, a continuación, se detallaran las principales características de las drogas consumidas por mujeres durante el embarazo que permite una difusión rápida y completa a través de la placenta, seguido de los efectos más importantes en el feto en desarrollo.

#### **2.4.1. Opioides: morfina y heroína**

Los opioides constituyen un grupo amplio de medicamentos, que, debido a sus propiedades liposolubles, bajo peso molecular y escasa unión a proteínas, pueden penetrar muy fácilmente la barrera placentaria, acumularse por defectos en mecanismos de biotransformación en el líquido amniótico y producir efectos en el feto que derivan del agonismo de receptores opioides, acoplados a la proteína G inhibitoria.

Esto da lugar a una reducción en la síntesis de Adenosin Monofosfato Cíclico (AMPC), que conlleva al aumento de la conductancia de los canales de potasio y disminución en los canales de calcio, resultando en hiperpolarización celular,



lo cual constituye la base fisiopatológica de la mayor parte de los síntomas que ocurren en el Síndrome de Abstinencia Neonatal, adicionalmente se encuentra asociado con restricción del crecimiento, parto pre-termino, ruptura de membranas, bajo peso al nacer, disminución del perímetro cefálico, desarrollo sensorial motor deficiente, mala adaptación a los cambios del medio ambiente, dificultades en la memoria y aprendizaje y predisposición a la presentación de trastornos de personalidad (1).

Su uso un mes antes y 3 meses después de la concepción se encuentran altamente relacionados con espina bífida, hidrocefalia, glaucoma y a nivel cardiovascular defectos septales, ventrículo hipoplásico, además de variaciones de la frecuencia cardíaca, evidenciando el descenso brusco y sostenido posterior a la administración de morfina (25).

#### **2.4.2. Cannabis, Hache y Cocaína.**

*Cannabis sativa* es una especie herbácea de la familia Cannabaceae conocida popularmente como marihuana, actualmente constituye la droga más consumida a nivel mundial, incluso en mujeres embarazadas probablemente por la mala percepción de ser una droga "segura" que surge de los cambios en la legislación de muchos países permitiendo su fácil acceso y consumo, de acuerdo al reporte mundial de drogas del año 2021, el número de consumidores de cannabis ha aumentado en casi un 18 por ciento durante la última década (26).

Su forma más comúnmente usada es la inhalada, siendo sus efectos más importantes bajo peso al nacer, retraso del crecimiento intrauterino (RCIU), afectación importante de la salud mental materna, dificultades en el trabajo de parto y presencia de líquido amniótico teñido, a nivel cardiovascular se encuentra relacionado con un incremento del riesgo de padecer anomalía de Ebstein (27).

#### ***Hache***

Droga compuesta de varias sustancias, de gran toxicidad y poder adictivo, cuyo contenido exacto varía de acuerdo a los expendedores, esta puede estar

compuesta de cantidades variables de heroína, mezcladas con veneno para animales, cemento, harina, pintura, medicamentos como el diltiazem perteneciente al grupo de los calcioantagonistas y ketamina, su sintomatología es diversa, puede ocasionar discapacidad cerebral hasta en el 80%, el grupo etéreo más frecuentemente afectado son los adolescentes, debido al fácil acceso por su bajo costo económico y por ser vendida especialmente en sitios cercanos a los establecimientos educativos (28).

### ***Cocaína***

La cocaína es una droga estimulante adictiva elaborada a partir de hojas de la planta de coca, muy liposoluble y de bajo peso molecular que produce un efecto toxico marcado tanto para la madre como para el feto en desarrollo, la complicaciones que derivan del consumo en etapa de gestación son varias y a diferentes niveles, las principales incluyen parto prematuro, ruptura uterina, desprendimiento placentario, ruptura hepática, isquemia cerebral entre otros (4).

#### ***2.4.3. Efecto cardiotóxico de las drogas***

A nivel cardiovascular el efecto cardiotóxico se considera multifactorial y aunque aún no se logra comprender en su totalidad los mecanismos implicados, estudios realizados en el corazón de rata fetal casi a término in vivo dependiente de dosis, demostraron la liberación de citocromo c de la mitocondria al citosol y activación posterior de la vía apoptótica de la caspasa en células miocárdicas, especialmente caspasa 9 y caspasa 3.

Esto da lugar a un estímulo negativo excesivo y persistente para el corazón en formación, que en conjunto con la hipoxia producida por la vasoconstricción de la arteria uterina, conduce no solo al desarrollo de una variedad de enfermedades cardiovasculares, sino también al aumento de susceptibilidad del tejido cardiaco a lesiones isquémicas en la vida posnatal (6).

#### ***2.4.4. Defectos estructurales y funcionales cardiacos***

Las principales manifestaciones cardiacas en niños expuestos a drogas durante su etapa de gestación incluye defectos funcionales como arritmias,

anomalías transitorias del segmento ST que aumenta el riesgo de desarrollar isquemia miocárdica en la edad adulta posterior, defectos estructurales como comunicación interventricular e interauricular, hipoplasia de ventrículos, ventrículo único, coartación de aorta, prolapso de válvula aortica, ductus arterioso persistente, estenosis pulmonar periférica, los cuales pudieran presentarse incluso dentro de un cuadro clínico con falla cardiaca congestiva o parada cardiorrespiratoria, especialmente por cocaína (4).

## **2.5. Síndrome de abstinencia neonatal**

### **2.5.1. Introducción**

Un bebé nacido de una persona con un trastorno por uso de sustancias está en riesgo de abstinencia, lo que comúnmente se conoce como síndrome de abstinencia neonatal (SAN). SAN es un espectro variable, complejo e incompletamente entendido de signos de desregulación neuroconductual neonatal (29).

Aunque se asocia más comúnmente con la exposición a opioides, otras sustancias se han asociado con un síndrome de abstinencia, incluida la nicotina. Además, otras sustancias, como los cigarrillos, las benzodiazepinas y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), pueden potenciar la gravedad del SAN inducido por opioides.

### **2.5.2. Terminología**

SAN vs NOWS: SAN describe a los recién nacidos que están en riesgo de exposición a varias sustancias, incluidos los opioides. SAN ha sido utilizado indistintamente por algunos con el término síndrome de abstinencia de opioides neonatales (NOWS, por sus siglas en inglés), que se usa para describir los síntomas de abstinencia de los opioides solos (30). En este trabajo se ha empleado el término SAN para referirse tanto a la exposición a opioides o polisustancias, como solo a opioides propiamente.

Opioides: el término opioide se refiere a sustancias naturales y sintéticas con actividades similares a la morfina que activan los receptores opioides en el sistema nervioso central y el tracto gastrointestinal. Opiáceo se refiere a una subclase de opioides que consisten en compuestos alcaloides extraídos o derivados del opio que incluyen morfina, codeína y derivados semisintéticos como heroína, metadona, fentanilo, hidromorfona y buprenorfina (30).

### **2.5.3. Epidemiología**

En los Estados Unidos, la prevalencia informada de SAN aumentó de 4,0 por 1000 hospitalizaciones por nacimiento en 2010 a 7,3 por 1000 hospitalizaciones por nacimiento en 2017. La tasa de SAN por 1,000 hospitalizaciones de recién nacidos varía entre los estados y está disponible para cada estado en Healthcare Cost y la base de datos del Proyecto de Utilización (30).

El SAN, definido por signos de abstinencia de opiáceos, se asocia con la exposición prenatal a opiáceos ilícitos (p. ej., heroína), el uso indebido de opiáceos lícitos (p. ej., oxicodona, fentanilo) o la exposición a medicamentos utilizados para tratar el trastorno materno por uso de opiáceos (metadona o buprenorfina) El SAN también puede ser precipitado por la exposición a productos de la planta *Mitragyna speciosa*, comúnmente conocida como kratom, una sustancia que puede causar efectos similares a los opioides y que algunas personas han usado como droga recreativa o para tratar ciertas afecciones, incluido el dolor.

Entre los bebés con exposición prenatal a los opioides, la tasa informada de SAN que requieren farmacoterapia oscila entre el 42 y el 94 por ciento. El uso de opioides recetados durante el embarazo se asocia con complicaciones neonatales. Las exposiciones prenatales acumuladas a prescripciones, el tipo de opioide utilizado, el consumo de tabaco y el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden aumentar el riesgo de SAN. No hay pruebas concluyentes disponibles de que exista una relación entre la dosis materna de metadona y la gravedad del SAN.

Un mayor desempleo a largo plazo y la escasez de médicos de salud mental también se asociaron con niveles más altos de SAN según los resultados de un estudio a nivel de 580 condados en ocho estados de los Estados Unidos. Estos datos resaltan la necesidad de esfuerzos para tratar integralmente los trastornos por uso de opioides entre las personas en edad fértil y para comprender las complejidades sociales relacionadas con el uso y abuso de opioides durante el embarazo y el SAN.

#### **2.5.4. Fisiopatología**

La fisiopatología del SAN y los factores que influyen en su gravedad no se conocen por completo. Sin embargo, se supone que los niveles alterados de neurotransmisores como la norepinefrina, la dopamina y la serotonina juegan un papel importante.

Las variaciones genéticas de los genes del receptor opioide mu (OPRM1) y de la catecol-o-metiltransferasa (COMT; codifica una enzima que metaboliza las catecolaminas) parecen afectar la necesidad de farmacoterapia y la duración de la estadía en los recién nacidos con exposición prenatal a los opioides. Estos datos son consistentes con los datos de estudios en adultos que también muestran que los polimorfismos en estos genes están asociados con la variabilidad en la dependencia de opiáceos en adultos. Las modificaciones epigenéticas del promotor del receptor opioide mu (OPRM1) también se han asociado con la gravedad del SAN (31).

#### **2.5.5. Manifestaciones clínicas**

Hallazgos clínicos: los signos característicos de SAN ocurren después de una exposición intrauterina crónica a los opioides y reflejan una disfunción en cualquiera de los cuatro dominios: atención y control del estado, control del tono y motor, integración sensorial y funcionamiento autónomo. La presencia y la gravedad de estos hallazgos son la base de los sistemas de calificación utilizados para tomar decisiones de manejo en bebés con SAN (32).

Los principales dominios de disfunción que dan lugar a signos y síntomas en el lactante con SAN son:

- Alteraciones del ciclo de sueño y vigilia manifestadas por sueño fragmentado con ciclos de sueño cortos y dificultad para mantener un estado de alerta.
- Alteraciones del tono o del movimiento manifestadas por hipertonicidad, temblores, nerviosismo.
- Disfunción autonómica manifestada por sudoración, estornudos, manchas, fiebre, congestión nasal y bostezos frecuentes.
- Fácil sobreestimulación, sensibilidad o hiperexcitación que resulta en irritabilidad y llanto con cualquier estímulo. Los bebés pueden tener dificultades para alimentarse, falta de coordinación entre la succión y la deglución e hipersensibilidad oral que provoca un aumento de peso deficiente, respiración (taquipnea) y problemas gastrointestinales (gases, vómitos, heces blandas).

Otros hallazgos en bebés con SAN pueden incluir:

- Peso al nacer <percentil 10 para la edad gestacional (EG) debido a la restricción del crecimiento intrauterino.
- Defectos cardíacos congénitos

Momento de la aparición de SAN: el momento de aparición de los síntomas de SAN varía según el historial reciente de exposiciones y la vida media de eliminación de la sustancia. En los bebés expuestos a la heroína (vida media corta), los signos de abstinencia a menudo comienzan dentro de las 24 horas posteriores al nacimiento, mientras que la abstinencia de la metadona o la buprenorfina de acción más prolongada generalmente comienza entre las 24 y las 72 horas posteriores al nacimiento. Sin embargo, para cualquier opioide, la abstinencia puede demorarse hasta los cinco días de edad o más.

Por lo tanto, la duración de la estadía en el hospital se puede adaptar si se conoce el agente específico: observación de bebés durante al menos tres días con exposición a opioides de liberación inmediata, de cuatro a siete días con exposición a buprenorfina y opioides de liberación sostenida, y de cinco a siete días con exposición a metadona. Sin embargo, más comúnmente, los detalles precisos de la exposición son inciertos o hay múltiples exposiciones. En tales

circunstancias, se debe observar al bebé en el hospital durante un mínimo de cuatro a cinco días para evitar la aparición de SAN después del alta hospitalaria. En todos los casos, la atención de seguimiento pediátrico programada debe estar firmemente establecida antes del alta hospitalaria. (33).

Si ha transcurrido una semana o más entre el último uso de opioides por parte de los padres y el parto del bebé, el riesgo de signos agudos de abstinencia neonatal es bajo. Sin embargo, se debe informar a los padres/cuidadores de la posibilidad de un SAN de inicio tardío y se les debe indicar que busquen atención médica si aparecen signos de SAN después del alta hospitalaria.

Otras variaciones en la presentación: la presentación del SAN es muy variable en el momento del inicio y en los tipos y la gravedad de los signos que se muestran. Es probable que los mecanismos que subyacen a los signos sean multifactoriales y únicos para cada embarazo.

Esta variabilidad no se comprende bien, pero es probable que se deba a una miríada de factores (30):

- Exposiciones de los padres – Sustancias utilizadas; el uso concurrente de medicamentos recetados como benzodiazepinas, Inhibidores de recaptación de serotonina y gabapentina, que produce un SAN atípico en lactantes expuestos a opioides; momento de las exposiciones durante la gestación; consumo de varias sustancias (incluidos el alcohol y la nicotina); y frecuencia, tipo y dosis de opioide.
- Factores de los padres/cuidadores: nutrición, infecciones, estrés y condiciones psiquiátricas comórbidas.
- Metabolismo opioide placentario.
- Genética y epigenética.
- Factores neonatales: sexo, edad gestacional, infecciones comórbidas, tasa de metabolismo y excreción de sustancias, otras afecciones médicas concomitantes y medicamentos.
- Factores ambientales: capacidad del padre/cuidador y otros manipuladores para comprender y responder adecuadamente a las

señales del bebé; entorno físico (es decir, unidad de cuidados intensivos neonatales, versus sala de recién nacidos, alojamiento conjunto).

La exposición a la violencia, el estrés, la atención prenatal deficiente o las infecciones prenatales también pueden influir en la expresión de SAN, ya que el SAN a menudo ocurre en el contexto de un bebé que se ha visto comprometido por otras condiciones intrauterinas adversas.

Bebés prematuros: los bebés prematuros tienen una menor incidencia de SAN en comparación con los bebés a término. La gravedad de los síntomas del SAN disminuye a medida que disminuye la edad gestacional. Sin embargo, los sistemas de puntuación se diseñaron para usarse en recién nacidos a término y es posible que no reflejen con precisión los signos del SAN en los bebés prematuros, un grupo en el que el SAN no se ha descrito bien. Las posibles explicaciones de la reducción de la sintomatología en los prematuros en comparación con los recién nacidos a término incluyen (34):

- Inmadurez del desarrollo del sistema nervioso central prematuro
- Disminución del desarrollo y la sensibilidad del receptor.
- Capacidad limitada para expresar los signos de disfunción motora.
- Reducción de la exposición total a la sustancia durante el período intrauterino
- Cantidades más bajas de depósito de grasa de sustancia.

#### **2.5.6. Diagnóstico**

El SAN se define y diagnostica por los signos cardinales de abstinencia de opiáceos más que por la necesidad de farmacoterapia.

Diagnóstico clínico: el diagnóstico clínico de exposición prenatal a opioides se basa en antecedentes (o sospecha de antecedentes) de trastorno por consumo de opioides en los padres, prueba de toxicología en orina de los padres o del bebé con resultado positivo para opioides y/o hallazgos neonatales compatibles con SAN.



Aunque la exposición a opioides identificada como un examen toxicológico positivo en una muestra de los padres o del recién nacido es útil para confirmar el diagnóstico de SAN, existen desafíos para obtener resultados precisos en un bebé expuesto a opioides. Como resultado, pueden ocurrir resultados falsos negativos en las pruebas de detección neonatales (35).

Las pruebas específicas en neonatos, para la detección de exposición a sustancias incluyen (36):

- Orina: el examen de orina del recién nacido tiene una sensibilidad baja (tasa alta de falsos negativos) porque, para la mayoría de las sustancias, solo los bebés con exposición reciente tendrán una prueba positiva.
- Cabello: la prueba del cabello neonatal es un desafío debido a las dificultades para cuantificar la pequeña cantidad de sustancia y el lento crecimiento del cabello en el feto/recién nacido, y porque esta práctica es culturalmente inaceptable para algunos padres. La utilidad de las pruebas capilares en el manejo médico es limitada.
- Meconio: el análisis de meconio es sensible y específico para las sustancias (incluidos los opioides) que se excretan en el sistema hepatobiliar o en el líquido amniótico a través de la excreción renal fetal. Sin embargo, las pruebas no suelen estar disponibles in situ en los hospitales de nacimiento, y los resultados de los laboratorios de referencia externos a menudo no están disponibles durante días o semanas. El meconio debe recolectarse antes de que la muestra se contamine con heces de transición, leche humana o fórmula. En algunos casos, el meconio pasa en el útero haciendo imposible la recolección, y en otros casos, puede tomar varios días para el paso del meconio, lo que retrasa el diagnóstico. Además, el análisis de meconio para sustancias refleja las exposiciones durante el segundo y tercer trimestre cuando se forma el meconio y, por lo tanto, es posible que no refleje los períodos de abstinencia más cercanos al parto (37).
- Cordón umbilical: la prueba del tejido del cordón umbilical mediante el uso de inmunoensayos específicos de clase parece ser un método de

prueba prometedor. En los Estados Unidos, las pruebas están disponibles comercialmente, pero su utilidad en el manejo médico es limitada.

Cabe señalar que las pruebas de meconio y cordón umbilical tienen una utilidad limitada o nula para las personas en tratamiento de trastornos por uso de sustancias, ya que no reflejan períodos de abstinencia más cercanos al término porque las pruebas de meconio y cordón umbilical reflejan exposiciones en el segundo y tercer trimestre.

Requisitos legales: los médicos deben conocer los requisitos legales para informar sobre los bebés afectados por exposiciones prenatales a sustancias, y cada institución de nacimiento debe adoptar una política que cumpla con las leyes locales y evite las prácticas discriminatorias. En los Estados Unidos, la Ley de Prevención y Tratamiento del Abuso Infantil requiere que los profesionales de la salud faciliten programas de apoyo familiar basados en la comunidad conocidos como Planes de Atención Segura. Estos programas abordan la salud y otras necesidades del bebé y las necesidades de tratamiento del trastorno por uso de sustancias del cuidador afectado y otras personas involucradas en el cuidado del bebé.

### ***2.5.7. Diagnóstico diferencial***

Debido a que otros problemas neonatales pueden tener características similares al SAN, los signos clínicos no deben atribuirse únicamente a la abstinencia sin una evaluación y pruebas diagnósticas apropiadas para diferenciar las siguientes enfermedades del SAN (36):

- Hipocalcemia: los factores de riesgo asociados con la hipocalcemia neonatal temprana incluyen la prematuridad, la restricción del crecimiento intrauterino (IUGR), la asfixia al nacer y la diabetes de los padres. Una medición del calcio sérico diferencia el SAN de la hipocalcemia.
- Hipoglucemia: los factores de riesgo asociados con la hipoglucemia neonatal incluyen prematuridad, tamaño grande para la edad

gestacional (LGA), diabetes de los padres y policitemia. La medición de la glucosa diferencia el SAN de la hipoglucemia.

- Encefalopatía hipóxico-isquémica (HIE): los pacientes con HIE generalmente tienen antecedentes de asfixia prenatal o de nacimiento, que los diferencia de los bebés con SAN. Además de las convulsiones, otros síntomas superpuestos con SAN incluyen irritabilidad e hiperreflexia.
- Sepsis: las enfermedades infecciosas son más comunes entre las poblaciones que usan o abusan de sustancias, especialmente los usuarios de sustancias inyectables. Por lo tanto, los bebés expuestos a sustancias tienen un mayor riesgo de infecciones neonatales. Mientras se esperan los resultados del hemocultivo, se deben considerar los antibióticos empíricos en pacientes en los que existe un mayor riesgo de sepsis bacteriana (p. ej., fiebre de los padres, ruptura prematura de membranas o corioamnionitis), que se analizan por separado.
- Hipertiroidismo: generalmente, el hipertiroidismo neonatal ocurre en bebés nacidos de padres con hipertiroidismo. Los estudios de función tiroidea neonatal diferencian esta condición de SAN.
- La alimentación deficiente puede ocurrir en todas las condiciones anteriores, así como en bebés con policitemia. Además, los bebés con policitemia también pueden tener una apariencia de piel moteada. Los factores de riesgo para la policitemia neonatal incluyen LGA, diabetes de los padres y pinzamiento tardío del cordón. La medición del hematocrito diferencia esta condición de SAN.

#### **2.5.8. Evaluación inicial**

La evaluación adicional se enfoca en diferenciar el SAN de otros trastornos y detectar comorbilidades. Como se discutió anteriormente, los bebés afectados por SAN pueden tener hallazgos que se observan en otras condiciones neonatales. En pacientes en los que no está claro si los signos se deben a la abstinencia de opioides (es decir, sin sospecha clínica o evidencia de

trastorno por uso de sustancias en los padres), se necesita una evaluación adicional para diferenciar el SAN de otros trastornos (38).

Las pruebas de laboratorio iniciales en estos pacientes incluyen un hemograma completo y mediciones de glucosa y calcio séricos, que pueden distinguir el SAN de la hipoglucemia, la hipocalcemia y la policitemia. Además, un recuento elevado o marcadamente reducido de glóbulos blancos puede ser indicativo de una infección sistémica (2). Se obtienen pruebas adicionales si las condiciones clínicas sugieren hipertiroidismo neonatal (estudios de función tiroidea) o sepsis (cultivos de sangre y posible terapia antibiótica empírica) (8).

Las comorbilidades del SAN pueden incluir infecciones maternas de transmisión sexual (sífilis, clamidia, gonorrea, hepatitis C y virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]). También es común en personas con trastorno por uso de sustancias la comorbilidad psiquiátrica, particularmente la depresión y la exposición a la violencia, las cuales pueden afectar el bienestar infantil. Se debe considerar la detección de estas condiciones en padres con bebés que tienen SAN (3).

### **2.5.9. Enfoque de gestión**

Equipo multidisciplinario: el cuidado óptimo de la díada padre/cuidador-bebé es proporcionado por un equipo multidisciplinario que no juzga y que está bien versado en el manejo del trastorno por uso de sustancias de los padres y el SAN. Los proveedores de servicios sociales y de atención médica deben colaborar en el cuidado de estos bebés y sus padres durante la estadía en el hospital y determinar la disposición posterior al alta y la atención de seguimiento adecuadas. Cada sala de recién nacidos debe adoptar un protocolo estandarizado para evaluar y manejar a los recién nacidos en riesgo de SAN (36).

El enfoque de manejo incluye atención no farmacológica de apoyo en todas las díadas (parejas de padres e hijos) afectadas por trastornos por uso de sustancias de los padres, y terapia farmacológica en algunos bebés que tienen una expresión más grave de SAN. La decisión de iniciar la terapia

farmacológica se basa en la gravedad de los signos, que se determina mediante un sistema de puntuación de abstinencia, y una respuesta inadecuada a medidas no farmacológicas apropiadas, individualizadas y máximas.

Protocolos de evaluación y manejo: la evaluación SAN debe comenzar al nacer para todos los recién nacidos expuestos a opioides y otras sustancias, y la evaluación continua debe realizarse cada tres o cuatro horas durante toda la hospitalización del nacimiento del bebé. En todos los centros que atienden a lactantes con SAN, se debe adoptar un sistema de puntuación de la abstinencia, ya que proporciona una evaluación semiobjetiva y estandarizada de la gravedad de los signos de abstinencia del paciente. Se han desarrollado y verificado para uso clínico varios métodos de puntuación de la abstinencia (p. ej., la herramienta Lipsitz, el sistema de puntuación de la abstinencia neonatal de Finnegan y versiones modificadas. Estos se utilizan para iniciar, ajustar y desconectar la terapia farmacológica en función de la gravedad de los hallazgos de abstinencia neonatal. Se ha demostrado que los protocolos de evaluación y manejo que utilizan estos sistemas de puntuación por parte de personal capacitado reducen la duración de la exposición a los opioides y la duración de la estadía en el hospital (38).

Es importante tener en cuenta que hay una falta de evidencia para apoyar el uso de una herramienta de puntuación/tratamiento o una estrategia de manejo sobre otra.

- El sistema de puntuación de Finnegan, el sistema de puntuación más ampliamente adaptado, y las versiones modificadas de esta herramienta están diseñados para su uso en recién nacidos a término, pero una limitación importante de su uso es la no aplicabilidad en prematuros (<37 semanas de gestación) y mayores (>30 días) infantes. Una segunda preocupación es la naturaleza subjetiva de las escalas utilizadas (39).
- Se han desarrollado otras herramientas de evaluación, incluido el enfoque de evaluación Eat, Sleep, Console (ESC) que evalúa la capacidad de los recién nacidos para comer  $\geq 1$  oz o amamantar bien,

dormir sin ser molestados  $\geq 1$  hora y ser consolados dentro de los 10 minutos. Este enfoque enfatiza la participación materna con el objetivo de reducir la terapia con opioides y la duración de la hospitalización del nacimiento y se ha informado que reduce la duración de la estancia y el uso de la terapia con opioides posnatal. Sin embargo, falta evidencia de alta calidad que respalde su uso y los efectos a largo plazo en el lactante y los padres, ya que el uso de esta herramienta solo se ha informado como parte de iniciativas de mejora de la calidad sin determinación del riesgo a corto o largo plazo. No está claro que los resultados mejorados informados (p. ej., la duración de la hospitalización al nacer y la cantidad de medicación recibida para el tratamiento del SAN) reflejen una atención más óptima del bebé afectado por el SAN y la consideración de su desarrollo, y/o se deban al enfoque sí mismo o una mejor adherencia a la atención no farmacológica. Se requieren más estudios y validación de su seguridad y eficacia antes de adoptar esta herramienta para uso de rutina para bebés con SAN (40).

Para mejorar la evaluación de los esfuerzos de investigación en todos los estudios, un grupo multidisciplinario de expertos ha desarrollado un resultado central consensuado y basado en la evidencia (NOWS-COS: conjunto de resultados centrales del síndrome de abstinencia neonatal de opioides). Si bien esta herramienta deberá validarse clínicamente, se espera que su implementación reduzca la heterogeneidad y facilite la comparación de resultados entre estudios futuros, mejorando así la calidad de la atención para los lactantes afectados (32).

#### **2.5.10. Atención no farmacológica**

La atención no farmacológica debe comenzar al nacer para todos los bebés expuestos a sustancias, incluir a los padres/cuidadores y continuar durante la hospitalización del recién nacido y más allá, independientemente de la necesidad de farmacoterapia y el estado clínico del bebé. Las intervenciones no farmacológicas, cuando se aplican adecuadamente, pueden evitar o reducir la cantidad de terapia farmacológica, pero no son una alternativa a la

farmacoterapia cuando se necesita. Implica una evaluación individualizada del funcionamiento del bebé y de los padres, el entorno para identificar desencadenantes específicos de la desregulación en la díada y adaptaciones al entorno y manejo para minimizar los signos fisiológicos y neuroconductuales y promover la regulación diádica (36).

Las medidas generales de atención no farmacológicas según Velez M y Jansson L, incluyen lo siguiente (32):

- Individualizar el cuidado del neonato, basado en observaciones conductuales, con el objetivo de promover la organización, la estabilidad fisiológica y la competencia. Por ejemplo, si un bebé tiene dificultad con la hipertonía o los temblores, usar el posicionamiento (posición C acostado de lado) y envolverlo para reducir la hiperactividad motora le permitirá al bebé organizar sus comportamientos para calmarse y poder interactuar mejor con los proveedores de cuidado. La irritabilidad excesiva puede superarse con movimientos verticales suaves.
- Reconocimiento de signos y desencadenantes de desorganización fisiológica del comportamiento. La intervención con técnicas no farmacológicas adaptadas a la expresión de SAN del bebé puede prevenir el desarrollo de comportamientos más abiertamente desorganizados.
- Identificación de estímulos ambientales sensoriales o de otro tipo como fuentes potenciales de desregulación para el bebé y provisión de intervenciones para mejorar sus efectos. Las alteraciones del entorno para minimizar la desregulación relacionada con la información sensorial deben ser específicas para los desencadenantes identificados de la desregulación en cada bebé. Por ejemplo, un bebé que se vuelve desorganizado (es decir, hipertónico o irritable) con el contacto visual puede requerir que un cuidador lo alimente o lo manipule y evite el contacto visual durante esa actividad. Del mismo modo, un bebé que se sobreestime fácilmente con el sonido puede ser atendido en una habitación tranquila.

- Apoyo a los esfuerzos del bebé para volverse estable, organizado y competente mediante la identificación de técnicas que mejoren la sintomatología específica de cada bebé. Por ejemplo, un bebé hipertónico o nervioso podrá funcionar mejor si se lo envuelve o se lo sujeta con las manos.
- La hipersensibilidad oral, cuando se identifica, puede afectar la capacidad del bebé para alimentarse y ser difícil de tratar. El uso de chupetes, si se tolera, puede ser beneficioso.
- Tomas pequeñas y frecuentes, o lactancia cuando sea apropiado.
- Evaluación del funcionamiento de los padres y la interacción con el bebé y adaptaciones al manejo del bebé para minimizar la desregulación y promover la sincronía diádica. Enseñar al padre/cuidador a qué es sensible el bebé y ayudar a encontrar técnicas para minimizar esa sensibilidad y la desregulación del bebé puede ayudar al padre/cuidador a proporcionar respuestas contingentes al bebé y, por lo tanto, minimizar la expresión SAN. Ayudar a la madre/cuidador con su propia autorregulación y ayudarlos a comprender los sentimientos que tienen en torno al funcionamiento de su bebé puede ayudarlos a responder más apropiadamente al bebé.

Entorno: el entorno físico de la díada expuesta a opioides es un componente importante del manejo del SAN. Se ha demostrado que el alojamiento conjunto (es decir, la colocación del cuidado de los padres y el bebé después del parto y más allá) reduce la gravedad del SAN y es el modelo preferido de atención hospitalaria para el SAN. La atención en la unidad de cuidados intensivos neonatales (NICU, por sus siglas en inglés), si bien es necesaria para algunos bebés afectados por SAN debido a condiciones comórbidas o expresión muy grave, generalmente no es óptima, ya que el ambiente de cuidados intensivos puede ser sobreestimulante para muchos bebés sensibles expuestos a opioides (41).

Cuidado de la piel: el mejor enfoque para prevenir la excoriación de la piel debido al frotamiento excesivo en bebés hipertónicos es envolver al bebé, lo que reduce el traumatismo en la piel. Las cremas de barrera tópicas que se



usan para tratar la dermatitis del pañal deben aplicarse temprano, ante los primeros signos de irritación de la piel, en las áreas afectadas para proteger la piel y evitar daños mayores.

Alimentación: la alimentación con leche humana puede tener éxito en algunas personas con trastorno por uso de opioides, y la alimentación con fórmula no debe ser la alimentación predeterminada para los bebés con SAN. Cada institución debe tener un protocolo de lactancia materna para personas con trastorno por uso de sustancias (30).

Criterios para apoyar la lactancia materna: la lactancia materna generalmente se puede apoyar en personas que cumplen con todos los siguientes criterios (42):

- Dar su consentimiento para discutir el progreso en el tratamiento y los planes para el tratamiento posparto con un consejero de tratamiento de trastornos por uso de sustancias, y el consejero respalda que han podido lograr y mantener la sobriedad prenatal.
- Planee continuar con el tratamiento del trastorno por uso de sustancias en el período posparto. Se debe alentar a las personas que reciben un régimen estable de metadona o buprenorfina a amamantar, como se explica a continuación.
- Haber estado abstinentes de sustancias ilícitas o lícitas durante 90 días antes del parto y demostrado la capacidad de mantener la sobriedad en un entorno ambulatorio.
- Tener una prueba de toxicología de orina de los padres negativa en el momento del parto, excepto para medicamentos recetados.
- Recibió atención prenatal constante.
- No tener contraindicación médica para amamantar (como el VIH). Si bien no es una contraindicación absoluta, las personas positivas para la hepatitis C con pezones agrietados o sangrantes deben abstenerse de amamantar.
- No está tomando un medicamento que no sea seguro durante la lactancia.

### **2.5.11. Terapia farmacológica**

La intervención farmacológica tiene como objetivo la mejora a corto plazo de la sintomatología clínica.

Indicaciones: la terapia farmacológica se inicia para bebés que, a pesar de una atención no farmacológica adecuada e individualizada, muestran signos significativos de SAN según lo definido por criterios predeterminados basados en un sistema de puntuación de abstinencia (generalmente cuando el bebé tiene dos puntuaciones  $\geq 8$ ).

Elección del agente inicial: aunque no se ha establecido un tratamiento óptimo en los ensayos clínicos, la terapia con opioides es el tratamiento inicial preferido para el SAN en comparación con otras clases de medicamentos (p. ej., sedantes) según los datos limitados que informan que la terapia con opioides se asocia con una estancia hospitalaria más corta.

Los siguientes opioides diferentes se han utilizado en el tratamiento del SAN:

- Morfina: la morfina es un opioide de acción corta. Es el agente preferido para el tratamiento de SAN.
- Metadona: la metadona es un opioide de acción prolongada. Es una alternativa razonable a la morfina y se usa como agente de primera línea en algunos centros. Los datos de observación limitados informaron que la metadona redujo mínimamente la duración del tratamiento y la duración de la hospitalización del nacimiento en comparación con la morfina
- Buprenorfina: la buprenorfina parece ser un tratamiento eficaz para el SAN; sin embargo, su uso en recién nacidos es limitado porque tiene un alto contenido de etanol (30 por ciento) y la administración sublingual es un desafío. Si se desarrolla una formulación sin etanol, este agente puede desempeñar un papel más central en el manejo de SAN en el futuro.

Los agentes que ya no se usan para tratar el SAN incluyen tintura de opio (también conocida como tintura de opio diluida) y morfina anhidra que contiene paregórico (0,4 mg/mL), también conocida como tintura de opio alcanforada.

Hay escasez de datos que comparen directamente diferentes intervenciones farmacológicas como tratamiento inicial para el SAN. Una revisión sistemática de 2020 identificó 16 ensayos que incluyeron 1110 bebés. Se observaron los siguientes hallazgos (43):

- En un único ensayo ( $n=80$  lactantes) que comparó la morfina con la atención de apoyo sola, la morfina aumentó la duración de la hospitalización y el tratamiento, pero redujo los días para recuperar el peso al nacer.
- El uso de un agente opioide fue más efectivo para reducir las puntuaciones SAN que un agente sedante como el fenobarbital (seis ensayos, 458 lactantes).
- En los ensayos que compararon la morfina con la metadona (2 ensayos, 147 lactantes), ambos agentes tuvieron tasas similares de fracaso del tratamiento, éxito de la lactancia y duración de la hospitalización.
- En los ensayos que compararon morfina con buprenorfina (tres ensayos, 113 lactantes), ambos agentes tuvieron tasas similares de fracaso del tratamiento. Sin embargo, la duración de la hospitalización fue más corta en el grupo de buprenorfina.
- Los datos no fueron suficientes para determinar la efectividad de la clonidina para el tratamiento del SAN (un ensayo, 31 lactantes).

En un metanálisis en red que utilizó comparaciones directas e indirectas de 18 ensayos ( $n=1072$  lactantes) que evaluaron seis agentes (morfina, metadona, buprenorfina, clonidina, fenobarbital), la morfina y la metadona fueron los agentes asociados con las tasas más bajas de tratamiento fracaso, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. La buprenorfina se asoció con la menor duración de la hospitalización (44).

Adición de un segundo agente, si es necesario: se usa un segundo medicamento en bebés con SAN grave que no se controla adecuadamente con el uso de un solo agente. Sin embargo, los datos sobre la elección óptima de un segundo agente son limitados.

- Clonidina: se ha demostrado que la clonidina es eficaz como medicamento complementario a la terapia con opioides para el tratamiento del SAN.
- Fenobarbital: el fenobarbital también se usa como medicamento de segunda línea y puede ser efectivo en bebés expuestos a varias sustancias, particularmente aquellos que también están expuestos a barbitúricos y/o benzodiazepinas. En un estudio, el uso combinado de la terapia con opiáceos y fenobarbital en comparación con la terapia con opiáceos solo, redujo la duración de la estancia hospitalaria y la duración de los síntomas.

Evitar la naloxona: la naloxona no debe usarse en el tratamiento del SAN porque puede precipitar síntomas rápidos de abstinencia (36).

Interrupción de la terapia farmacológica: una vez que el paciente responde a la terapia con una disminución en el número y/o la gravedad de los signos de SAN según la evaluación continua mediante el sistema de puntuación de abstinencia, se retira la terapia con medicamentos. Para los bebés que requieren más de un medicamento, la morfina se elimina primero.

#### **2.5.12. Criterios de alta**

Si el lactante se manejó con terapia farmacológica, el lactante puede ser dado de alta si está clínicamente estable durante al menos 24 horas después de suspender la medicación.

Las familias de bebés expuestos a opioides corren un riesgo desproporcionado de desafíos socioeconómicos y sociales. El período posnatal inmediato suele ser un período estresante tanto para la madre como para el bebé, y también un momento crítico para el funcionamiento diádico. Por lo tanto, la planificación del alta debe ser cuidadosa y sensible a las

necesidades de la díada. La planificación del alta para los bebés expuestos a sustancias debe incluir una evaluación del funcionamiento de los padres y las necesidades de salud mental, apoyo continuo para el tratamiento del trastorno por consumo de sustancias y una evaluación del entorno del hogar y los sistemas de apoyo, con especial atención a cualquier problema de violencia doméstica e inestabilidad.

Se debe educar a los padres sobre el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL), posiciones para dormir/sueño seguro, exposiciones posnatales, la importancia del tratamiento continuo del trastorno por uso de sustancias (y atención de salud mental si se justifica), signos de infección y cómo y cuándo acceder a servicios pediátricos atención y asesoramiento si es necesario. La atención pediátrica debe identificarse antes del alta, y las madres/cuidadores deben saber cómo acceder a la ayuda pediátrica en caso de que el bebé desarrolle signos de abstinencia. Se puede iniciar una derivación a un programa de intervención temprana ya que los bebés expuestos a sustancias corren el riesgo de sufrir alteraciones del desarrollo.

Seguimiento posterior al alta: se debe programar un seguimiento pediátrico temprano dentro de las 48 horas antes del alta hospitalaria en caso de que el bebé requiera una nueva evaluación de los síntomas del SAN o tenga un aumento de peso inadecuado o problemas de alimentación. Los proveedores pediátricos deben ser conscientes de la posible necesidad de una evaluación oftalmológica para la identificación de nistagmo, estrabismo u otros errores de refracción y para la evaluación del desarrollo neurológico (36).

### **2.5.13. Resultados a largo plazo**

Ha sido difícil determinar los efectos a largo plazo de la exposición prenatal a los opioides en el desarrollo de los niños afectados debido a las variables de confusión (incluida la exposición prenatal al tabaco) y al pequeño tamaño de las muestras de los estudios publicados. Estos incluyen factores prenatales (p. ej., exposición a otras sustancias, incluido el humo del tabaco, prematuridad, bajo peso al nacer, restricción del crecimiento intrauterino [RCIU], etc.) y posnatales (p. ej., farmacoterapia SAN, uso/abuso continuo de sustancias por

parte de la madre, exposición a la violencia y factores socioeconómicos y sociales).

La mayor parte de la evidencia es de naturaleza observacional y los resultados son mixtos, por lo que los efectos directos a largo plazo de la exposición prenatal a opioides siguen sin ser concluyentes. Sin embargo, parece haber una vulnerabilidad de desarrollo compleja en los niños expuestos a opioides, que en parte probablemente se deba a posibles factores de confusión

En el estudio Maternal Opioid Treatment: Human Experimental Research (MOTHER) (45). Un ensayo aleatorizado de farmacoterapia con agonistas de opioides durante el embarazo, no se informaron diferencias en el resultado del crecimiento y el desarrollo neurológico a los 36 meses entre niños con exposición prenatal a buprenorfina versus metadona o aquellos que recibieron farmacoterapia para el SAN versus aquellos que no recibieron tratamiento farmacológico para el SAN.

Existe una asociación entre la exposición prenatal a los opioides y el impacto negativo en los resultados psicológicos y del desarrollo neurológico en los niños, maltrato infantil, problemas visuales y bajo rendimiento escolar. Sin embargo, la causalidad no se sugiere debido a múltiples factores (46).

## **CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS**

### **3.1. Diseño de estudio**

#### **3.1.1. Tipo de estudio**

El presente es un estudio observacional, descriptivo, transversal y de recuperación retrospectiva. Su diseño y comunicación se adhirió a lo versado en la normativa *STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology* (STROBE) (47).

#### **3.1.2. Instalaciones y período**

Fue llevado a cabo en pacientes neonatos con diagnóstico de síndrome de abstinencia neonatal, de madres quienes habrán afirmado algún grado de consumo de drogas a la anamnesis. Estos pacientes fueron atendidos integralmente en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde (HRGE) en el período entre enero del 2018 a diciembre del 2022.

#### **3.1.3. Nociones éticas**

El presente trabajo se llevó a cabo siguiendo los principios éticos para las investigaciones clínicas según lo promulgado por el código de Núremberg de 1947 y la declaración de Helsinki de 1964, actualizada al 2008 (48). Todos los pacientes han firmado el debido consentimiento informado con fines asistenciales, en el cual se ha hecho aclaración del potencial uso de dicha información con fines científicos. Dado que se trata de un trabajo en el cual se aborda cuestiones relacionadas al consumo de drogas por parte de las madres participantes, se enfatiza que las mismas recibieron todo el apoyo psicológico necesario durante su atención médica o la de los neonatos.

### **3.2. Población y muestra**

#### **3.2.1. Criterios de inclusión**

Se incluyó a todos los pacientes neonatos ingresados en el HRGE cuyas madres hayan afirmado a la anamnesis, consumo de alguna de las siguientes drogas durante la gestación: morfina, barbitúricos, cocaína, heroína u otros opiáceos.

### **3.2.2. Criterios de exclusión**

No se consideró aquellos pacientes neonatos: a) cuyas madres presentaran alguna comorbilidad sistémica (ej: patología autoinmune, cáncer, etc); b) aquellos que no cuenten con valoración cardiaca; c) aquellos que no cuenten con ecocardiograma; o d) aquellos pacientes neonatos cuyos expedientes clínicos no cuenten con la información necesaria para los fines de este estudio.

## **3.3. Procedimiento y técnica**

### **3.3.1. Obtención del marco poblacional**

Se le solicitó al departamento de Bioestadística y Censo Hospitalario, el listado de los pacientes neonatos atendidos durante los últimos cinco años epidemiológicos (enero 2018 – diciembre 2022), bajo algunos de los dos siguientes diagnósticos según la décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10): feto y recién nacido afectado por drogadicción materna (P044) y síndrome de abstinencia neonatal por drogadicción materna (P961).

### **3.3.2. Recuperación de datos**

A partir de esta búsqueda sistemática se realizó otra de forma manual, aplicando los criterios de selección previamente descritos. Ello conformó la muestra de estudio. Posteriormente se tuvo acceso a los expedientes clínicos y electrónicos de cada caso seleccionado, en donde se recuperó manualmente información clínica según las variables propuestas (ver tabla de operacionalización de las variables). Los datos recuperados fueron almacenados en una hoja de datos electrónica compatible con MS Access.

### **3.3.3. Definición del síndrome de abstinencia neonatal**

El síndrome de abstinencia neonatal fue gradificado según una puntuación en la escala de Finnegan <8 (normal), 8 – 11 (síndrome de abstinencia neonatal leve), 12 – 16 (moderado) y >16 (severo). La escala de Finnegan fue medida a las primeras 12 horas, 12 – 24 y 24 – 48 horas a partir del nacimiento (ver tabla de operacionalización de las variables).



## Operacionalización de las variables

Variable	Indicador	Unidad	Tipo o escala
No de gestas	Anamnesis a la madre	Primigesta, multigesta	Dicotómica nominal
No. controles prenatales (CPN)	Número de CPN	Sin controles, deficiente u óptimo	Politómica ordinal
Atención de los CPN	Hoja de derivación	MSP o centros privados	Dicotómica nominal
Atención del parto	Record quirúrgico	MSP, JBG o centros privados	Politómica nominal
Droga consumida	Anamnesis a la madre	Heroína, H, cocaína, morfina, buprenorfina, metadona, etc.	Politómica nominal
Tiempo de consumo de droga	Anamnesis a la madre	Trimestre del embarazo	Politómica nominal
Período de abstinencia	Anamnesis a la madre	Horas previo al parto	Numérica discreta
Tipo de parto	Record quirúrgico	Vaginal o cesárea	Dicotómica nominal
Edad	Edad de Neonato	Días de vida	Numérica discreta
Sexo	Sexo del Neonato	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Femenino</li> <li>▪ Masculino</li> </ul>	Dicotómica nominal
Edad Gestacional al nacer	Edad de Gestación	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pretermino</li> <li>▪ A término</li> <li>▪ Post término</li> </ul>	Politómico ordinal
Peso al Nacimiento	Peso para la edad Gestacional	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pequeño para edad</li> <li>▪ Adecuado para edad</li> <li>▪ Grande para la edad</li> </ul>	Politómico ordinal
Restricción de Crecimiento Intrauterino	RCIU	Sí/No	Dicotómica nominal
Síndrome de Abstinencia neonatal	Escala de Finnegan	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Normal (&lt;8)</li> <li>▪ Leve (&lt;8 – 11),</li> <li>▪ Moderado (12 – 16) o</li> <li>▪ Severo (&gt;16)</li> </ul>	Politómico ordinal
Depresión Neonatal	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Apgar ≤6 en el minuto 1,</li> <li>▪ A los 5 minutos y</li> <li>▪ A los 10 minutos</li> </ul>	Sí/No	Dicotómica nominal

Identificación de Toxico	Prueba de toxicos en sangre u orina	Sí/No	Dicotómica nominal
Toxico	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cocaína</li> <li>▪ Heroína</li> <li>▪ Cannabis</li> <li>▪ Morfina</li> </ul>	Sí/No	Dicotómica nominal
Necesidad de Tratamiento Farmacológico para Abstinencia	Escala de Finnegan igual o mayor a 8	Sí/No	Dicotómica nominal
Fármaco usado para Abstinencia	Fenobarbital <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Morfina</li> </ul>	Sí/No	Dicotómica nominal
Días de Hospitalización	Número de días de Hospitalización	Días de hospitalización	Numérica discreta
Anomalías cardíacas	Ecocardiograma	Sí/No	Dicotómica nominal
Tipo anomalía cardíaca	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Comunicación interventricular</li> <li>▪ Comunicación interauricular</li> <li>▪ Coartación de aorta</li> <li>▪ Ductus arterioso persistente</li> <li>▪ Disfunción ventricular</li> <li>▪ Otras</li> </ul>	Sí/No	Dicotómica nominal

---

### **3.4. Análisis estadístico**

#### **3.4.1. Consideraciones técnicas**

Se consideró un valor  $P < .05$  como estadísticamente significativo. El análisis estadístico fue realizado en R (R Foundation for Statistical Computing; Viena, Austria).

#### **3.4.2. Cálculo de la muestra**

Considerando un margen de error y una frecuencia de anomalías cardíacas del 10%, con un intervalo de confianza del 95%, se estimó una muestra de 35 pacientes neonatos, con un nivel de significancia del 5% (49).

#### **3.4.3. Estadística descriptiva**

Las variables numéricas fueron descritas en mediana y expresadas en rango intercuartil (RIC) o percentil, según corresponda la definición de cada variable. Las variables categóricas fueron descritas en frecuencias (%) e intervalos de confianza (IC) del 95% en caso de corresponder.

#### **3.4.4. Estadística inferencial**

La gradificación del síndrome de abstinencia neonatal según la escala de Finnegan fue descrito entre las primeras 12 horas, 12-24 y 24-48 horas mediante un diagrama aluvial. El contraste entre la gradificación de la escala de Finnegan y la indicación del tratamiento farmacológico fue realizado mediante prueba de chi-cuadrado de Pearson o exacta de Fisher, según el caso.

## CAPÍTULO V: RESULTADOS

### 4.1. Características basales de las madres

Durante el período de estudio se recuperó un total de cincuenta y cinco mujeres gestantes (**figura 1**), de las cuales 20/55 (36.4%) eran primigestas. Acudieron a controles prenatales 44/55 (80%), 19/44 (43.2%) por cinco o más ocasiones, 39/44 (88.6%) en centros del Ministerio de Salud Pública (MSP). En 35 (63.6%) el parto fue atendido en centros del MSP, 17 (30.9%) en hospitales de la Junta de Beneficencia de Guayaquil (JBG) y 3 (5.5%) en centros privados. Las mujeres gestantes comunicaron haber consumido heroína (24; 43.6%), H (29; 52.7%) y cocaína (10; 18.2%).

Dos mujeres gestantes afirmaron haber consumido drogas solamente durante el primer trimestre del embarazo, y otras 53 (96.4%) durante todo el embarazo. De aquellas, el período de abstinencia hasta el momento del parto de <24 horas en 11/53 (20.7%), 24-48 horas en 10/53 (18.8%), 48-96 horas en 3/53 (5.7%), >96 horas en 8/53 (15.1%); 21/53 (39.6%) no refirieron un período específico en abstinencia. En 26 (47.3%) y 29 (52.7%) el parto fue atendido vía vaginal o cesárea, respectivamente (**tabla 1**).

### 4.2. Características basales de los neonatos

Las 55 mujeres gestantes tuvieron embarazos simples y un producto único. En 35 (63.6%) neonatos el nacimiento fue a término ( $\geq 37$  semanas de gestación, SG), y 27 (49.1%) género femenino. La mediana de APGAR ascendió de 7 al minuto a 8 a los diez minutos. En 25 neonatos (45.5%) se identificó depresión neonatal. En la **tabla 2** se describe la antropometría al nacimiento. Se identificó retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) en 16 neonatos (29.1%): 9/16 simétrico y 7/16 asimétrico.

### 4.3. Síndrome de abstinencia neonatal

Durante las primeras 12 horas desde el nacimiento se gradificó, según escala de Finnegan, ausencia de síndrome de abstinencia neonatal (SAN) en 19 neonatos (34.5%), leve SAN en 13 (23.6%), moderado en 21 (38.2%) y severo

en 2 (3.6%). A las 12-24 horas desde el nacimiento, la gradificación de un SAN ausente, leve, moderado y severo fue de 8 (14.5%), 24 (43.6%), 21 (38.2%) y 2 (3.6%), y a las 24-48 horas desde el nacimiento, de 15 (27.3%), 29 (52.7%), 11 (20%) y ninguno severo, respectivamente (**figura 2**). Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los distintos grados de SAN estimados en los tres momentos analizados ( $P=.0136$ ). A través de lo observado durante la evaluación mediante escala de Finnegan, se concluyó que 50/55 neonatos presentaron SAN (91%).

Mediante estudio toxicológico se identificó el consumo de drogas en 26 casos (47.2%): En 9 (16.4%) la muestra provino de la madre, en 13 (23.6%) del neonato y en 4 (7.3%) de ambos. En 29 (52.7%) no fue posible obtener y remitir muestra alguna para su estudio por cuestiones administrativas. Se identificó alguna droga en 24/26 (92.3%): 9/24 morfina, 7/24 barbitúricos, 6/24 cocaína, 6/24 heroína y 3/24 otros opiáceos. De estos pacientes, 8/9 de los pacientes con morfina, 7/7 barbitúricos, 6/6 cocaína, 4/6 heroína y 3/3 otros opiáceos recibieron algún tratamiento farmacológico contra la abstinencia ( $P<.001$ ).

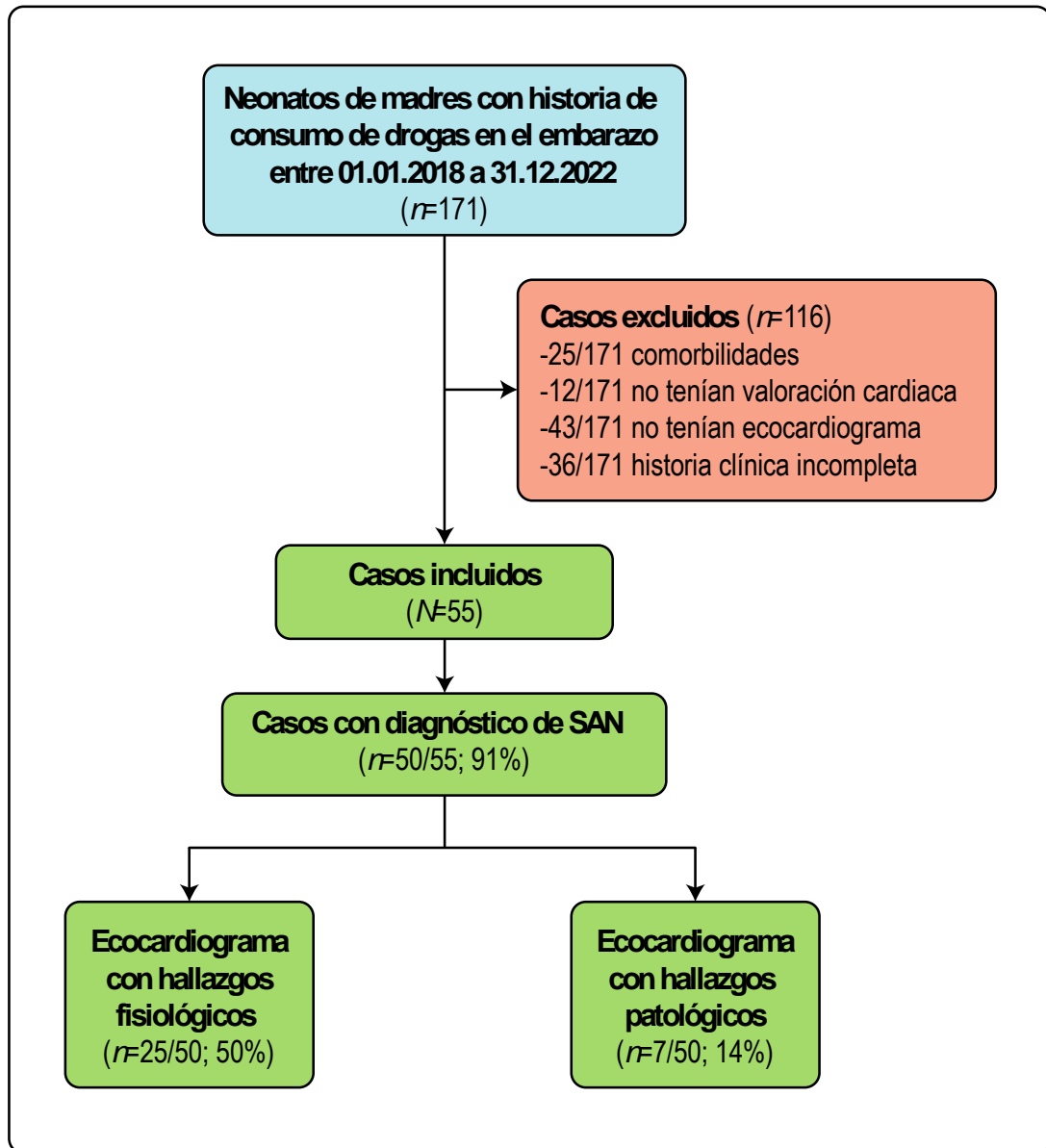
Todos los neonatos requirieron internación, con una mediana de estancia hospitalaria de 17 días (5 – 39). Fue necesario algún soporte de oxígeno en 47/55 neonatos (85.5%). Se indicó tratamiento farmacológico frente al SAN en 50 neonatos (90.9%), de los cuales 40/50 (80%) consistió en fenobarbital solamente, y 10/50 (20%) fenobarbital y morfina (**tabla 3**). Se observó que en los 19/55 neonatos en quienes se estimó ausencia de SAN en las primeras 12 horas del nacimiento hubo 5/19 (26.3%) que no recibieron tratamiento farmacológico específico para SAN ( $P=.0162$ ). Esta tendencia se mantuvo entre las 12-24 ( $P<.001$ ) y 24-48 horas de nacido ( $P<.001$ ) (**figura 3**).

#### **4.4. Hallazgos ecocardiográficos**

En 25 neonatos (50%) se encontró cuando menos un hallazgo fisiológico al ecocardiograma: 18/25 (72%) foramen oval, 6/25 (24%) estenosis transitoria de las ramas pulmonares, 4/25 (16%) ductus arterioso persistente fisiológico

y 3/25 (12%) insuficiencia tricúspide (**figura 4A**). Por otro lado, en 7 neonatos (14%) se encontró cuando menos un hallazgo patológico: 3/7 (42.8%) comunicación interventricular, 1/7 (14.3%) comunicación interauricular, 1/7 coartación de la aorta, 1/7 válvula mitral mixoide y 1/7 ductus arterioso persistente patológico (**figura 4B**). De estos pacientes con alteraciones patológicas, 4/7 tuvieron valoraciones ecocardiográficas posteriores al alta hospitalaria. En 1/4 se observó cierre del ductus arterioso con tratamiento farmacológico. En 4/4 no hubo cambios hemodinámicos significativos.

**Figura 1.** Flujoograma STROBE de los casos seleccionados.



**STROBE**, *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*.

**Tabla 1.** Características basales de las madres de los pacientes.

	<b>Total (N=55)</b>
<b>No. de gestas, <i>n</i> (%)</b>	
Primigesta	20 (36.4)
Multigesta	35 (63.6)
<b>No. controles prenatales (CPN), <i>n</i> (%)</b>	
Sin Controles	11 (20.0)
Deficiente (1-4 CPN)	25 (45.5)
Optimo ( $\geq 5$ CPN)	19 (34.5)
<b>Atención de los CPN (<i>n</i>=44), <i>n</i> (%)</b>	
MSP	39/44 (88.6)
Centros privados	5/44 (11.3)
<b>Atención del parto, <i>n</i> (%)</b>	
MSP	35 (63.6)
JBG	17 (30.9)
Centros privados	3 (5.5)
<b>Lugar de nacimiento, <i>n</i> (%)</b>	
Guayaquil	48 (87.3)
Fuera de Guayaquil	7 (12.7)
<b>Droga consumida*, <i>n</i> (%)</b>	
Heroína	24 (43.6)
H	29 (52.7)
Cocaína	10 (18.2)
<b>Tiempo de consumo de drogas, <i>n</i> (%)</b>	
Durante el primer trimestre	2 (3.6)
Durante todo el embarazo	53 (96.4)
<b>Período en abstinencia (<i>n</i>=53), <i>n</i> (%)</b>	
<24 horas	11/53 (20.7)
24-48 horas	10/53 (18.8)
48-96 horas	3/53 (5.7)
>96 horas	8/53 (15.1)
No refiere	21/53 (39.6)
<b>Tipo de parto, <i>n</i> (%)</b>	
Vaginal	26 (47.3)
Cesárea	29 (52.7)

**CPN**, controles prenatales; **JBG**, Junta de Beneficencia de Guayaquil; **MSP**, Ministerio de Salud Pública.

\*Variable mutuamente no excluyente.

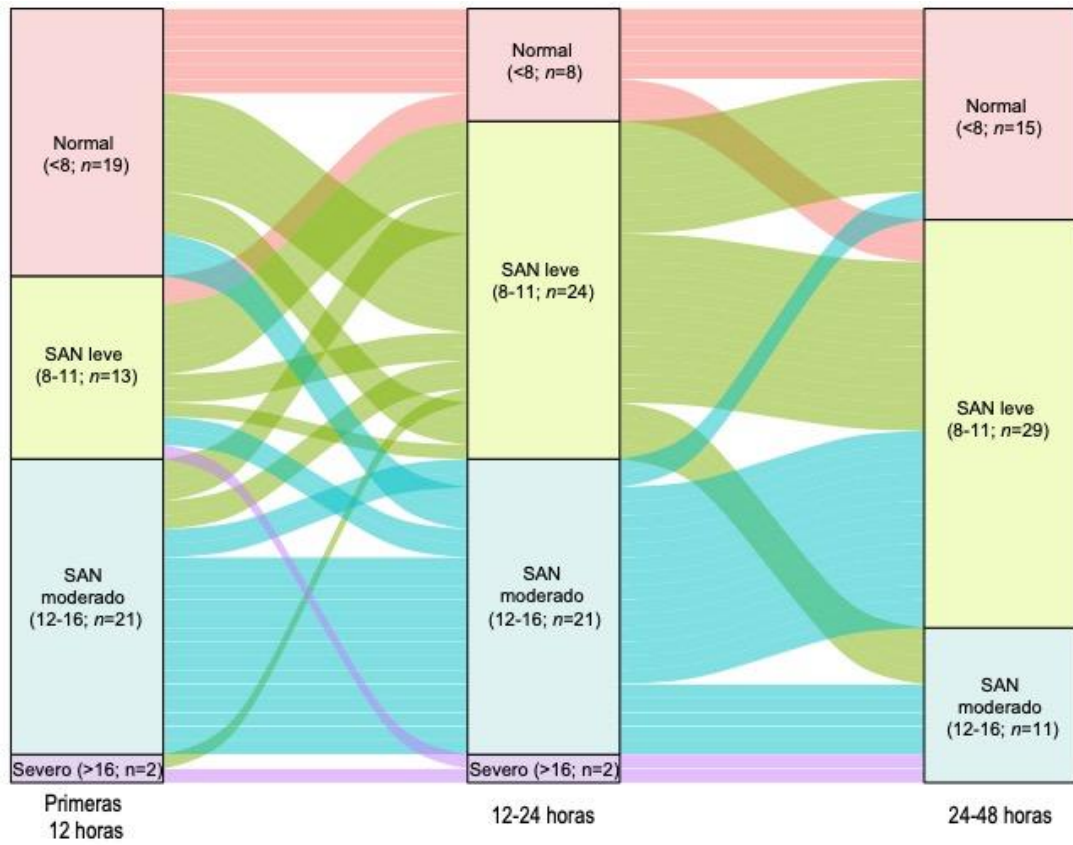


**Tabla 2.** Características basales de los neonatos.

	<b>Total (N=55)</b>
<b>Edad (semanas de gestación, SG), n (%)</b>	
≤27 SG	-
28-31 SG	2 (3.6)
32-33 SG	8 (14.5)
34-36 SG	10 (18.1)
≥37 SG (recién nacido a término)	35 (63.6)
<b>Género, n (%)</b>	
Femenino	27 (49.1)
Masculino	28 (50.9)
<b>APGAR, mediana (RMM)</b>	
Al minuto	7 (3 – 9)
A los cinco minutos	8 (5 – 10)
A los diez minutos	8 (5 – 10)
<b>Depresión neonatal, n (%)</b>	25 (45.5)
<b>Estatura (cm), mediana (RMM)</b>	45 (35 – 52)
<b>Percentil de estatura, mediana (RMM)</b>	25 (2 – 95)
<b>Peso (g), mediana (RMM)</b>	2380 (1330 – 3700)
<b>Percentil de peso, mediana (RMM)</b>	20 (1 – 92)
Pequeño para la edad gestacional, n (%)	11 (20.0)
Adecuado para la edad gestacional	43 (78.2)
Grande para la edad gestacional	1 (1.8)
<b>Perímetro cefálico (cm), mediana (RMM)</b>	32 (25 - 36.5)
<b>Percentil perímetro cefálico, mediana (RMM)</b>	25 (1 - 97.0)
<b>Tamaño encefálico, n (%)</b>	
Microcéfalo	4 (7.3)
Normocéfalo	51 (92.7)
<b>Retraso del crecimiento intrauterino (RCIU), n (%)</b>	
Simétrico	9/16 (56.2)
Asimétrico	7/16 (43.8)

**RMM**, rango mínimo-máximo; **RCIU**, retraso del crecimiento intrauterino; **SG**, semana de gestación.

**Figura 2.** Gradificación del síndrome de abstinencia neonatal (SAN) según la escala de Finnegan durante las primeras 12 horas, a las 12-24 y a las 24-48 horas de nacido.



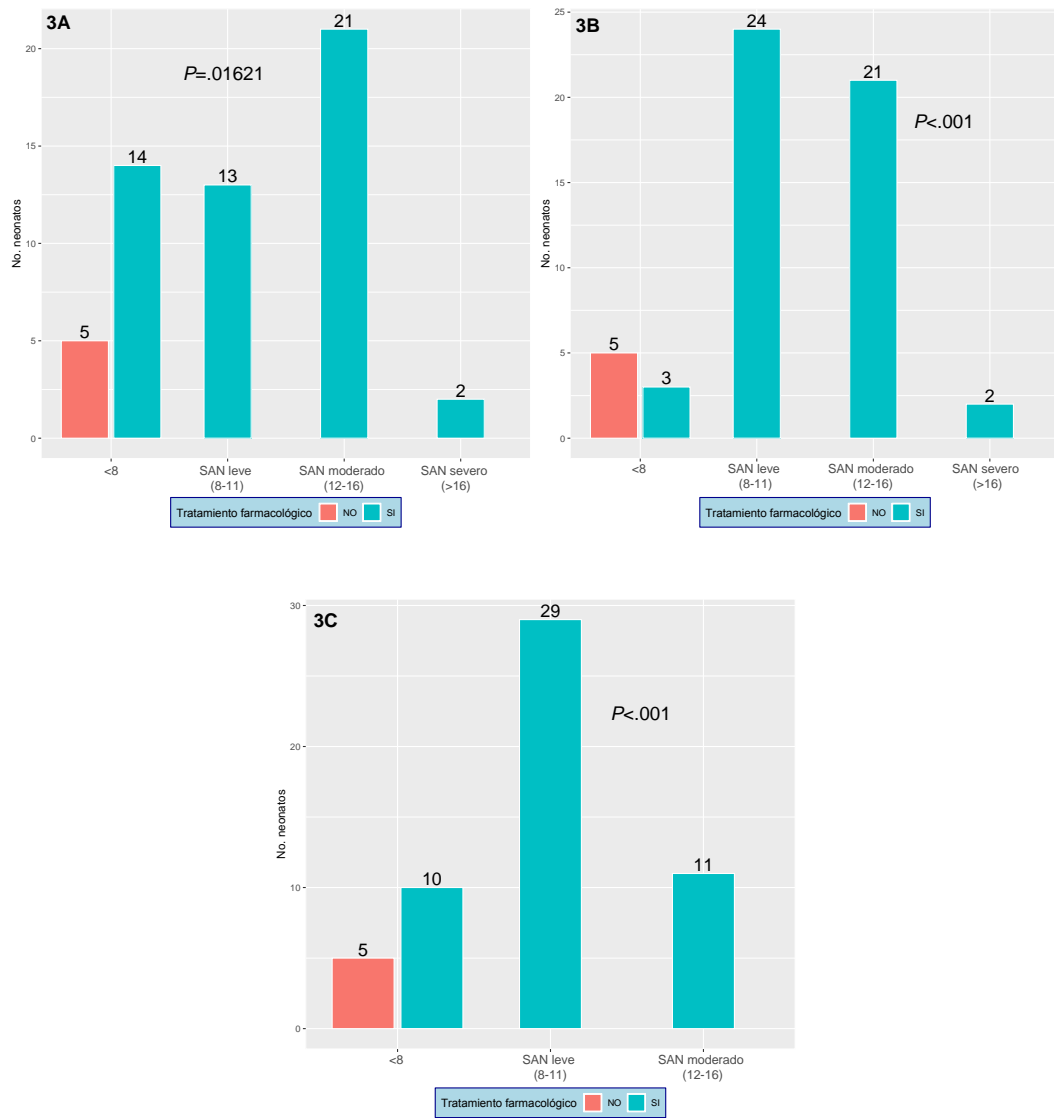
**Tabla 3.** Situación toxicológica, tratamiento médico y farmacológico.

	<b>Total (N=55)</b>
<b>Origen muestra del estudio toxicológico, n (%)</b>	
Madre	9 (16.4)
Neonato	13 (23.6)
Madre y neonato	4 (7.3)
Sin estudio	29 (52.7)
<b>Droga identificada* (n=26), n (%)</b>	
Morfina	9/24 (37.5)
Barbitúrico	7/24 (29.1)
Cocaína	6/24 (24.0)
Heroína	6/24 (24.0)
Otros opiáceos	3/24 (12.5)
<b>Días de hospitalización, mediana (RMM)</b>	
	17 (5 – 39)
<b>Requerimiento de O<sub>2</sub>, n (%)</b>	
Sin O <sub>2</sub>	8 (14.5)
Bajo flujo	
<i>Cánula nasal</i>	7 (12.7)
Alto flujo	
<i>Casco cefálico</i>	5 (9.1)
<i>Blender</i>	4 (7.3)
Ventilación mecánica no invasiva	
CPAP	7 (12.7)
Ventilación mecánica invasiva	
VAFO	1 (1.8)
VAFO + ON	4 (7.3)
VM	19 (34.5)
<b>Tratamiento farmacológico frente al SAN, n (%)</b>	
Fenobarbital	40/50 (80)
Fenobarbital y morfina	10/50 (20)
<b>Período uso de morfina (días), mediana (RMM)</b>	
	4.5 (2 – 8)
<b>Período uso de fenobarbital (días), mediana (RMM)</b>	
	15 (2 – 36)
<b>Indicación de fenobarbital domiciliario (n=50), n (%)</b>	
	29/50 (58.0)

**SAN**, síndrome de abstinencia neonatal, **RMM**, rango mínimo-máximo.

\*Variable mutuamente no excluyente.

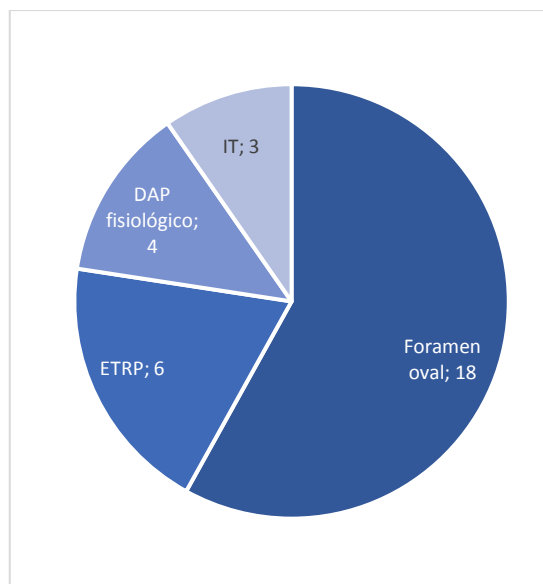
**Figura 3.** Indicación del tratamiento farmacológico (barras azules) frente al síndrome de abstinencia neonatal (SAN) según la escala de Finnegan durante las primeras 12 horas desde el nacimiento (2A), a las 12-24 (2B) y a las 24-48 horas (2C) de nacido.



**Figura 4.** Hallazgos ecocardiográficos, pacientes en quienes se demostró definitivamente SAN ( $n=50/55$ ).

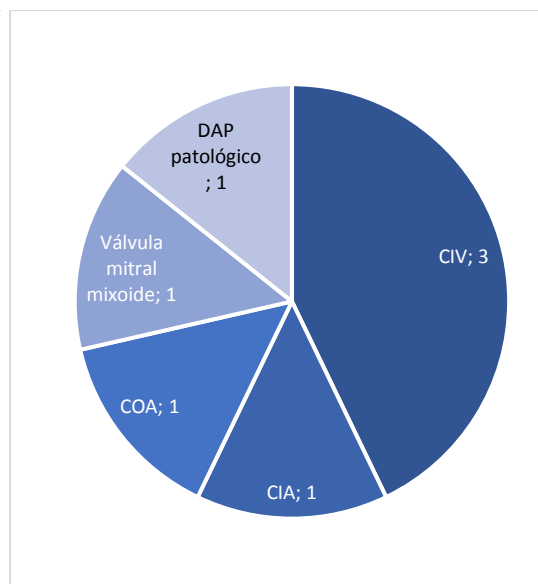
**4A. Hallazgos fisiológicos**

(25/50 pacientes)



**4B. Hallazgos patológicos**

(7/50 pacientes)



**CIA**, comunicación interauricular; **COA**, coartación de aorta; **CIV**, comunicación interventricular; **DAP**, Ductus arterioso persistente; **ETRP**, estenosis transitoria de las ramas pulmonares; **IT**, insuficiencia tricúspide.

Nota: Las cifras descritas en ambos diagramas sectoriales representa el número de hallazgos ecocardiográficos entre los pacientes con cuando menos un hallazgo. Así, los distintos hallazgos ecocardiográficos constituyen una sola variable mutuamente no excluyente.

## CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

La recepción y atención integral de un neonato cuya madre refiere antecedentes de consumo de drogas en el embarazo constituye un desafío médico. Esto obliga un seguimiento clínico estricto para identificar signos y síntomas que confirmen la presencia de síndrome de abstinencia, no obstante, las consecuencias del efecto tóxico de las drogas en el feto durante la etapa de gestación requiere también la búsqueda de alteraciones estructurales y funcionales en diferentes aparatos y sistemas del organismo (23).

En el presente estudio todas las mujeres afirmaron haber consumido drogas durante el embarazo. Dos mujeres refirieron haber consumido drogas solamente durante el primer trimestre, y otras 53 (96.4%) durante todo el embarazo. No obstante, el estudio toxicológico solo pudo ser realizado en 26 casos (47.2%). Es preferible la detección del tóxico mediante muestra materna o neonatal (3) sin embargo en este trabajo no fue posible realizarlo.

De esta muestra de 55 madres con consumo de drogas durante el embarazo, en 50/55 (91%) se observó neonatos con SAN, principalmente asociado a la identificación de morfina, barbitúricos y otros opiáceos. El consumo de determinadas drogas puede asociarse a un mayor riesgo en el desarrollo de SAN. Recientemente esta asociación se ha estudiado para con buprenorfina, encontrándose evidencia que sugiere que este opiáceo es responsable incluso de un SAN más grave. El primer estudio mostró que los bebés expuestos a buprenorfina ( $n=9$ ) tuvieron estancias hospitalarias que fueron 1,3 días más cortas en promedio que los bebés expuestos a metadona ( $n=11$ ) (50). En el segundo estudio, aunque no hubo estadísticas diferencias significativas entre los lactantes expuestos a buprenorfina ( $n=8$ ) y los expuestos a metadona ( $n=6$ ), los lactantes expuestos a metadona tendieron a tener un inicio más temprano de NAS y una duración del tratamiento más prolongada en comparación con los lactantes expuestos a buprenorfina (51). De manera similar, el estudio más reciente mostró duraciones de tratamiento

significativamente más cortas y dosis de morfina más bajas para tratar el SAN entre los lactantes expuestos a la buprenorfina ( $n=58$ ) en comparación con los lactantes expuestos a la metadona ( $n=73$ ) (52).

Respecto a las manifestaciones clínicas hay que considerar que el momento de aparición de los síntomas de SAN varía según la historia reciente de exposiciones y la vida media de eliminación de la sustancia (1). Se puede presentar entre las 24 y las 72 horas posterior al nacimiento y hasta cinco días de edad o más. Acorde a los resultados obtenidos en el presente estudio, se evidenció que durante las primeras 12 horas desde el nacimiento. Según escala de Finnegan, hubo ausencia de SAN en 19 neonatos (34.5%), leve SAN en 13 (23.6%), moderado en 21 (38.2%) y severo en 2 (3.6%), con una diferencia estadísticamente significativa entre los distintos grados de SAN estimados, al ser analizados momentos analizados 12-24 horas desde el nacimiento y a las 24-48 horas ( $P=.0136$ )

Frente a un antecedente de consumo materno de drogas, se debe reconocer que existen dificultades para la identificación del tóxico. Es importante aún en ausencia de la detección del tóxico, mantener la sospecha de aparición de SAN. Se debe usar herramientas de fácil acceso como la escala de Finnegan, que permita un sistema de evaluación continua que contribuya a la toma de decisiones en el tratamiento (34). El estudio demostró que se indicó tratamiento farmacológico frente al SAN en 50 neonatos (90.9%), de los cuales 40/50 (80%) consistió en fenobarbital solamente, y 10/50 (20%) fenobarbital y morfina, es importante mencionar que de los 19/55 neonatos en quienes se estimó ausencia de SAN en las primeras 12 horas del nacimiento hubo 5/19 (26.3%) que no ameritaron tratamiento farmacológico específico para SAN ( $P=.0162$ ) tendencia que se mantuvo entre las 12-24 ( $P<.001$ ) y 24-48 horas de nacido ( $P<.001$ ) lo cual demuestra la importancia en el seguimiento de estos pacientes y reafirma la utilidad de la escala de Finnegan.

Diversos estudios hacen referencia del efecto tóxicos de las drogas sobre células miocárdicas del feto, las cuales desencadenan un proceso fisiopatológico que resulta en apoptosis y muerte celular, generando

alteraciones estructurales y funcionales cardiacos, como defectos septales auriculoventriculares, coartación de aorta, ventrículo único, anomalías coronarias, disfunción ventricular, entre otros (6). En el presente estudio se encontró en 7 neonatos (14%) al menos un hallazgo patológico: 3/7 (42.8%) comunicación interventricular, 1/7 (14.3%) comunicación interauricular, 1/7 coartación de la aorta, 1/7 válvula mitral mixoide y 1/7 ductus arterioso persistente patológico, lo cual se encuentra relacionado con los hallazgos mencionados en la literatura.

Estos hallazgos deben ser considerados a la luz de varias limitaciones por tratarse de un estudio retrospectivo que recupera información a partir de lo descrito por pacientes durante la anamnesis, con lo cual existe el riesgo de potenciales errores de medición, adicionalmente hay que tener en cuenta los siguientes factores: dificultad para identificación de drogas, falta de medida de adherencia al tratamiento del SAN, evaluación de la gravedad de los síntomas del SAN a partir de una escala de Finnegan igualmente documentada desde lo asistencialista. Estos hallazgos pueden estar sesgados debido a la exclusión de pacientes con datos insuficientes o valoración cardiaca incompleta.

No se pudo hacer inferencias causales ya que no se realizó un estudio prospectivo ni controlamos todos los posibles factores de confusión. El tamaño de nuestra muestra fue pequeño, lo que limitó el poder estadístico. Este trabajo no representa una experiencia multicéntrica. Por lo tanto, es posible que los hallazgos no se generalicen. A pesar de estas limitaciones, estos hallazgos tienen importantes implicaciones clínicas. Este estudio, se llevó a cabo con una muestra clínica de bebés nacidos de mujeres de una de las ciudades más grandes del Ecuador.



## **CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES**

El SAN es una entidad altamente frecuente entre los neonatos de madres que consumen sustancias psicotrópicas durante el embarazo. Esta patología se observa más frecuentemente tras el consumo de opiáceos de distintos tipos, y no solamente de cocaína, heroína o H. No obstante, la limitación en la identificación de la o las sustancias responsables continúa siendo un desafío. En el intervalo, una buena anamnesis a la madre y la valoración semiológica del neonato mediante la escala de Finnegan representan las principales fortalezas en la investigación del SAN en nuestro medio. La presencia de alteraciones patológicas cardíacas es también una consecuencia frecuente, siendo la comunicación interventricular la más observada. Nuevamente la dificultad en la realización de ecocardiografía representa una importante limitación, y puede llegar a ser un sesgo en estos resultados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Diaz JPZ, Fonnegra JR, Berrouet MC. Síndrome de abstinencia neonatal. *Pediatría* [Internet]. 12 de septiembre de 2017 [citado 13 de febrero de 2023];50(2). Disponible en: <https://revistapediatria.org/rp/article/view/60>
2. Raffaelli G, Cavallaro G, Allegaert K, Wildschut ED, Fumagalli M, Agosti M, et al. Neonatal Abstinence Syndrome: Update on Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;37(7):814-23.
3. Anbalagan S, Mendez MD. Neonatal Abstinence Syndrome. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 13 de febrero de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551498/>
4. Messiah SE, Lipshultz SE, Miller TL, Accornero VH, Bandstra ES. Assessing Latent Effects of Prenatal Cocaine Exposure on Growth and Risk of Cardiometabolic Disease in Late Adolescence: Design and Methods. *Int J Pediatr*. 2012;2012:467918.
5. Nie X, Liu X, Wang C, Wu Z, Sun Z, Su J, et al. Assessment of evidence on reported non-genetic risk factors of congenital heart defects: the updated umbrella review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 29 de abril de 2022;22:371.
6. Bae S, Zhang L. Prenatal cocaine exposure increases apoptosis of neonatal rat heart and heart susceptibility to ischemia-reperfusion injury in 1-month-old rat. *British Journal of Pharmacology*. abril de 2005;144(7):900-7.
7. Lipshultz SE, Frassica JJ, Orav EJ. Cardiovascular abnormalities in infants prenatally exposed to cocaine. *J Pediatr*. enero de 1991;118(1):44-51.
8. Caicedo Viejo KM. Síndrome de abstinencia neonatal en hijos de madres adictas; identificación temprana, incidencia y prevalencia en el Hospital Francisco de Icaza Bustamante. 24 de enero de 2020 [citado 13 de febrero de 2023]; Disponible en: <http://repositorio.ucsg.edu.ec/handle/3317/14143>
9. Béjar Pérez MI, Osorio Lapo NS. Prevalencia, complicaciones y tratamiento del síndrome de abstinencia neonatal en recién nacidos de madres adolescentes consumidoras de drogas, ingresadas en el Hospital General Guasmo Sur en el periodo 2018 – 2019. 1 de mayo de 2021 [citado 13 de febrero de 2023]; Disponible en: <http://repositorio.ucsg.edu.ec/handle/3317/16764>
10. Dunn PM. Soranus of Ephesus (circa AD 98-138) and perinatal care in Roman times. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 1 de julio de 1995;73(1):F51-2.
11. American academy of pediatrics committee on fetus and newborn, american college of obstetricians and gynecologists committee on obstetric

- practice, Watterberg KL, Aucott S, Benitz WE, Cummings JJ, et al. The Apgar Score. *Pediatrics*. 1 de octubre de 2015;136(4):819-22.
12. Razaz N. From Soranus score to Apgar score. *Acta Paediatr*. marzo de 2021;110(3):apa.15629.
  13. Ministerio de Salud Publica del Ecuador. Manual de atención integral de la niñez [Internet]. Dirección Nacional de Normatización; 2018. Disponible en: [https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/07/manual\\_atencion\\_integral\\_ni%C3%B1ez.pdf](https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/07/manual_atencion_integral_ni%C3%B1ez.pdf)
  14. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*. 20 de abril de 2013;13:59.
  15. INTERGROWTH-21st [Internet]. [citado 25 de marzo de 2023]. Disponible en: <http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/es>
  16. Organización Panamericana de la Salud. Lineamientos preliminares de vigilancia de microcefalia en recién nacidos en entornos con riesgo de circulación de virus Zika [Internet]. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/lineamientos-prov-vigilancia-microcefalia.pdf>
  17. Organización Mundial de la Salud. Metas mundiales de nutrición 2025: documento normativo sobre bajo peso al nacer [Internet]. [citado 8 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-14.5>
  18. Gestational Age and Birthweight Classification | Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs, 7e | AccessPediatrics | McGraw Hill Medical [Internet]. [citado 25 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://accesspediatrics.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1303&sectionid=79658371>
  19. Gómez F, Grajales J. Restricción de crecimiento intrauterino. Programa de Educación Continua en Pediatría. 2020;9(3):6.
  20. American Academy of Pediatrics and American Heart Association, Weiner G, Zaichkin J. Textbook of neonatal resuscitation. 8th ed. Itasca: : American Academy of Pediatrics; 2021.
  21. Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. Drug Transfer and Metabolism by the Human Placenta: Clinical Pharmacokinetics. 2004;43(8):487-514.
  22. Paso Transplacentario de Drogas [Internet]. [citado 25 de marzo de 2023]. Disponible en: [https://www.anestesia.org.ar/search/articulos\\_completos/2/13/389/c.php](https://www.anestesia.org.ar/search/articulos_completos/2/13/389/c.php)

23. Pinheiro EA, Stika CS. Drugs in pregnancy: Pharmacologic and physiologic changes that affect clinical care. *Semin Perinatol.* abril de 2020;44(3):1512-21.
24. Griffiths SK, Campbell JP. Placental structure, function and drug transfer. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain.* abril de 2015;15(2):84-9.
25. Cohen S, Parvizi N, Mulder EJH, Van Oord HA, Jonker FH, Van Der Weijden GC, et al. Effects of morphine and naloxone on fetal heart rate and movement in the pig. *Journal of Applied Physiology.* 1 de abril de 2001;90(4):1577-83.
26. World Drug Report 2022 [Internet]. United Nations : Office on Drugs and Crime. [citado 25 de marzo de 2023]. Disponible en: [//www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2022.html](http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2022.html)
27. Lopes LM, Bezerra RF, da Silva JP, da Fonseca da Silva L. Critical Ebstein's anomaly with circular shunt: from successful fetal therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs to biventricular repair using Da Silva cone technique. *Cardiol Young.* junio de 2021;31(6):1039-42.
28. Chávez S, Alberto L. Detección de Factores de Riesgo en Adolescentes Embarazadas de 15 a 19 años Consumidoras de Drogas. Universidad Politécnica Ecuatoriana. 2021;
29. Wright ME, Ginsberg C, Parkison AM, Dubose M, Sherbondy M, Shores E. Outcomes of mothers and newborns to prenatal exposure to kratom: a systematic review. *J Perinatol.* junio de 2021;41(6):1236-43.
30. Devlin LA, Davis JM. A Practical Approach to Neonatal Opiate Withdrawal Syndrome. *Am J Perinatol.* marzo de 2018;35(4):324-30.
31. Wachman EM, Hayes MJ, Lester BM, Terrin N, Brown MS, Nielsen DA, et al. Epigenetic variation in the mu-opioid receptor gene in infants with neonatal abstinence syndrome. *J Pediatr.* septiembre de 2014;165(3):472-8.
32. Velez M, Jansson LM. The Opioid dependent mother and newborn dyad: non-pharmacologic care. *J Addict Med.* septiembre de 2008;2(3):113-20.
33. Kandall SR, Gartner LM. Late presentation of drug withdrawal symptoms in newborns. *Am J Dis Child.* enero de 1974;127(1):58-61.
34. Hudak ML, Tan RC, COMMITTEE ON DRUGS, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, American Academy of Pediatrics. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics.* febrero de 2012;129(2):e540-560.
35. Kraft WK, Stover MW, Davis JM. Neonatal abstinence syndrome: Pharmacologic strategies for the mother and infant. *Semin Perinatol.* abril de 2016;40(3):203-12.

36. Patrick SW, Barfield WD, Poindexter BB, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, COMMITTEE ON SUBSTANCE USE AND PREVENTION. Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome. *Pediatrics*. noviembre de 2020;146(5):e2020029074.
37. Ostrea EJ, Brady M, Parks P, Asensio D, Naluz A. Drug screening of meconium in infants of drug-dependent mothers: an alternative to urine testing. *J Pediatr*. 1989;115(3).
38. Wiles JR, Isemann B, Ward LP, Vinks AA, Akinbi H. Current management of neonatal abstinence syndrome secondary to intrauterine opioid exposure. *J Pediatr*. septiembre de 2014;165(3):440-6.
39. Gomez-Pomar E, Christian A, Devlin L, Ibonia KT, Concina VA, Bada H, et al. Analysis of the factors that influence the Finnegan Neonatal Abstinence Scoring System. *J Perinatol*. julio de 2017;37(7):814-7.
40. Wachman EM, Houghton M, Melvin P, Isley BC, Murzycki J, Singh R, et al. A quality improvement initiative to implement the eat, sleep, console neonatal opioid withdrawal syndrome care tool in Massachusetts' PNQIN collaborative. *J Perinatol*. octubre de 2020;40(10):1560-9.
41. Howard MB, Schiff DM, Penwill N, Si W, Rai A, Wolfgang T, et al. Impact of Parental Presence at Infants' Bedside on Neonatal Abstinence Syndrome. *Hospital Pediatrics*. 1 de febrero de 2017;7(2):63-9.
42. Jansson LM, Spencer N, McConnell K, Velez M, Tuten M, Harrow CA, et al. Maternal Buprenorphine Maintenance and Lactation. *J Hum Lact*. noviembre de 2016;32(4):675-81.
43. Zankl, Martin J, Davey J, Osborn D. Opioid treatment for opioid withdrawal in newborn infants. 2021;7.
44. Disher T, Gullickson C, Singh B, Cameron C, Boulos L, Beaubien L, et al. Pharmacological Treatments for Neonatal Abstinence Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 1 de marzo de 2019;173(3):234-43.
45. Larson JJ, Graham DL, Singer LT, Beckwith AM, Terplan M, Davis JM, et al. Cognitive and Behavioral Impact on Children Exposed to Opioids During Pregnancy. *Pediatrics*. agosto de 2019;144(2):e20190514.
46. Rees P, Stilwell P, Bolton C. Childhood Health and Educational Outcomes After Neonatal Abstinence Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Pediatr*. 2020;226(149).
47. Cuschieri S. The STROBE guidelines. *Saudi J Anaesth*. abril de 2019;13(Suppl 1):S31-4.
48. Young M, Wagner A. Medical Ethics. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 25 de marzo de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535361/>

49. Chow SC, Wang H, Shao J. *Sample Size Calculations in Clinical Research*. 2.<sup>a</sup> ed. New York: Chapman and Hall/CRC; 2007. 480 p.
50. Jones HE, Johnson RE, Jasinski DR, O'Grady KE, Chisholm CA, Choo RE, et al. Buprenorphine versus methadone in the treatment of pregnant opioid-dependent patients: effects on the neonatal abstinence syndrome. *Drug Alcohol Depend*. julio de 2005;79(1):1-10.
51. Fischer G, Ortner R, Rohrmeister K, Jagsch R, Baewert A, Langer M, et al. Methadone versus buprenorphine in pregnant addicts: a double-blind, double-dummy comparison study. *Addiction*. febrero de 2006;101(2):275-81.
52. Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, Stine SM, Coyle MG, Arria AM, et al. Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure. *N Engl J Med*. 9 de diciembre de 2010;363(24):2320-31.



## DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Vergara Saltos, Andrea Estefanía**, con C.C: # 0928943653 autor/a del trabajo de titulación: **Anomalías estructurales y funcionales cardiacas en el síndrome de abstinencia neonatal: observaciones en neonatos de madres con historia de consumo de drogas, Hospital Roberto Gilbert Elizalde, período 2018 – 2022**, previo a la obtención del título de **especialista en Pediatría** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 5 de mayo del 2023

f. \_\_\_\_\_

Nombre: **Vergara Saltos, Andrea Estefanía**

C.C: **0928943653**



## **REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA**

### **FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN**

<b>TEMA Y SUBTEMA:</b>	Anomalías estructurales y funcionales cardíacas en el síndrome de abstinencia neonatal: observaciones en neonatos de madres con historia de consumo de drogas, Hospital Roberto Gilbert Elizalde, período 2018 – 2022		
<b>AUTOR(ES)</b>	Andrea Estefanía Vergara Saltos		
<b>REVISOR(ES)/TUTOR(ES)</b>	Ricardo Fernando Albarracín Cevallos		
<b>INSTITUCIÓN:</b>	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
<b>FACULTAD:</b>	Escuela de Graduados de Ciencias de la Salud		
<b>CARRERA:</b>	Especialización en Pediatría		
<b>TÍTULO OBTENIDO:</b>	Especialista en Pediatría		
<b>FECHA DE PUBLICACIÓN:</b>	5 de mayo del 2023	<b>No. DE PÁGINAS:</b>	# 73
<b>ÁREAS TEMÁTICAS:</b>	Ciencias de la salud, Pediatría, Neonatología.		
<b>PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:</b>	Cocaína, Ecocardiografía, Heroína, Morfina, Neonato, Síndrome de Abstinencia Neonatal.		

#### **RESUMEN/ABSTRACT (150-250 palabras):**

**Introducción:** El síndrome de abstinencia neonatal (SAN) está poco descrito en el Ecuador, país con elevada incidencia de consumo de sustancias psicotrópicas. El SAN es responsable de importantes cardiopatías en neonatos. **Objetivo:** Describir las alteraciones cardíacas estructurales y funcionales en un grupo de pacientes neonatos con SAN atendidos en Hospital Roberto Gilbert Elizalde (HRGE) entre los años 2018-2022. **Metodología:** Estudio observacional y retrospectivo. Se incluyó a neonatos de madres quienes hayan afirmado consumo de sustancias psicotrópicas durante el embarazo. Se excluyó aquellos neonatos casos sin ecocardiografía. **Resultados:** 55 neonatos de madres con consumo en el embarazo. En 35 (63.6%) el nacimiento fue a término, 27 (49.1%) género femenino. En las primeras 12 horas desde el nacimiento se gradificó mediante escala de Finnegan, ausencia de SAN en 19 (34.5%), leve SAN en 13 (23.6%), moderado en 21 (38.2%) y severo en 2 (3.6%). Mediante estudio toxicológico se identificó alguna droga en 24 casos: 9/24 morfina, 7/24 barbitúricos, 6/24 cocaína, 6/24 heroína y 3/24 otros opiáceos. Finalmente se ofreció tratamiento farmacológico a 50/55 (91%) neonatos. En 7 neonatos (14%) hubo cardiopatía: 3/7 (42.8%) comunicación interventricular, 1/7 (14.3%) comunicación interauricular, 1/7 coartación de la aorta, 1/7 válvula mitral mixoide y 1/7 ductus arterioso persistente patológico. **Conclusión:** El SAN es una entidad altamente frecuente entre los neonatos de madres que consumen sustancias psicotrópicas durante el embarazo.





Esta patología se observa más tras consumo de distintos opiáceos. La presencia de alteraciones patológicas cardíacas es también una consecuencia frecuente, siendo la comunicación interventricular la más observada

<b>ADJUNTO PDF:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
<b>CONTACTO CON AUTOR/ES:</b>	<b>Teléfono:</b> +593- 996873327 042213673	<b>E-mail:</b> andriu_vergara@hotmail.com dr_ricardoalbarracinc@hotmail.com
<b>CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::</b>	Vinces Balanzategui Linna Betzabeth	
	Teléfono: +593-0987165741	
	E-mail: linna.vinces@cu.ucgs.edu.ec	
<b>SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA</b>		
<b>Nº. DE REGISTRO (en base a datos):</b>		
<b>Nº. DE CLASIFICACIÓN:</b>		
<b>DIRECCIÓN URL (tesis en la web):</b>		