

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**SINDROME DE SUPRESION NEONATAL**

(Revisión Bibliográfica)

**JULIO CESAR BARRENO ESCOBAR**

GUATEMALA, SEPTIEMBRE DE 1981

1. INTRODUCCION
2. ANTECEDENTES
3. OBJETIVOS
4. MATERIAL Y METODOS
5. NOCIONES DE FARMACODEPENDENCIA
  - a) Definiciones
  - b) Causas y mecanismos de la dependencia
  - c) Tipos de Dependencia y rasgos principales
6. HIPNOANALGESICOS
  - a) Generalidades
  - b) Clasificación
  - c) Hipnoanalgésicos Naturales y Semisintéticos
    - Origen y Química
    - Acción Farmacológica
  - d) Hipnoanalgésicos Sintéticos
    - Clasificación
    - Acción Farmacológica
  - e) Los Barbitúricos
    - Origen y Química
    - Clasificación
    - Acción Farmacológica
7. EFECTOS DE LAS DROGAS ADICTIVAS EN EL FETO EN DESARROLLO
8. CARACTERISTICAS CLINICAS DEL SINDROME DE SUPRESION DEL NEONATO.

9. TRATAMIENTO DEL SINDROME DE SUPRESION NEONATAL

10. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

11. BIBLIOGRAFIA

## INTRODUCCION

En años recientes se ha intensificado el interés respecto al estado de la mujer embarazada y su descendencia, una serie de estudios en buen número de ciudades de todo el mundo han puesto de manifiesto los problemas más frecuentes de las madres y sus hijos contribuyendo así a establecer directrices en pro de una acción terapéutica eficaz; gracias a estos estudios se señalaron un amplio espectro de necesidades, entre ellas atención Médica especializada, - nutrición, calidad de la leche, albergue e ingreso familiar; creándose entonces servicios de maternidad - en los Hospitales y aceptándose cada vez más ampliamente la Atención Prenatal por parte del Médico lo que condujo a la creación de Clínicas Prenatales y de Sanidad Infantil.

Desde antes de la Segunda Guerra Mundial, ya se aceptaba ampliamente el concepto de que el cuidado Prenatal por parte del Médico debería iniciarse al principio del embarazo, continuar durante toda la gestación e incrementarse al acercarse el término de la misma, considerando que el crecimiento y desarrollo fetales en la época Neonatal se ven interferidos por influencias sociales, económicas y culturales, a las que se agregan factores ecológicos, metabólicos y fisiológicos intra y extra uterinos que se agravan por la atención prenatal nula o deficiente; lo que a la postre eleva la morbimortalidad en forma importante.

A la identificación temprana del Embarazo de "Alto Riesgo" debe seguir un manejo adecuado para evitar la mortalidad y la alta incidencia de lesiones Psico-motoras, que según Berges es del 62% en los sobrevivientes y pueden manifestarse desde "Daño Cerebral Mínimo" hasta "Parálisis Cerebral Infantil";

siendo la etapa Neonatal —del nacimiento a los 28 días de vida— en donde ocurren más fallecimientos.

Uno de los antecedentes materno-obstétricos que condicionan niños de Alto Riesgo Neonatal; aunque muy poco conocido en Guatemala y el resto de países Centroamericanos; lo constituye la drogadicción materna (Heroína, Morfina, Barbitúricos, Anfetaminas, etc.), que hace manifestar en el Recién Nacido un "SINDROME DE SUPRESION" a la Droga, también llamado SINDROME DE ABSTINENCIA DEL RECIÉN NACIDO", y el cual es una entidad clínica bien descrita en EE. UU. en donde Happel (1892) describió un total de 12 casos de recién nacidos hijos de madres adictas, cuya sintomatología básicamente fue inquietud y cianosis apareciendo como promedio al 2-3 día del nacimiento y siendo tratados con Elixir Paregórico 20 gotas cada 3 hrs. (12) constituyendo los primeros casos documentados de tal Síndrome habiendo sin embargo existido otros casos antes de 1875 pero los records de las historias clínicas no son específicos.

Posteriormente cifras variables de casos han sido publicados; Pettey publicó 30 casos (1912), Menninger-Lerchenthal 50 casos (1934), To y Oh publicaron 29 casos y Pohlisch 58 casos (1934); cuya sintomatología fue variable pudiendo mencionarse entre ellas: inestabilidad, temor, lanto de tono alto, hiper tonicidad, hiperactividad, dificultad respiratoria, fiebre, diarrea, salivación, hipotermia, bostezos, sudoración y otros; siendo el período de aparición promedio de 2-3 días de vida e incluyendo terapéuticas variadas entre las que se incluye Fenobarbital, Morfina, Barbitúricos, tintura de Opio y otras. (12)

En los últimos años, en la sociedad Norteamericana aumentó notablemente el consumo de narcóti-

cos, especialmente en la ciudad de New York en donde se considera que residen la mitad de toxicómanos norteamericanos; con este aumento de toxicómanos paralelamente ha aumentado el número de fetos de madres adictas y se ha dicho que en 1972 en un solo hospital Municipal, uno de cada 27 partos corresponde a un Recién Nacido de Madre adicta a drogas. (40).

Todos los que trabajan en el campo de la Medicina Perinatal deben conocer las manifestaciones del Síndrome de Supresión Neonatal y las consecuencias que tendrá en el crecimiento y desarrollo futuros cuando el producto es hijo de una madre toxicómana.

A pesar de lo importante y diseminado que se encuentra este síndrome, especialmente en algunos países de gran avance en su desarrollo, debemos reconocer que nuestros conocimientos sobre él son muy limitados o casi nulos; se conocen poco los efectos bioquímicos y fisiológicos de las drogas en el neonato y actualmente se trata al recién nacido expuesto in útero a múltiples drogas y en cantidades no reproducibles de forma irregular; frenados además por el hecho de que los antecedentes de la madre a este respecto son vagos, distorsionados o se omiten lo que dificulta aún más tener en cuenta este evento fisiopatológico dentro del diagnóstico diferencial del Neonato enfermo.

Este trabajo en base a estudios realizados pretende situar la enfermedad en un marco teórico tal que nos permita reconocer y tratar a la población expuesta con respeto igual al que concedemos a otros peligros para la salud y bienestar de nuestros niños.

## ANTECEDENTES

Shute y Davis en 1933, señalaron que la susceptibilidad individual juega un papel muy importante en los Efectos de la Morfina.

M. Goodfriend, Irving Shey y M. Klein, en su trabajo "The effects of Maternal narcotic addiction - on the newborn", en 1956 hacen algunas conclusiones:

- a) El Síndrome de Abstinencia neonatal es una entidad clínica conocida y bien descrita
- b) La sintomatología es variada y está dada en relación a la duración de la adicción materna, la cantidad y tipo de droga y el tiempo transcurrido entre la última dosis materna y el nacimiento del producto.
- c) Se recomienda el tratamiento con Morfina y derivados y/o barbitúricos.

Ralph Cobrink, Thornton Hood Jr. y Enmanuel Chusid, efectuaron una revisión de literatura y un reporte de 22 casos de 1950 a 1956 en el Fifth Avenue Hospital y en el Metropolitan Hospital de New York.

Hill y Desmond, en su revisión de literatura en 1963, encontraron 282 neonatos toxicómanos.

Carl Zelson, Estrellita Rubio y Edwar Wasserman durante 10 años de observación (1960-1969) estudiando 384 infantes hijos de 382 madres adictas a la heroína, concluyeron:

- a) El 49.4% de los infantes pesaron menos de -- 2500 gms. de los cuales el 40% tuvo bajo peso en relación a su edad gestacional.
- b) El 67.4% del total de infantes estudiados presentaron un cuadro clínico compatible con el - de Supresión a la droga teniendo más o menos un promedio de 4 días de vida.
- c) El 68.7% manifestaron signos severos que necesitaron terapia intensiva.
- d) Del grupo total de infantes, un 46.3% fueron - expuestos a la Heroína.
- e) Todos tuvieron una adecuada respuesta al tratamiento con Clorpromazina.
- f) No hubo alta incidencia de anomalías congénitas y dentro de las publicadas se encuentran: - Fístula traqueoesofágica, hernia inguinal, cardiopatía congénita inespecífica; sin embargo, - otros estudios señalan además riñones poliquísticos, megaloureter, ano imperforado e hipospádias, fístula rectovaginal, conducto arterioso permeable, fenilcetonúria, cataratas y otras.
- g) Un 3.6% de los infantes estudiados fallecieron en el período Neonatal.
- h) La Morfina y la Quinina fueron demostradas en la orina del Recién Nacido expuesto a ellas, - durante las primeras 24 hrs. de vida.
- i) No hubo incidencia de membranas hialinas --- coadyuvante al Síndrome de Supresión.

Johana Perlmutter en Brooklyng, New York, --

(1969), publicó un estudio de 21 casos de madres adictas y sus Recién Nacidos.

Murdina Desmond e Imogene Burgdorff en Houston, Texas, efectuaron un estudio sobre la utilización de Barbitúricos y la sintomatología neonatal que se presenta al nacimiento (1962-1969).

Leonard Glass, B.K. Rajegowda y Hugh Evans en New York, efectuaron un estudio de Enero de 1968 a Mayo de 1971 en un grupo de 123 infantes, en el que correlacionaron los lactantes prematuros "viciosos" con prematuros "no viciosos", cuyas edades gestacionales eran de 32-37 semanas y advirtieron que ningún hijo de madre toxicómana mostró síndrome de Insuficiencia Respiratoria (Membranas Hialinas).

Stone, Salerno y Green, indicaron en 1969 un 61% de Madres adictas pertenecientes a la raza negra, en comparación con un 16% para las de raza blanca y un 23% para las Puertorriqueñas; señalando además un promedio de edad correspondiente a 26.7 años.

Statzer y Wardell, 1972, indicaron que en Detroit, un 15% de madres toxicómanas pertenecía a la raza blanca, mientras que un 85% eran de raza negra; indicando además que el 62% de toxicómanas estudiadas tenían menos de 23 años de edad.

Friel y Saltonstall, en Massachussets (Junio-1972), indicó que 44% de toxicómanas eran de raza negra y el 56% pertenecían a la raza blanca.

White publicó en 1973, algunos desórdenes médicos en madres drogadictas, entre los cuales mencionó Hepatitis, Infección pulmonar, Infecciones

de la Piel, Gonorreas y Sífilis, correlacionando tales entidades con el hacinamiento y la promiscuidad sexual, así como con el uso de Jeringas contaminadas.

Freeman y Kreltzer, efectuaron pruebas de valoración Fetal en fetos de madres drogadictas cuyos resultados fueron publicados posteriormente (1973) entre ellos:

- a) Con gran frecuencia la embarazada toxicómana no está segura de las fechas de última regla y del tiempo de embarazo
- b) Las mediciones de epífisis femorales distales y epífisis tibiales proximales son medios poco fidedignos para valorar la madurez fetal.
- c) El estudio de ultrasonido resulta ser quizá el método más fidedigno para valorar madurez fetal.

Chappel y Rementeria (1972-1973) señalaron muerte intrauterina por Aspiración de Meconio, secundaria a supresión de un narcótico en el último trimestre del embarazo.

Tausch H. W., Carson S. H. y Wang N. S., en su trabajo publicado en 1973, "Heroin induction of Lung maturation and growth retardation in fetal rabbits", demostró que la Heroína puede efectuar un retardo en el crecimiento intrauterino, más sin embargo, desde el punto de vista histológico los fetos que recibieron heroína inyectada tuvieron pulmones más maduros que un grupo comparativo sin inyección.

Nathenson G., Cohen M., en su trabajo publicado en 1972, denominado: "The effect of maternal heroin addiction on neonatal jaundice" demostró que

las ratonas adultas tratadas con Morfina tienen mayor actividad de Glucoronil-transferasa de bilirrubina, al igual que un aumento en las cantidades de retículo endoplásmico liso, demostrado por microscopía electrónica, cuando se compararon con animales que no recibieron opiáceos.

Annunziato, D., en 1971 y Zelson, Rubio y Wasserman (ya mencionados antes), advirtieron que los hijos de heroínómanas rara vez presentan ictericia, mientras que los recién nacidos hijos de madre que ha recibido tratamiento con metadona tienen un mayor índice de ictericia.

Blinick, Wallach y Jerez en sus trabajos de 1969 y 1973, "Pregnancy in narcotics addicts treated by medical withdrawal" y "methadone maintenance, pregnancy and progeny", comunicaron el fallecimiento de hijos de madres toxicómanas (a heroína) debido a un síndrome de Membranas Hialinas; hecho también mencionado por Kundstadter, Klein, Lurdeen (en 1958); Stone, Salerno y Green en 1971 y por Susman en 1963.

Gluck, 1973, sin embargo, demostró que la proporción de Lecitina - esfingomielina en el feto de narcómanas alcanzó un nivel que indica madurez en punto de gestación temprano.

Kushnick, Robinson y Tsao, mostraron un caso de Síndrome de Turner asociado al uso de Heroína y Cocaína durante el embarazo (1972).

## OBJETIVOS

Considerar la clasificación y farmacodinamia de las diferentes drogas utilizadas más frecuentemente por personas farmacodependientes y que nos pueden condicionar en los Neonatos hijos de toxicómanas un Síndrome de Abstinencia o Supresión a la Droga.

Conocer el SINDROME DE SUPRESION DEL NEONATO como una entidad clínica específica, para que, teniendo el antecedente materno de drogadicción, podamos brindarle al Recién Nacido una terapéutica eficaz y temprana, a la luz de estudios realizados en ese sentido.

Establecer en la medida de lo posible y en base a estudios realizados los efectos de las drogas más usadas por madres toxicómanas, tanto en ellas mismas como en el feto; para que en un momento dado y ante hallazgos clínicos sugerentes de Abstinencia en el recién nacido; esta entidad sea tomada en cuenta como parte del Diagnóstico diferencial del neonato patológico.

Tener en cuenta algunas pruebas de laboratorio que nos sean útiles para establecer o descartar el diagnóstico de síndrome de privación neonatal.

Pensar en el uso de diferentes drogas para el tratamiento de la enfermedad, conocer sus efectos, contraindicaciones y resultados que se han alcanzado al utilizar las mismas.

## MATERIAL Y METODOS

Considerando que básicamente el presente trabajo es un Estudio Bibliográfico, fue precisamente a través de la revisión y el análisis de diversos documentos, dentro de los que incluyeron: a) Artículos publicados desde 1956, en los que se hace referencia a casos publicados desde 1892; hasta los más recientes que en la medida de lo posible fueron encontrados en Guatemala, y b) La consulta a libros de Texto cuyo contenido en un momento dado fue un valioso aporte para el trabajo; como esperamos haber llegado a sintetizar los conocimientos actuales al respecto del Síndrome de Supresión Neonatal.

## FARMACODEPENDENCIA

### DEFINICIONES

La dependencia a las drogas, hábito y adicción constituyen un problema médico y un peligro social - de los más importantes; sin embargo, la terminología respectiva es un tanto confusa y no existe acuerdo general sobre su significado. A este respecto un comité de expertos de la OMS agrupó todos estos bajo la denominación común de FARMACODEPENDENCIA - cuyo significado para usos prácticos indica la necesidad del empleo continuado de una droga para experimentar sus efectos psíquicos, y cuya supresión provoca trastornos tanto físicos como psíquicos. Sin embargo, es necesario hacer una distinción entre las formas graves y leves de hábito para lo cual se han utilizado los términos de adicción o toxicomanía y habituación con el significado siguiente:

- a) la ADICCIÓN O TOXICOMANIA es un estado de intoxicación periódica o crónica producido por el consumo repetido de una droga, y cuyas características son:
- Una invencible necesidad, o sea una compulsión a seguir tomando la droga y obtenerla por todos los medios;
  - Tendencia a aumentar la dosis, es decir, una tolerancia a la droga, con el fin de obtener los mismos efectos;
  - Dependencia psíquica, o sea el acostumbramiento al empleo de la droga, cuya supresión provoca trastornos emocionales de deseo por la misma;

- Dependencia física por lo general —no — siempre—, o sea la necesidad del uso de la droga para impedir la aparición de síntomas somáticos de hiperexcitabilidad más o menos serios que constituyen el SINDROME DE ABSTINENCIA;

- Un efecto nocivo para el individuo, que puede ser indirecto (derivado de la preocupación por obtener la droga y que puede conducir al abandono personal y la desnutrición) y/o directo (consecuencia de las reacciones adversas del fármaco, que incluyen trastornos mentales, ataxia, anorexia y otros);

- Un efecto nocivo para la sociedad, que proviene de la preocupación ya citada, capaz de llevar a perjuicios económicos, delitos contra la propiedad y un comportamiento antisocial. L

Las drogas que poseen los rasgos anteriormente citados se denominan DROGAS DE ADICCIÓN o ES TUPEFACIENTES (narcóticos en Estados Unidos), incluyéndose entre ellas según la OMS, la Morfina, Barbitúricos, Cocaína y Anfetaminas.

b) La HABITUACION es un estado creado por la administración repetida de una droga, con las siguientes características:

- Un deseo, no una compulsión, de seguir tomando la droga por el bienestar que produce;

- Una tendencia escasa o nula a aumentar la dosis, en una palabra, producción de —

poca tolerancia.

- Existencia de una dependencia psíquica;

- Ausencia de dependencia física y por lo tanto del SINDROME DE ABSTINENCIA;

- Algunos efectos nocivos para el individuo — como consecuencia de las reacciones adversas del fármaco.

- Ausencia de efectos nocivos para la sociedad.

Como ejemplos de habituación pueden citarse los casos de cafeína, bebidas caféicas—y la nicotina—tabaco—.

A los términos anteriormente citados, debe añadirse el abuso, que es el uso excesivo de una droga sin necesidad médica; el mismo puede constituir farmacodependencia o no, siendo ejemplo de este último caso la aspirina, que muchas personas consumen sin necesidad "para aliviarse".

Causas y mecanismo de la dependencia:

Existe una amplia discusión respecto del motivo por el que se establece una dependencia a cierta droga en particular, pero no hay duda de que la producción de euforia, es decir, la sensación de bienestar y placer que provoca la misma, desempeña un papel fundamental, pues los individuos se administran la droga para producir dicha sensación, de la cual no pueden prescindir.

Se han asociado algunos factores etiológicos — de la dependencia, considerando el tipo de persona —

afecta, señalándose entre ellos: a) Personas normales accidentalmente adictas, debido a que en el curso de una enfermedad han recibido durante mucho tiempo drogas como la morfina, para calmar los dolores; constituyen la minoría de casos y en ese sentido debe señalarse que en los casos de enfermedades crónicas incurables y dolorosas (el cáncer por ejemplo), el médico debe usar dichos medicamentos una vez agotados otros recursos; b) Sujetos Neuróticos, que experimentan ansiedad, obsesiones, angustia y que toman las drogas para aliviar esos síntomas y obtener así un placer negativo; c) Sujetos Psicopáticos - con tendencias de inadaptación al medio ambiente, - que se vuelven adictos por contacto con otros toxicómanos; estas personas toman las drogas por la sensación de euforia o sea para obtener placer positivo; - constituyen el grupo más importante y son definitivamente un problema social, y d) Personas afectas de Psicosis, es decir, enfermos mentales o alienados, el caso más raro.

Todos los rasgos antes indicados explican la dependencia psíquica y hasta cierto punto la compulsión; la tolerancia hacia una droga puede depender de cuatro factores como se pasa a considerar:

1. **ABSORCION DEFICIENTE** de la droga en el tracto digestivo; se trata en realidad de una pseudotolerancia, pues el fármaco no penetra en el organismo y no alcanza las células donde debe actuar.
2. **EXCRECION RAPIDA** de la droga, generalmente por el riñón; se trata también de una pseudotolerancia, pues dicha eliminación rápida impide alcanzar una concentración efectiva del fármaco a nivel de los tejidos.

3. **RAPIDA INACTIVACION** metabólica de la droga - en el organismo; se trata aquí de una tolerancia verdadera, pues son las células de los tejidos las que metabolizan el fármaco.
4. **TOLERENCIA CELULAR:** es una tolerancia verdadera que consiste en una adaptación de las células del organismo a la droga; no conociéndose el mecanismo de este tipo de tolerancia, sin embargo, se ha postulado que la droga, por administración continuada, es capaz de inducir la formación de receptores silenciosos o mudos en las células, es decir, capaces de fijar la droga y no reaccionar, por lo que la mayor parte de lo administrado alcanza dichos receptores sin producir efectos.

En cuanto a la **DEPENDENCIA FISICA** y la producción del **SINDROME DE ABSTINENCIA**, no se conoce su mecanismo difundiéndose muchas teorías, pero que no tienen mayor fundamento por lo que no vale la pena describirlas.

Tipos de dependencia y rasgos principales:

La Organización Mundial de la Salud, considera cinco tipos de Farmacodependencia, a saber:

1. **TIPO MORFINICO:** Corresponde a la Morfina y sus alcaloides hipnoanalgésicos tanto naturales como sintéticos; los cuales producen intensa tolerancia y para los que no existen trastornos graves mientras se consumen, pero que dan lugar a un intenso Síndrome de Abstinencia cuando se suprime su administración, con la aparición de vómitos, diarrea, temblores, aumento de la presión arterial y pérdida de peso

entre otros síntomas.

2. TIPO BARBITURICO: Existe menor tolerancia - que en el caso anterior, pero aparecen síntomas de intoxicación durante su administración (depresión mental, ataxia) y sobre todo un intenso Síndrome de Abstinencia por Supresión, hasta llegar a la producción de Convulsiones.
3. TIPO COCAINICO: No existe tolerancia, pero el abuso de Cocaína da lugar a trastornos tóxicos crónicos hasta llegar a psicosis verdaderas; sin embargo, no produce dependencia física ni Síndrome de Abstinencia.
4. TIPO ANFETAMINICO: En este tipo de dependencia existe tolerancia, trastornos tóxicos, especialmente mentales; pero sin la dependencia física ni Síndrome de Abstinencia. Puede incluirse en este tipo de Lisérgica (LSD) y otras drogas alucinógenas, cuya dependencia ofrece características semejantes a la anfetamina, pero los efectos nocivos durante su administración se asemejan más al tipo Cannábico.
5. TIPO CANNABICO: Corresponde a la dependencia al Cañamo Indiano, Cannabis Sativa, Hashish o Marihuana (sumidades floridas de la planta); los fumadores de la misma desarrollan una intensa necesidad de seguir usando la droga por sus efectos autorizantes y el sentimiento de seguridad que experimentan, con escasa o nula tolerancia pero con producción de trastornos psíquicos (que pueden ser graves) durante su administración, no existiendo dependencia física ni Síndrome de Abstinencia.

Existen además otro tipo de Farmacodependen-

cias no consideradas como tal por la OMS y entre las que se mencionan:

1. TIPO NICOTINICO y CAFEINICO: las cuales constituyen más bien una Habitación, no existiendo compulsión, ni signos de dependencia física, sino más bien únicamente cierta dependencia psíquica y tolerancia.
2. TIPO ALCOHOLICO: Que se trata de una verdadera adicción con sus fenómenos compulsivos, tolerancia, dependencia psíquica y dependencia física; así como con la producción de un Síndrome de Supresión al dejar de usarse y frecuentemente la aparición de intoxicación crónica (Psicosis, Polineuritis, Cirrosis Hepática, etc.).

Ver cuadro adjunto en donde se encuentran los principales tipos de farmacodependencia y los trastornos a que dan lugar.

Tomando en consideración que para efectos del presente trabajo interesa conocer especialmente las drogas que causan Síndrome de Abstinencia, pasamos a continuación a describir especialmente la Morfina y sus alcaloides hipnoanalgésicos tanto naturales como sintéticos, así como los Barbitúricos, en sus características farmacológicas propiamente dichas. Cabe mencionar que debería incluirse el Alcohol en esta descripción sin embargo, considero que tal droga definitivamente merece un tipo de atención muy especial habiendo sido ya, además, ampliamente descrito en otros trabajos de este tipo.

RASGOS PRINCIPALES DE LA FARMACODEPENDENCIA O HABITO DE LAS DROGAS

DEPEN- DENCIA	TIPO DE DEPEN- DENCIA	DROGAS IMPLICA- DAS	COM- PUL- SION	TOLE- RAN- CIA	DEPEN- DENCIA PSIQUI- CA	DEPEN- DENCIA FISI- CA	SIND. DE ABST.	EFFECTOS NOCIVOS PARA EL INDIVI- DUO	EFFECTOS NOCIVOS PARA LA SOCIE-- DAD	CLASE DE DEPEN- DENCIA
CONSI- DERADAS POR LA O.M.S.	MORFI- NICO	Morfina Opio e Hipnoa- nalgésic- os sin- téticos	++	++	++	++	++	Indi- rectos	+	ADICCION  O
	BARBITU- RICO	Barbitú- ricos y otros	+	+	+	++	++	Indi- rectos y Direc.	+	
	COCAI- NICO	Cocaina	++	0	++	0	0	Indirec- tos y Direct.	++	TOXICOMA- NIA
	ANFETA- MINICO	Anfeta- mina y deriv.	+	+	+	0	0	Direc- tos	+	
	CANNA- BICO	Canamo Indiano Cannabis Sativa o Mari- huana	+	+	+	0	0	Direc- tos	+	
NO CONSI- DERADAS POR LA O.M.S.	ALCOHO- LICO	Alcohol	++	+	++	+	+	Indir. y Direc- tos	++	HABITUA- CION
	NICOTI- NICO	Tabaco	0	+	+	0	0	Direct.	0	
	CAFEINI- CO	Café y bebidas cafei- cas	0	+	+	0	0	Direct.	0	

Tomado de: Farmacología Clínica y Experimental de Manuel Litter. Quinta Edición, Diciembre de 1975.

## LOS HIPNOANALGESICOS

### GENERALIDADES

Las drogas pueden aliviar el dolor en distintas formas, así, las drogas espasmolíticas, al provocar la relajación del músculo liso pueden suprimir ciertos dolores debidos a espasmos del mismo; el dolor debido a un proceso inflamatorio bacteriano cede al curarse la infección por medio de drogas quimioterápicas. Pero existen sustancias que tienen la propiedad de suprimir el dolor al actuar directamente sobre el Sistema Nervioso Central (SNC), deprimiendo los centros correspondientes (depresores selectivos) sin producir embotamiento de la conciencia y se denominan Drogas ANALGESICAS; existen sin embargo, dos tipos de drogas, a saber:

1. Aquellas que producen analgésia y además tienen la propiedad de provocar sueño, se denominan HIPNOANALGESICOS o también ANALGESICOS NARCOTICOS por autores anglosajones; y todas estas drogas producen farmacodependencia en mayor o menor grado por lo que también son llamados analgésicos adictivos.
2. Y drogas que producen alivio del dolor y además provocan descenso de la temperatura en los sujetos febriles, a las que se denominan ANTIPIRETICOS ANALGESICOS y nunca originan dependencia por lo que se les llama también ANALGESICOS NO NARCOTICOS o NO ADICTIVOS, los cuales poseen además acciones antiinflamatorias por lo que también son llamados: AGENTES ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES.

## CLASIFICACION DE LOS HIPNOANALGESICOS

No cabe duda que los principales y los más utilizados de los hipnoanalgésicos son el OPIO y sus ALCALOIDES NATURALES; siendo de estos últimos, por modificación y reemplazo de algunos químicos que se han derivado los llamados ALCALOIDES SEMISINTETICOS. Existiendo sin embargo, otras drogas de acción Hipnoanalgésica que se han podido sintetizar y que no son derivados de los alcaloides del opio pero que su acción es similar y que son llamados HIPNOANALGESICOS SINTETICOS o ANALGESICOS ADICTIVOS SINTETICOS.

Por otra parte, existe una serie de drogas ANTAGONISTAS de los HIPNOANALGESICOS, químicamente derivados de los mismos.

En nuestra descripción se comprenderá pues: - a) ALCALOIDES DEL OPIO (incluyendo los semisintéticos derivados de los mismos) y b) los HIPNOANALGESICOS SINTETICOS.

### ALCALOIDES DEL OPIO

#### Origen y Química:

El opio es el jugo lechoso o látex desecado, obtenido por incisiones de las cápsulas (frutos) inmaduros del PAPAVER SOMNIFERUM, ADORMIDERA o AMAPOLA MEDICINAL, de la familia de las Papaveraceas.

Los constituyentes activos del opio son alcaloides y suman, alrededor de un 25% de peso; el restante 75% está constituido por ácidos orgánicos, resinas, gomas, azúcares, sales, proteínas, todos

ellos inactivos. Existen unos 25 alcaloides en el opio, pero 6 son los principales y se clasifican desde el punto de vista químico y farmacológico en dos grupos:

#### 1. GRUPO DE LOS ALCALOIDES FENANTRENICOS (Estimulantes del músculo liso)

- a) MORFINA, promedio 10% del opio.
- b) CODEINA, promedio 0.5%
- c) TEBAINA, promedio 0.2%

Son los alcaloides hipnoanalgésicos y adictivos.

#### 2. GRUPO DE LOS ALCALOIDES BENCILISOQUINOLINICOS (Depresores del músculo liso)

- a) PAPAVERINA, promedio 1% del Opio
- b) NARCOTINA o NOSCAPINA, promedio 6%
- c) NARCEINA, promedio 0.3%

No son Hipnoanalgésicos ni adictivos;

De todos ellos, sólo se emplean en medicina la MORFINA, CODEINA, PAPAVERINA y NOSCAPINA. La Morfina es el alcaloide principal del opio y en realidad las acciones farmacológicas de éste dependen predominantemente de aquella, de manera que todas las farmacopeas estandarizan el opio por su concentración de Morfina.

La Morfina deriva del Fenantreno, pero el nitrógeno terciario, elemento fundamental de los alcaloides, está contenido no en aquel sistema anular, sino formando un anillo piperidínico heterocíclico, por lo que se considera también a la Morfina como un derivado de la Piperidina, mejor dicho, de la fenilpiperidina.

dina. Contiene además un puente de oxígeno (función éter óxido), un doble enlace entre los carbonos 7 y 8, y posee dos grupos hidroxilos, uno fenólico (en el carbono 3) y otro alcoholico (en el carbono 6). Los demás alcaloides fenantrénicos naturales derivan químicamente de la morfina, por radicales sustituidos en uno o ambos hidroxilos; así la CODEINA es la metilmorfina, habiéndose reemplazado el hidrógeno del hidroxilo fenólico en el carbono 3 por el grupo metilo (se extrae del opio o se prepara a partir de la Morfina) en la TEBAINA o Dimetilmorfina, los hidrógenos de ambos hidroxilos han sido substituidos por grupos metilos. Todos estos alcaloides son bases debido al nitrógeno terciario y se emplean generalmente en forma de sales solubles, como el Clorhidrato y Sulfato de Morfina y el Fosfato de Codeina.

Los alcaloides fenantrénicos semisintéticos derivan de la Morfina y de la Codeína por pequeñas modificaciones en sus moléculas; la ETILMORFINA (Dionina) resulta de la sustitución del hidroxilo Fenólico por el grupo etoxilo y se emplea como clorhidrato, la DIACETILMORFINA (Heroína) proviene de la acetilación de ambos grupos hidroxilos y se usa como clorhidrato y la OXICODONA o DIHIDROXICODEINA proviene de la codeína por hidrogenación del doble enlace entre los carbonos 7 y 8, sustitución del hidroxilo alcoholico por oxígeno cetónico y el agregado de un grupo hidroxilo en el carbono 14 usándose como clorhidrato.

Respecto de los alcaloides Bencilisoquinolínicos, el clásico de este grupo es la Papaverina; sin embargo, tanto éste como los otros componentes del mismo, actualmente son ya muy poco usados en medicina por su inefectividad clínica, y para efectos de nuestro trabajo no es necesaria su descripción.

## ACCION FARMACOLOGICA DE LOS ALCALOIDES FENANTRENICOS

La acción farmacológica de los alcaloides del opio ha sido estudiada en forma muy completa por Soto, farmacólogo argentino cuyo trabajo es hoy clásico, centrando su estudio sobre la Morfina el principal componente del grupo.

### SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La acción de la Morfina sobre el SNC es mucho más complicada que la de los depresores centrales generales, tales como los hipnóticos y sedantes nerviosos, pues al lado de acciones depresoras existen otras estimulantes; dicha acción depende en parte del grado de desarrollo del SNC, de manera que son necesarias dosis mucho mayores por kilo de peso en los animales inferiores (rana, sapo), que en los superiores (perro, gato) y sobre todo en el hombre para producir el mismo efecto.

En el hombre, las acciones fundamentales de la Morfina son la analgesia y el sueño (hipnoanalgesia). La dosis de 10 mg. por vía subcutánea alivia el dolor y también todas las sensaciones desagradables, como la ansiedad, miedo, aprensión, fatiga, hambre; lo que produce una sensación de bienestar, euforia, pero se deprimen la atención y la facultad de concentración con la inactividad mental (no en todas las veces), sedación, somnolencia y apatía y, si el ambiente es propicio, el sujeto se duerme. No siempre suceden así las cosas y a veces no se produce euforia sino disforia, con ansiedad y miedo, y especialmente en las mujeres puede provocarse un estado de excitación, aun con delirio. Son frecuentes las náuseas y vómitos (estimulación a nivel del bulbo), así como el prurito.

A dosis mayores, 20 mgs. el período de euforia pasa rápidamente a un estado de sueño profundo, con

respiración deprimida, miosis, siendo el despertar - acompañado de depresión, pero sin atáxia. Si las dosis son elevadas se produce coma, que puede llevar a la muerte por parálisis respiratoria. Analizaremos - ahora, la acción de la morfina sobre los distintos ni-veles del SNC.

### Cerebro:

La analgesia constituye, como ya se dijo, uno de los efectos sobresalientes y es la base de la aplicación clínica más importante de la Morfina; se trata de una acción selectiva, pues se obtiene con pequeñas dosis y sin depresión de las otras formas de sensibilidad (táctil, térmica, profunda, auditiva, visual), y ello antes de provocar el sueño y muchas veces sin producirlo. Todo tipo de dolor, es influido, sea somático y visceral, sea leve o de la mayor intensidad, como por ejemplo el del Cólico Biliar o Renal, el traumático, el producido por un infarto del Miocardio o - el provocado por el cáncer. A este respecto, debe señalarse que las drogas Antipiréticas Analgésicas (Aspirina por ejemplo) actúan preferentemente sobre el - dolor somático (muscular, articular), y son mucho - menos potentes que la morfina.

La droga actúa sobre el dolor por sus dos componentes; a) elevando el umbral de la percepción dolorosa, o sea la magnitud del estímulo necesaria para provocar el dolor; b) alterando la reacción psíquica, de manera que la ansiedad, la aprensión y el miedo desaparecen, en forma tal que el paciente puede percibir aún el dolor, pero no le teme, haciéndose tolerable. Además, si se produce sueño, el mismo eleva aún más el umbral doloroso.

En lo que se refiere al modo de la acción analgésica, o mejor dicho, a la localización de esta ac-

ción, no existen estudios experimentales fehacientes que la hayan dilucidado, pero es probable que dicha acción se realiza deprimiendo el complejo TALAMO—OPTICO—LOBULO PREFRONTAL que, como se sabe - constituye el centro de la percepción dolorosa y de - la reacción psicológica emocional acompañante; es - probable también un bloqueo de la formación Reticu-lar cuyo papel en el componente emocional del Dolor es bien conocido.

La hipnosis es la segunda acción importante de la morfina; la droga produce sueño en los animales y en el hombre, y es especialmente útil en los casos - de insomnio por dolor. El modo de la acción hipnóti-ca es diferente del de la analgésica; efectivamente - ambas acciones no coinciden en su efecto máximo - con la morfina; por otra parte las dos acciones se encuentran disociadas en diferentes drogas; pues los - barbitúricos son hipnóticos y no analgésicos, mien-tras que los salicilatos son analgésicos y no hipnóti-cos. Es probable que la acción hipnótica de la morfina se deba a la depresión de la formación Reticular y de la Corteza Cerebral, tal como ocurre con los barbitúricos, pues ambas drogas producen trazados elec-troencefalográficos análogos, especialmente ondas - lentas y amplias (sincronización).

### Mesencéfalo:

La morfina estimula el centro pupiloconstrictor mecencefálico, por lo que ya con pequeñas dosis se produce Miosis y en caso de intoxicación ésta es extrema constituyendo un signo diagnóstico. Dosis muy altas producen midriasis parálitica por anoxia (parálisis respiratoria).

### Bulbo:

En este caso existe también estimulación de algunos centros y Depresión de otros, así estimula el centro del vago lo que produce bradicardia, la que es suprimida por la atropina o por sección de los vagos; provoca náuseas (30%) y vómitos (10%) lo que se debe a estimulación de la zona emética quimiorreceptora "gatillo" que a su vez descarga un estímulo sobre la zona o centro del vómito, la acción es antagonizada por las fenotiazinas y a dosis elevada se ha observado que produce un efecto antiémético.

En comparación con los otros alcaloides fenantrénicos, la Codeína es mucho menos analgésica e hipnótica en relación a la morfina, la depresión del centro respiratorio y de la tos es también menor (un cuarto respecto a la morfina), pero, sin embargo, el componente estimulante espinal es mucho mayor lo que es capaz de provocar convulsiones sobre todo en niños pequeños. Siendo también la codeína poco productora de Dependencia; con respecto de la heroína diremos que está es más analgésica (unas 3 veces con respecto a la dosis), tiene igual potencial de depresión del Centro Respiratorio y de la Tos, es más tóxica, provoca menos vómitos y produce adicción con más facilidad que la morfina, debido a la euforia que provoca; la Etilmorfina y la Oxiconona tienen efectos similares a la codeína y la tebaina.

### SISTEMA CARDIOVASCULAR

A dosis terapéuticas, aún en administración IV, no se produce depresión cardíaca sino únicamente ligera bradicardia, dosis altas sin embargo, pueden provocar inversión de la onda T del electrocardiograma, lo que se debe a fenómenos de anoxia del

miocardio secundarios o depresión respiratoria que produce la morfina; ya que a nivel de vasos sanguíneos se produce vasodilatación especialmente cutánea, aunque también se ha observado a nivel cerebral y coronario.

### SISTEMA RESPIRATORIO

La droga tiene una acción depresora selectiva sobre el centro respiratorio, la que con dosis altas puede conducir a parálisis del mismo constituyendo esta, la causa de muerte en intoxicación por morfina. La droga así mismo es capaz de aliviar la disnea de cualquier origen, especialmente porque disminuye la excitabilidad del centro respiratorio, pero así mismo por suprimir la sensación disneica, como lo hace con todas las sensaciones desagradables; disminuye el retorno venoso pulmonar (disminuye la sobrecarga del ventrículo izquierdo insuficiente en la insuficiencia ventricular izquierda, por lo que se usa en casos de disnea paroxística nocturna) y el reflejo de la tos.

A nivel bronquial los alcaloides fenantrénicos producen contracción de la musculatura lisa y constricción bronquial; debido a acción directa sobre el músculo liso y a liberación de histamina.

### TRACTO GASTROINTESTINAL

La secreción gástrica es inhibida por la morfina, sea en ayunas o poco después de la ingestión de alimentos, se produce aumento de tono del esfínter pilórico y provoca retardo en la evacuación gástrica; las secreciones pancreáticas, biliar o intestinal son igualmente disminuidas, con aumento del tono del intestino grueso y delgado (acción espasmogénica) y de las contracciones no propulsivas (de segmentación-

y pendulares), lo que obviamente interfiere con el desplazamiento del contenido intestinal (efecto constipante) produciéndose una mayor absorción de agua por el intestino delgado y el colon, con la desecación del material fecálico.

Se produce espasmo del esfínter de Oddi con aumento de la presión intracoledociana, pues se impide así el vaciamiento biliar, acción que también es provocada por la codeína y el papaverato, pudiendo producirse molestias epigástricas o en el hipocondrio derecho, hasta llegar al típico cólico biliar; por lo que se deduce que la acción de la morfina y los otros alcaloides fenantrénicos en el cólico biliar es más bien de origen central, sólo por analgesia.

#### TRACTO URINARIO

La morfina produce disminución de la diuresis; esta acción se debe esencialmente a la liberación de hormona antidiurética de la neurohipófisis por estimulación del núcleo supraóptico del hipotálamo; aumenta las contracciones y el tono del ureter, así como espasmo del esfínter vesical con retención urinaria y es necesario el cateterismo en los casos de intoxicación por la misma y aún después de dosis terapéuticas en algunas ocasiones, conviene por tanto administrarla en casos de cólico biliar asociada a atropina para contrarrestar la acción espasmogénica de la misma.

#### SISTEMA ENDOCRINO

La morfina disminuye la secreción de gonadotropina y de la corticotropina por lo general, con descenso del nivel urinario de los 17 cetosteroides y

y 17 hidroxicorticosteroides, metabolitos gonadales y adrenales respectivamente. Es así como puede producirse amenorrea en la mujer e impotencia en el hombre, que se observa sobre todo en las personas adictas, aunque no es muy frecuente.

A nivel uterino no se produce afectación sobre la contractibilidad del mismo y no posee un efecto inhibitor en las contracciones normales o exageradas patológicamente o por acción de la ocitocina, sin embargo, EL TRABAJO DE PARTO PUEDE PROLONGARSE POR LA DEPRESION NERVIOSA, con la consiguiente falta de cooperación de la madre; es también peligrosa la DEPRESION RESPIRATORIA que puede evidenciarse en el RECIEN NACIDO, PUES LA MORFINA ATRAVIESA FACILMENTE LA BARRERA PLACENTARIA.

#### OTROS CAMBIOS FISIOLÓGICOS

- Disminución del Metabolismo por disminución de la actividad muscular (depresión central)
- Descenso de la temperatura por disminución de la termogénesis (metabolismo) y aumento de la termólisis (vasodilatación cutánea)
- Hiperglucemia en ocasiones

#### ABSORCIÓN, DESTINO Y EXCRECIÓN

Los alcaloides fenantrénicos se absorben en el tracto digestivo, por lo que en estas circunstancias la potencia de los citados alcaloides es inferior por esta vía que por las vías parenterales, ya que por dichas vías (subcutánea, intramuscular) la absorción es rápida y completa; para el caso de la morfina inyectada vía subcutánea, la acción comienza a los 10

a 15 minutos, llega al máximo a la hora u hora y media y termina a las 3-4 horas.

Los alcaloides fenantrénicos una vez absorbidos pasan a la sangre, riñón, pulmón, intestino y músculos, pero especialmente al hígado en donde se produce su biotransformación, la mayor parte se excretan por el riñón en forma libre una pequeña porción (8%) y en forma conjugada la mayor parte, efectuándose especialmente en las primeras 6 horas y casi la totalidad de la droga en 24 horas; pequeñas cantidades de morfina pasan al sudor, jugo gástrico y un 10% se encuentra en las heces, excretada sobre todo con la bilis y una pequeña parte por el colon. - La morfina ATRAVIESA LA PLACENTA Y PUEDE INTOXICAR AL FETO; en cambio, MUY POCO SE ELIMINA POR LA LECHE MATERNA, de manera que el lactante es poco afectado.

Dentro de los alcaloides fenantrénicos semisintéticos, la diacetilmorfina o heroína se desacetila rápidamente con formación de la monoacetilmorfina que penetra rápidamente al cerebro y se considera como el metabolito activo de la heroína; la excreción renal se realiza especialmente como morfina y sus metabolitos, el resto de estos alcaloides no se han estudiado en forma exhaustiva.

Respecto de los alcaloides bencilisoquinolínicos, estos se distribuyen por todo el organismo y se detoxican rápidamente y totalmente, excretándose en la orina en forma inactiva.

#### SINDROME DE ABSTINENCIA

El Síndrome de Abstinencia aparece generalmente a las 12 a 15 horas de la última dosis de la droga, alcanza el máximo a las 48-72 horas y desaparece -

espontáneamente a los 7-10 días; puede provocarse fácilmente y en pocos minutos por la inyección subcutánea de 2-5 mg. de nalorfina.

Se ha ideado un sistema de puntaje cuantitativo para determinar la intensidad del síndrome de abstinencia para cada individuo.

Se da a continuación la lista de síntomas y el puntaje entre paréntesis: bostezos (1 punto), lagrimeo (1), rinorrea (1), sudoración (1), midriasis (3), temblor (3), "carne de Gallina" (3), anorexia (3), inquietud (5), vómito (5 puntos para cada acto), fiebre (1 punto para 0.1 grado de ascenso de la temperatura rectal), hiperpnea (1 por cada respiración en aumento por minuto), hipertensión arterial (1 por cada 2mm de mercurio en aumento de la presión sistólica), pérdida de peso (1 para cada medio kilo). La intensidad del Síndrome se mide por la suma de puntos en cada caso; la falta de ingestión alimenticia, los vómitos y la diarrea pueden llevar a la deshidratación con acidosis y aún la producción de un colapso mortal, rara vez. En cualquier momento, la administración de morfina o de cualquier otro hipnoanalgésico (oxicodona, meperidina) mejora rápidamente el Síndrome de Abstinencia.

#### HIPNOANALGESICOS SINTETICOS

Los hipnoanalgésicos sintéticos pertenecen o se clasifican en tres grupos, a saber:

1. Grupo de la MEPERIDINA o PETIDINA  
La droga principal es la meperidina o petidina, que se emplea como clorhidrato (Demerol) y se deriva al igual que la morfina, de la fenilpiperidina; otra droga importante en este grupo es -

el Fentanilo, que se usa como citrato (Sublimate), y que constituye la droga analgésica de mayor potencia analgésica.

2. Grupo de la METADONA  
Está constituido por dos drogas principales: a) la metadona y el b) propoxifeno o dextropropoxifeno (Darvon).
3. Grupo o tipo del MORFINANO o del BENZOMORFANO

#### ACCION FARMACOLOGICA

Este tipo de drogas poseen acciones semejantes a los alcaloides fenantrénicos del opio; siendo el principal de dichos compuestos la Meperidina; a nivel del SNC la analgesia constituye la acción fundamental y este efecto es de potencia intermedia entre el de la morfina y la codeína; actuando no sólo alternando el umbral doloroso sino también la reacción psíquica al dolor, de manera que el paciente queda indiferente al mismo y con cierto grado de euforia.

El Fentanilo es la droga analgésica más potente (100 veces la actividad de la morfina con respecto a la dosis), pero dada su rapidez de acción y la fugacidad de sus efectos sólo se emplea en anestesia; el propoxifeno es la droga de acción analgésica menor de este grupo, mientras que la pentazocina tiene acción semejante a la de la morfina.

Todas estas drogas son menos hipnóticas que la morfina, pero lo son y por lo tanto útiles para el insomnio por dolor; ninguna de las drogas ya mencionadas poseen acción anticonvulsivante y todas mantienen por parálisis del centro respiratorio

Por vía Subcutánea, tanto la meperidina como el fentanilo provocan ligera bradicardia; más marcada si la administración de la droga es Intravenosa acompañándose en algunos casos de hipotensión arterial. En el músculo liso, estas drogas poseen básicamente acción espasmolítica, pero en ciertos órganos (esfínter de Odi) su acción es más bien espasmogénica.

#### ABSORCION, DESTINO y EXCRESION

Los hipnoanalgésicos sintéticos se absorben por todas las vías, incluyendo el tracto gastrointestinal (vía bucal y rectal) y las parenterales (subcutánea e intramuscular las más usadas), pero su actividad general es inferior si se utiliza por vía bucal, especialmente la meperidina.

Las drogas de este tipo se metabolizan rápidamente en el organismo (en unas 3 horas); en un 95% especialmente a nivel del hígado y la duración de su acción es de aproximadamente 2-3 horas; por la orina se excretan pequeñas cantidades.

Los hipnoanalgésicos sintéticos que producen dependencia lo hacen en grado importante y todas pueden dar lugar a compulsión, tolerancia, dependencia psíquica y física con efectos nocivos para el individuo y la sociedad; dando origen a un Síndrome de abstinencia semejante al de la morfina, pero de menor intensidad; así la meperidina produce sintomatología dentro de las primeras 3 horas de la última dosis, llega al máximo a las 8-12 horas y termina a los 3-4 días; en cuanto al Propoxifeno el Síndrome de abstinencia es mínimo y prácticamente nulo para la pentazocina.

## LOS BARBITURICOS

### Origen y Química:

Son todas sustancias de origen sintético y corresponden químicamente a la clase de los cíclicos o diureídos; reciben el nombre de barbitúricos porque derivan del ácido barbitúrico o malonilurea, que resulta de la condensación de la urea y el ácido malónico para dar lugar al anillo de tetrahidropirimidina. El ácido barbitúrico es inactivo y adquiere sus propiedades hipnóticas si se reemplazan los dos átomos de hidrógeno en la posición 5 por grupos alquilo o ari- los, de esta forma se han sintetizado más de 2,500 compuestos de este tipo. El ácido barbitúrico posee propiedades ácidas debido a que su estructura común, forma lactámica o cetónica, se encuentra en equilibrio con la forma lactímica o enólica, resultado de la migración del hidrógeno unido al nitrógeno de la posición 3 al oxígeno de la posición 2; en esta forma, dicho hidrógeno se ioniza pero los ácidos resultantes son débiles y forman sales por reemplazo del citado hidrógeno por un metal, generalmente sodio. Por otra parte, en algunos barbitúricos el oxígeno de la posición 2 es reemplazado por azufre, lo que da origen a los tiobarbitúricos, así como a sus correspondientes sales sódicas.

### Clasificación:

La clasificación de estas drogas está hecha en base a la duración de su acción, así:

1. BARBITURICOS DE ACCION PROLONGADA, más de 6 horas de duración; los principales son el Barbitál; el Fenobarbitál con un grupo etilo y otro fenilo (fenobarbitál Sódico).

2. BARBITURICOS DE ACCION INTERMEDIA, de 3 a 6 horas de duración: Amobarbitál y Amobarbitál-sódico los más importantes.
3. BARBITURICOS DE ACCION CORTA, de menos de 3 horas de duración: Pentobarbitál Sódico, seco barbitál Sódico (los más utilizados)
4. BARBITURICOS DE ACCION ULTRACORTA, empleados por vía intravenosa para producir anestesia general, siendo tiobarbitúricos y el principal del grupo es el tiopental Sódico (Pentothal Sódico).

## ACCION FARMACOLOGICA

### Sistema Nervioso Central:

La acción fundamental de los barbitúricos es la depresión no selectiva del SNC (parálisis descendente) que, según la dosis, puede ir desde la sedación hasta la anestesia general o el coma y aun la muerte por parálisis del centro respiratorio.

La atención de la hiperexcitabilidad nerviosa (sedación), que se consigue con pequeñas dosis de barbitúricos en los casos de ansiedad, tensión, excitación psíquica o psicomotora en individuos normales o neuróticos, calma rápidamente al paciente; a diferencia de lo que ocurre con las drogas tranquilizantes, dicha sedación implica cierto grado de embotamiento intelectual con discreta disminución de la atención, memoria y juicio.

A dosis medianas, los barbitúricos provocan sueño semejante al natural, tranquilo y generalmente sin ensueños, pudiendo el paciente ser despertado por diversos estímulos; la respiración y el pulso están ligeramente retardados y las pupilas algo contraídas; la duración de la acción de la droga está en relación con el tipo de barbitúrico utilizado.

La acción de los barbitúricos es reforzada, por la acción de otras drogas, dando origen a Sinergismo de suma; se trata generalmente de depresores centra-

les como el alcohol (muy importante por su frecuencia), drogas tranquilizantes como las fenotiazinas, reserpina, meprobamato y los alcaloides del opio; también se ejerce dicho sinergismo entre los barbitúricos de distinto tipo.

Es reconocida así mismo la acción de este tipo de drogas en los trastornos convulsivos y en la anestesia general.

Básicamente su acción se debe a la depresión del Sistema Activador ascendente reticular, no tratándose por tanto de una acción selectiva, sino que la formación reticular es particularmente susceptible debido al gran número de sinapsis (sistema multisináptico) y así es influida por la mayoría de las drogas depresoras del SNC; desde luego, los barbitúricos también deprimen la corteza cerebral pues a pequeñas dosis ya afectan los procesos mentales.

#### SISTEMA CARCIOVASCULAR

En el hombre a dosis hipnóticas y sedantes no modifican la actividad cardíaca, salvo provocando discreta disminución de la frecuencia y de la presión arterial, sin embargo a dosis mayores se produce taquicardia por depresión vagal periférica, presentándose además alteraciones electrocardiográficas (depresión del segmento ST e inversión de la onda T) que se deben a fenómenos de anoxia miocárdica por la depresión respiratoria que produce.

Ya se ha mencionado la acción sobre el sistema respiratorio de estas drogas por lo que ya no insistiremos en ello; más sin embargo en el tracto gastrointestinal se puede producir además, un discreto retardo de la evacuación, pero en general, a dosis sedantes hipnóticas y aun anestésicas no es muy marcado este efecto; no hay indicios de afectación importante de la función hepática y renal.

#### Tolerancia:

En el hombre, la administración prolongada

disminuye los efectos hipnóticos, necesitándose aumento de la dosis; los sujetos adictos pueden consumir 20 veces la dosis hipnótica en las 24 horas, pero desde luego dicha tolerancia no es tan intensa como con la morfina. Por otra parte, la tolerancia desarrollada tiene el carácter de cruzada para los diferentes barbitúricos.

Los barbitúricos tienen una facilidad de absorción especial por todas las vías de administración; una vez absorbidos pasan a la sangre combinándose en parte con las proteínas, especialmente con la fracción albúmina y se distribuyen en todos los tejidos más o menos uniformemente, la velocidad de pasaje al SNC depende de su liposolubilidad (deben atravesar la barrera hematoencefálica); el metabolismo de estas drogas es llevado a cabo especialmente en el hígado y su excreción es vía renal.

Estas drogas atraviesan fácilmente la BARRERA PLACENTARIA y se distribuyen en los tejidos del feto, de manera que administradas durante el embarazo y parto (especialmente) pueden provocar la depresión del centro respiratorio del Recién Nacido; pequeñas cantidades pasan a la leche materna.

Los barbitúricos constituyen drogas que producen dependencia, con todas las características descritas en relación a medicamentos estudiados anteriormente, debiendo señalarse que generalmente se prefiere por parte de las personas adictas a las drogas de acción corta, siendo la frecuencia de esa farmacodependencia muy elevada, aún mayor que la de la morfina y la cocaína.

## EFFECTOS DE LAS DROGAS ADICTIVAS EN EL FETO EN DESARROLLO

En esta población de alto riesgo, la valoración de la madurez e integridad fetales es muy complicada, la madre adicta frecuentemente no recuerda la fecha de última regla ni el tiempo de gestación; por lo que hay necesidad de utilizar algunos métodos auxiliares de valoración, de los cuales el estudio con ultrasonido y la proporción de lecitina - esfingomielina parecen ser los más confiables, considerando que otros métodos (Mediciones de Epífisis femorales distales y tibiales proximales, estudio de componentes de líquido amniótico, determinación de estriol, urocitograma etc.) presentan una amplia gama de variabilidad aún en embarazos normales.

La supresión de la droga representa una agresión final para el neonato, dado que su cuerpo reacciona a la ausencia de la droga a la cual estuvo acostumbrado mucho tiempo; durante este tiempo el feto en su exposición a estos agentes farmacológicos puede sufrir alteraciones profundas que afecten su desarrollo global, al igual que el desarrollo de diversos órganos y sistemas.

Los productos de madres heroínómanas son generalmente muy pequeños y de peso menor a los 2500 grs. A pesar de que las primeras publicaciones no diferenciaron entre los lactantes a término pequeños para la edad de gestación, de los prematuros, actualmente sabemos que muchos de estos lactantes con un peso menor al correspondiente a la edad de gestación, son de hecho pequeños para su edad gestacional. Se sospechó desde hace mucho tiempo que el bajo peso al nacer guardaba relación con insuficiencia en la nutrición de la madre y mala salud que se obser-

va como un denominador común en la población adicta. Si bien estos factores suelen ser importantes, hay pruebas que indican que la heroína en sí, puede ser el factor que participe en el retardo de dicho crecimiento, desconociéndose el mecanismo por el cual lo inhibe; ocurre lo contrario al respecto de neonatos expuestos a metadona, quienes tienen un peso un poco mayor en relación a los expuestos a morfina y derivados.

La exposición a estas drogas adictivas puede modificar el curso de maduración hepática y pulmonar en el feto, advirtiéndose que los hijos de morfínomas rara vez presentan ictericia, quizá debido a que tienen mayor actividad de glucoroniltransferasa de bilirrubina al igual que un aumento en las cantidades de retículo endoplásmico liso, demostrado por microscopía electrónica, en comparación con neonatos que no reciben opiáceos.

Zelson sin embargo, ha demostrado actualmente una mayor frecuencia de ictericia en hijos de madres que consumen metadona, no conociéndose el mecanismo por el cual dicha droga bloquea la función hepática.

Hay varios comunicados de prematuros hijos de heroínómanas que fallecieron por el Síndrome de Membranas Hialinas, sin embargo, existen también trabajos a este respecto que indican que en el feto de narcómanas la proporción de lecitina - esfingomielina alcanza un punto de maduración adecuado más temprano que el que cabría esperar para su edad de gestación; existiendo también fuentes adicionales que prueban este efecto acelerador de los narcóticos en la maduración pulmonar en algunos animales, no conociéndose sin embargo, el mecanismo de este efecto.

Debe recordarse, no obstante, que el consumo materno de heroína no garantiza que el pulmón esté - maduro en el caso de un parto prematuro.

La frecuencia de defectos congénitos no parece ser mayor que la correspondiente a la población - general y en estos lactantes no hay un patrón discernible de anomalías.

## CARACTERISTICAS CLINICAS DEL SINDROME DE SUPRESION DEL NEONATO

El comienzo del Síndrome de Supresión del neonato depende del momento y la magnitud de la última dosis de droga que recibió la madre, el metabolismo y excreción del fármaco por el neonato y la presencia o no de otras drogas que la madre hubiese recibido y que modifiquen los síntomas de supresión.

Casi todos los neonatos a quienes se interrumpe el aporte de heroína, comenzarán a mostrar el síndrome en término de las primeras 24-48 hrs. y la sin tomatología clínica es muy variable y demasiado sutil en ocasiones (Ver cuadros Adjuntos). Todos los - que muestran los síntomas de supresión están irritables, inquietos y temblorosos, los estornudos pueden ser frecuentes e intensos. Envolver al recién nacido con una mantilla puede calmarlo, pero tan pronto se descubre de nuevo sufre irritación e inquietud. Algunos tendrán hambre y tomarán vigorosamente su fórmula, pero pronto la vomitarán; en cuanto evoluciona la enfermedad es frecuente la aparición de diarrea.

Característicamente estos neonatos tienen un aumento notable en sus necesidades de succión, por lo que es frecuente observar la succión feroz de sus puños cerrados, y al comenzar a dormir, se despertarán inquietos buscando el puño que se separó de su boca; cuando se emplea un tranquilizante en un recién nacido se observa el mismo ritmo de succión - (sueño y despertar para buscar el puño); parece este fenómeno ser un método de autosedación y también - se ha demostrado que estos chicos de hecho muestran rapidez y presión de succión menores, en circunstancias controladas, en comparación con lactantes normales; cabe mencionar que algunas drogas (vg.

SIGNOS DE ADICCIÓN NARCÓTICA NEONATAL  
OBSERVADOS EN 259 DE UN TOTAL DE 384  
RECIENTES NACIDOS DE MADRES DROGADICTAS

SIGNOS DE SUPRESIÓN EN EL NEONATO

EN TÉRMINOS GENERALES

Irritabilidad,	Escoriaciones (rodillas, codos, mentón, nariz)
Congestión Nasal,	
Inquietud,	Clono,
Estornudos,	Convulsiones,
Sudoración,	Disminución del período de sueño,
Taquipnea,	
Hipertermia,	Diarrea, Ingesta excesiva,
Temblores,	Chuparse el puño cerrado,
Vómitos,	Llanto agudo (a manera de grito,
Bostezo,	to, Hiperreflexia, Hipertonía

EN ORDEN DE FRECUENCIA

Irritabilidad .....	170
Tremor .....	169
Vómitos .....	95
Llanto de Tono Alto .....	68
Estornudos .....	66
Hipertonicidad e Hiperactividad .....	53
Dificultad Respiratoria .....	33
Fiebre .....	22
Diarrea .....	18
Secreción Mucosa .....	15
Sudoración .....	14
Convulsiones .....	8
Bostezos .....	7
Escoriaciones en el Rostro (por rasguños) .....	4
Baja Tolerancia Oral .....	3
Salivación .....	2
Congestión Nasal .....	2
Hipo .....	1
Deshidratación .....	1
Hipotermia .....	1

Tomado de: Zelson, C., Rubio, E., and Wasserman, E.,: NEONATAL NARCOTIC ADDICTION: 10 YEAR OBSERVATION, Pediatrics, Vol. 48, No.2, August 1971.

SIGNOS DE SUPRESION NEONATAL EN RELACION  
CON LA DURACION DE LA ADICCION MATERNA

Duración de la adicción Materna	Neonatos Sintomáticos	Neonatos Asintomáticos	Porcentaje de neonatos sintomáticos
Menos de 1 año	33	27	55%
1 año - 4 años	109	40	73%
5 años y más	95	32	75%
<b>TOTAL</b>	<b>237</b>	<b>99</b>	

Tomado de: Zelson, C., Rubio, E., and Wasserman, E.: NEONATAL NARCOTIC ADDICTION: 10 YEAR OBSERVATION. Pediatrics, 48:178, 1971.

FRECUENCIA DE APARICION DE SIGNOS DE SUPRESION Y TIEMPO DE APARICION DE LOS MISMOS EN RELACION AL TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE LA ULTIMA DOSIS DE HEROINA TOMADA POR LA MADRE Y EL MOMENTO DEL NACIMIENTO

TIEMPO DE LA ULTIMA MATERNA	TIEMPO DE APARICION DE LOS SINTOMAS				TOTAL DE NEONATOS ASINTOMA. SINTOMA.		TOTAL DE NEONATOS ASINTOMA TICOS		TOTAL				
	Menos de 12 hrs.		De 13-24		De 25-48		Más de 48 hrs.						
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%					
25 Horas	58	25	55	23.7	39	16.8	19	8.2	171	73.7	61	26.3	232
25-48 hrs	10	38.5	5	19.2	2	7.7	-	-	17	65.4	9	34.6	26
Más de 49 horas	8	22.2	3	8.3	3	8.3	3	8.3	17	47.2	19	52.8	36
<b>TOTALES</b>	<b>76</b>	<b>25.9</b>	<b>63</b>	<b>21.4</b>	<b>44</b>	<b>15.0</b>	<b>22</b>	<b>7.5</b>	<b>205</b>	<b>69.8</b>	<b>89</b>	<b>30.3</b>	<b>294</b>

Tomado de: Zelson, C., Rubio, E., and Wasserman, E.: Neonatal Narcotic Addiction: 10 Year observation, 48:178:1971.

metadona) hacer mostrar más depresión en la rapidez de succión y consumo de la fórmula en el recién nacido que otras.

Los productos normales tienen ciclos de sueño activo y tranquilo dentro de los mismos períodos de sueño; en el neonato dependiente que atraviesa el período de supresión, ambos patrones están alterados.

El lapso de sueño puede disminuir a menos de una hora, el pequeño dormirá por períodos breves, despertará llorando y moviéndose, luego caerá otra vez en sueño para despertar poco después; de hecho el recién nacido que pasa por este fenómeno de abstinencia, tiene una pérdida de los períodos de sueño tranquilo.

Muchos chiquillos muestran además taquipnea, hiperventilación y llegan a la alcalosis respiratoria, desconociéndose la causa de ello, incluso registrándose electrónicamente frecuencias respiratorias de hasta 120 respiraciones por minuto, sin signos de anomalía radiográfica.

No todos los productos hijos de madres viciosas sufrirán los síntomas de supresión y en aquellos que los presentan variará la gravedad de ellos, hecho que ha motivado a varios autores a clasificar o separar a los recién nacidos enfermos en grupos con síntomas mínimos, moderados o graves de abstinencia. Estas clasificaciones se basan en el número de síntomas presentes y si fue o no necesaria la farmacoterapia para controlarlos. Finegan ha propuesto un sistema de puntuación más complicado, en el que el lactante se clasifica según la presencia e intensidad de un gran número de signos y en estas circunstancias el tratamiento se fundamenta en la puntuación final.

El Síndrome de supresión es de presentación similar con respecto a la droga que lo causa; sin embargo, algunas características clínicas particulares se han observado en relación a algunas de ellas; así, la metadona puede producir sintomatología idéntica en relación a la heroína, pero los productos tienden a mostrar más signos clínicos (incluso convulsiones) y necesitan un período mayor para recuperarse; se ha descrito la aparición de un Síndrome "Tardío" de abstinencia, en relación con los barbitúricos; cuadro en el que se muestran signos de supresión al nacer, parecieron mejorar, pero aproximadamente a las 2-4 semanas se intensificaron nuevamente los hallazgos; otros productos al nacer fueron asintomáticos, pero en ellos aparecieron los síntomas aproximadamente a las 2 semanas de edad. Los signos y síntomas del Síndrome "Temprano" y "Tardío" de Supresión son semejantes, y como dato curioso los padres de estos chicos que muestran una aparición tardía de los síntomas, indican que los pequeños tomaban al día 40-50 onzas de fórmula a las 2-3 semanas de edad.

Los signos de supresión a las drogas no son exclusivos de este trastorno, hay que considerar en el Diagnóstico Diferencial de dicha supresión; la hipoglicemia, hipocalcemia, hemorragia subaracnoidea, meningitis, sepsis neonatal, la neumopatía (Síndrome de membranas hialinas, Infección, Anomalías estructurales, aspiración), y diarrea infecciosa. Incluso con el antecedente materno de toxicomanía, el producto puede sufrir cualquiera de los trastornos señalados en presencia o ausencia del Síndrome de Supresión; las publicaciones de series de neonatos "viciosos", incluyeron lactantes con meningitis, sepsis, SDRI, neumonía, colecistitis, obstrucción intestinal, diarrea por salmonelas o por E. coli enteropatógena, hemorragia del SNC, cardiopatía congénita, hipocalcemia, hipoglicemia, hepatitis, lues congénita y

otras.

Dentro de los estudios que debe efectuarse a -  
a estos niños se incluyen:

- Exámenes de Rutina (Hematología comple-  
ta, heces, orina)
- Policultivos frecuentes
- Medición de Electrolitos y glucosa en san-  
gre (especialmente en recién nacidos pre-  
maturos)
- Rx de Torax (en neonatos con problemas -  
respiratorio manifiesto)
- Transaminasas, bilirrubinas, grupo y Rh -  
(materno y del neonato); especialmente en  
recién nacidos ictericos.
- Pruebas Serológicas
- y Básicamente determinación de metaboli-  
tos toxicológicos en orina, usando cromatografía para identificación de heroína, -  
quinina, barbitúricos, anfetaminas y cocaína.

Tratamiento:

Desde el siglo pasado se han descrito, como -  
hemos visto antes, regímenes terapéuticos para el -  
lactante con síndrome de supresión; los primeros com-  
unicados a este respecto indican muchos falleci- -  
mientos en neonatos afectados de este proceso, sin em-  
bargo, tales decesos posiblemente dependieron mas

de deshidratación y colapso circulatorio secundarios,  
ya que artículos más recientes revelan que con un -  
manejo adecuado el Síndrome de Supresión no debe -  
llevar a la muerte.

El fin último del tratamiento ha sido que el pe-  
queño deje de estar irritable o agitado, sea capaz de  
dormir entre una y otra comidas y que no tenga dia-  
rrea o vómito. Todo ello se ha logrado con Opiaceos  
(codeína, elixir paregórico, metadona), barbitúricos  
y otros fármacos depresores como la clorpromacina-  
o el diazepam.

El tratamiento debe iniciarse en un lactante -  
que no puede ser calmado y que no duerme cuando -  
simplemente se le envuelve en pañales; en un produc-  
to que tiene heces diarreicas o que está vomitando;-  
en aquel que tiene hipertermia o crisis convulsivas.-  
La inquietud, la hiperreflexia o los estornudos solos  
no son indicaciones de tratamiento.

La tintura alcanforada de opio (elixir paregóri-  
co) se ha empleado para tratar neonatos con este sín-  
drome, desde la última parte del siglo pasado. La do-  
sis inicial corriente es de cuatro a seis gotas cada -  
cuatro horas; si al final del período de cuatro horas -  
no ha habido aminoración o alivio de los síntomas, -  
hay que aumentar la dosis en dos gotas, tratamiento  
que habrá de repetirse varias veces. Los productos -  
cuyos síntomas son controlados solo por períodos bre-  
ves, pueden necesitar la administración más frecuen-  
te del fármaco a intervalos menores de cuatro horas.  
Una vez que los síntomas son dominados con una do-  
sis particular durante varios días, hay que comenzar  
a disminuir la dosis en forma gradual en primer térmi-  
no y después aumentar el lapso entre una y otra admi-  
nistraciones; dicho proceso de disminución debe con-  
tinuar hasta el momento en que no aparezcan los sín-

tomas de supresión, generalmente durante un período de 23 a 45 días.

El Elixir Paregórico puede ser administrado únicamente por vía bucal, lo cual puede ser un inconveniente en el pequeño que vomita; los efectos secundarios principales del elixir paregórico son estreñimiento y letargia.

La cloropromacina se ha usado desde el decenio de 1950 para tratar al neonato enfermo, aunque no es útil para tratar dicho síndrome en adultos, muchos centros han logrado excelentes resultados con la droga en recién nacidos, con un mínimo de efectos nocivos. La dosis inicial es de 2.8 mg. por kg. de peso en cuatro dosis fraccionadas (aunque en pequeños tratados por el síndrome tardío de supresión a menudo se inicia la terapéutica o razón de 1.5 mg. por kg. de peso en cuatro dosis fraccionadas), las primeras dosis se administran por vía intramuscular y después se cambia a la vía bucal. En término de horas se controlan los síntomas, en especial el vómito y la diarrea. La dosis inicial se conserva durante dos a cuatro días y poco a poco se va disminuyendo cada dos a cuatro días, según se tolere. Al igual que con todos los fármacos usados para el tratamiento del síndrome de abstinencia, la aparición de diarrea, vómitos, llanto excesivo o movimiento en relación con la disminución de la dosis, indican que dicho proceso se está llevando a cabo demasiado rápido; debe tomarse en cuenta sin embargo, que la aparición de uno o dos de estos síntomas aislados no debe constituir una base para la interrupción del tratamiento.

En pequeños viciosos por la heroína solamente, el tratamiento con cloropromacina ha variado de 4 a 40 días, aunque en algunos neonatos expuestos a la metadona se necesita un período mayor de trata-

tamiento, especialmente los que muestran un síndrome tardío de privación a la droga.

A diferencia de los adultos en los que se han reportado efectos tóxicos de la cloropromacina, tales como; toxicidad hepática, hipotensión postural y cambios en el electrocardiograma; los neonatos no presentan tales cambios, únicamente se ha reportado ocasionalmente eosinofilia la cual cede al interrumpir la medicación. Tampoco se ha visto que los neonatos tratados después del nacimiento con la droga presenten signos neurológicos anormales, a diferencia de los lactantes cuya madre recibía cloropromazina, tioridacina y trifluoperazina, en los que se reportó posición anormal de las muñecas y los dedos y el dorso arqueado (tipo opistótonos).

Perlstein en 1947, introdujo el uso de fenobarbital para combatir el síndrome de supresión del neonato; a partir de esa fecha, éste ha constituido uno de los fármacos más usados en la terapéutica de la enfermedad. Las dosis iniciales son de 8 mg. por kg. al día en tres o cuatro dosis fraccionadas, aplicadas por vía intramuscular al comienzo y después cambiando la vía de administración a PO. Dosis mayores de 8 mg. por kg. día pueden originar depresión del recién nacido y aspiración posterior. Entre el fenobarbital y la cloropromacina no hay diferencia de acción, pero se ha observado que el fenobarbital produce más depresión que el elixir paregórico, cuando se estudia el comportamiento de succión del neonato.

Se ha señalado la presencia de síntomas de supresión en recién nacidos cuya madre ingería en forma crónica fenobarbital, amobarbital o secobarbital por prescripción médica para trastornos convulsivos o para sedación, por lo que se recomienda disminuir lentamente la dosis en todo neonato que necesita tal

terapéutica; también se ha relacionado el uso de fenobarbital en la madre con un síndrome de sangrado en los neonatos, por la depresión de los factores dependientes de la vitamina K, el cual parece ser distinto de la enfermedad hemorrágica del recién nacido; es necesario observar a todo neonato vicioso tratado con fenobarbital en busca de signos de sangrado.

El Diazepan es la adición más nueva a la lista de fármacos empleados en la terapéutica del síndrome de supresión neonatal; la dosis inicial es de 1-2 mg. cada 8 horas por vía intramuscular y una vez que se dominan los síntomas se disminuye a la mitad; el período entre una y otra dosis después se alarga a 12 horas y de nuevo se disminuye la dosis de diazepam hasta que se llega a 0.5 mg. Una vez hecho lo anterior, la interrupción del fármaco puede hacerse en término de 48 horas; el período promedio de tratamiento es de 1.25 a 6 días cuando el producto es hijo de madre heroínómana, un tanto más prolongado cuando se presenta el síndrome de supresión tardío.

La razón de un tratamiento breve con el diazepam, reside en el hecho de que el fármaco se metaboliza y se excreta inadecuadamente en los productos a término y en los prematuros, en los que la vida plasmática del fármaco es de aproximadamente 58 horas. Por otra parte la preparación parenteral del diazepam contiene benzoato de sodio, compuesto que compete con la bilirrubina por los sitios de unión a la albúmina; hecho que refleja la capacidad un poco menor de conjugar la bilirrubina con la albúmina en niños tratados con la droga (con la consiguiente ictericia resultante) en comparación con los neonatos normales.

Con el uso de metadona como parte del tratamiento de los recién nacidos que cursan con abstinencia no ha habido experiencia clínica extensa, por lo que en este momento, no se recomienda su empleo

sistemático esperando estudios sobre su eficacia y efectos secundarios en los neonatos; lo que si se ha demostrado es que el fármaco se excreta a través de la leche materna y el pequeño puede recibir cantidades importantes por esta vía.

En la sala de partos, para el tratamiento de la depresión respiratoria, en caso de que exista una historia de empleo reciente de metadona o heroína por la madre, se recomienda el uso de antagonistas de la morfina los que tienen una duración de acción promedio de 2-3 horas y en ocasiones se necesita la administración de dosis repetidas vía intramuscular mientras sean necesarias. Dentro de los fármacos de este tipo empleados están: La Naloxona (0.1 mg/kg Iv), la Nalorfina (0.1 mg/kg Iv) o Levorfán (0.02 mg/kg Iv). Repitiéndose la dosis cada 5-10 minutos si la depresión respiratoria cede.

El mecanismo de acción de las diferentes drogas antes expuestas, parece ser muy distinto y la mayoría de datos al respecto no pasan de ser estudios aislados, por lo que hasta que no se tengan mayores conocimientos sobre los aspectos fisiológicos del Síndrome de Supresión y los mecanismos de control del mismo con diversos agentes farmacológicos, es difícil aventurar una opinión al respecto del uso de uno de ellos sin caer en puros empirismos.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La adicción narcótica es una entidad que ha adquirido proporciones inestimables y alarmantes en los últimos años, constituyendo al momento un problema médico social de gran embergadura especialmente en algunos países, que paradójicamente tienen un gran avance en su desarrollo; este incremento en el número de toxicómanos ha motivado una serie de estudios tendientes a tratar de conocer el mecanismo por medio del cual algunos fármacos producen dependencia y a identificar los fenómenos fisiológicos resultantes de tal hecho. Se ha llegado a identificar plenamente el Síndrome de Abstinencia o privación a las drogas, como resultado de una necesidad orgánica a las drogas, producida por niveles persistentes del fármaco durante cierto período de tiempo.

Las mujeres embarazadas y a la vez farmacodependientes constituyen un grupo especial de alto riesgo, tomando en cuenta que los efectos farmacológicos de las drogas interesan tanto al propio organismo materno como al fetal. La mayoría de drogas adictivas atraviesan la barrera placentaria y de hecho el Síndrome de Abstinencia Neonatal, resultante de la supresión de la droga al nacimiento, es una entidad clínica distintiva bien descrita en el recién nacido, desde el siglo pasado, aunque muy poco conocida en Guatemala y el resto de países centroamericanos. Ciertas observaciones al respecto de las características de las madres adictas indican que un número significativo de ellas tienen una edad oscilante menor a los 23 años, a lo que se añade la falta de control prenatal y algunas complicaciones médicas, tales como Sífilis, Gonorrea (por promiscuidad sexual secundaria a la necesidad de obtener droga por todos los medios) y hepatitis (secundaria al uso de jeringas conta-

minadas); lo que de hecho complica aún más el curso de su gestación.

La variedad de presentación y el complejo sintomático de la enfermedad en el neonato, estándares en relación con la duración de la adicción materna, la cantidad y el tipo de droga usada y el tiempo transcurrido entre la última dosificación materna de la droga y el nacimiento del feto. Está por demás señalar que el diagnóstico temprano es importante, pero que la sintomatología al respecto del Síndrome no es exclusiva del proceso, debiéndose hacer la diferenciación con ciertas entidades clínicas, tales como: meningitis, sepsis neonatal, hipoglicemia, hipocalcemia, hemorragia subaracnoidea, Neumopatías (SDRI, Infección Anomalías estructurales, Síndrome de Aspiración) y Diarrea Infecciosa; tomando en consideración que este evento fisiopatológico puede cursar en comunión con alguna o algunas de las patologías descritas.

Juega importancia vital el examen toxicológico de orina (cromatografía) que se convierte en un valuar te del diagnóstico al brindarnos información al respecto de ciertos metabolitos que se excretan por esta vía y que son el producto final común de alguna droga adictiva.

Debemos tomar en cuenta que el tratamiento adecuado del recién nacido juega un papel capital, incluso desde la sala de partos en donde puede ya presentarse una depresión respiratoria manifiesta, la que, con el antecedente fidedigno de toxicomanía, deberá ser tratada específicamente con antagonistas de la Morfina.

Actualmente no hay un patrón específico de tratamiento y se han usado en el mismo, opiáceos (codeína, elixir paregórico, metadona), barbitúricos y otros depresores como la clorpromacina y el diazepam.

Debemos señalar que ninguno de ellos ha sido empleado como una elección terapéutica para el síndrome, tomando en consideración que aún se desconocen los aspectos fisiológicos del mismo y los mecanismo de control específico; por lo que actualmente no hay un plan terapéutico específico para la enfermedad y las drogas utilizadas en el mismo se usan de manera irregular y a criterio del médico a cargo.

Por otra parte, una vez que el hijo de una madre toxicómana es dado de alta de la sala de curas no es muy claro su destino y evolución futura. La literatura médica está llena de sombrías preocupaciones y recomendaciones sobre estos pequeños; Schenk se pregunta si los factores que llevaron a la madre al vicio pudiesen ser transmitidos a su descendencia, incluso si el niño fuese adoptado por otras personas. Cobrinick instó a que los hijos de heroinómanas fueran separados "inmediatamente y tal vez en forma permanente de la madre y su ambiente".

De hecho no solamente el neonato está en peligro en un hogar donde la toxicomanía es un problema, sino todos los demás niños también; la impresión global del efecto combinado del vicio de los padres, la desorganización familiar y la crianza misma, especialmente en niños de mayor edad, es de grave daño. En estos chicos se ha observado un retardo en su desarrollo reflejado por problemas en la adquisición del control de esfínteres vesical y rectal, desarrollo del lenguaje, alteraciones de sueño, berrinches y problemas de aprendizaje; pensándose además que existe en ellos un déficit importante en su capacidad de trato con otras personas a juzgar por su ansiedad y retraimiento.

Se ha señalado con extraordinaria frecuencia la muerte de lactantes y niños, en el hogar de los vi

ciosos y se especula si la causa del fallecimiento de ellos fue abuso o descuido.

El contacto médico con el neonato hijo de madre toxicómana, es por lo regular, de corta duración; conocemos poco el medio uterino en que se ha desarrollado el producto y también el medio extrauterino en que crecerá el pequeño cuando sea dado de alta del hospital.

Consideramos por todo lo anterior, que todos estos pequeños niños deben ser sometidos a un programa de vigilancia intensiva y especial por parte del personal médico y de Servicio Social, valorando el riesgo de enviar a alguno de estos niños junto con su madre al hogar; y en cuya evaluación debería incluirse la edad materna, la duración del abuso de la droga, la situación en el hogar y la capacidad de criar hijos; como parámetros de gran importancia.

El niño de peligro mayor es aquel que ha nacido de una mujer que durante muchos años usó drogas, que no ha participado en algún programa de rehabilitación y que no muestra signos de intentar combatir su vicio; teniendo incluso en estos casos que hacer una petición a los tribunales para que intervengan y dispongan del pequeño e intenten que la madre participe en un programa de tratamiento para su problema.

En el otro extremo del círculo, está la mujer que ha usado droga a menudo por poco tiempo, y que durante su embarazo participa en forma voluntaria en programas de tratamiento; frecuentemente expresando su preocupación sobre los efectos del consumo de drogas en el feto y el temor de que su pequeño nazca con el hábito y pase por el período de supresión. Estas mujeres se someten a control prenatal periódico, en el que el médico deberá responder a sus interrogantes sobre las drogas y su pequeño; y además tran

quilizarla en caso de que el pequeño posteriormente sufra del Síndrome de Abstinencia. Son precisamente los hijos de este grupo de madres los que presentan el menor riesgo neonatal.

Las deficiencias en nuestros conocimientos de estos pequeños son grandes y los posibles factores de riesgo también lo son, por lo que debemos tratar a esta población de alto riesgo, como se dijo al inicio, con respeto igual al que concedemos a otros peligros para la salud y bienestar de nuestros niños.

## BIBLIOGRAFIA

1. Annunziato, D.: Neonatal addiction to methadone. *Pediatrics*, 47:787, 1971.
2. Blinick, G., Wallach, R.C. and Jerez E.: Pregnancy in narcotic addicts treated by medical withdrawal. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 105:997 1969.
3. Blinick, G., Jerez, E., and Wallach, R.C.: - Methadone maintenance, pregnancy and progeny. *J. A. M. A.* 225:477, 1973.
4. Chappel, J. N.: Treatment of Morphine-type dependence. *J.A.M.A.* 221:1516, 1972.
5. Cobrininck, R. W., Hood Jr., T., Chusid, E.: The effect of maternal narcotic addiction on the newborn infant. *Pediatrics*, 24:288, 1959.
6. Connaughton, James F., Reeser, Dian, Schutz Jacob and Finnegan, L.: Perinatal addiction: - Outcome and management. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 129:679, 1977.
7. Desmond, M. M., Schwanecke, R.P., Wilson, G. S., Yasunaga, S., Burgdorff, I.: Maternal-barbiturate utilization and neonatal withdrawal symptomatology. *The J. of Pediatrics*, Vol. 80, No.2, 190-197, Feb. 1972.
8. Freeman, R.K., and Kreitzer, M.S.: Concurrent concepts in Antepartum and intrapartum fetal evaluation. *Current problems in Pediatrics*. Vol. 2, No.9, 1972.

9. Friel, L. F. and Saltonstall, M.B.: Drug-addicted infants in Massachusetts. Committee on children and youth. Boston, Massachusetts, June 1973.
10. Glas, L., Rajegowda, B. K., Evans, H.: Absence of respiratory distress syndrome in premature infants of heroin-addicted mothers. *The Lancet*, 2:685, 1971.
11. Bluck, L. and Kulovich, M.V.: Lecithin-pregnancy, *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 115:539, -- 1973.
12. Goodfriend, M. J., Shey, I.A. and Klein, M.-D.: The effects of maternal narcotic addiction on the newborn. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 71: 29, 1956.
13. Goodman, L. S. and Gilman, A.: The pharmacological basis of therapeutics.
14. Graef, J. W., Cone, Jr., T.E.: Manual de terapéutica pediátrica, reimpresión 1979.
15. Herzlinger, R.A., Kandall, S.R. and Vaughan, H.G.: Neonatal seizures associated with narcotic withdrawal. *The journal of Pediatrics*, Oct. 1977, V. 91, No.4, 638-641.
16. Hill, R. M. and Desmond, M. M.: Management of the narcotic withdrawal syndrome in the neonate. *Pediat. Clin. N. Amer.* 10:67, 1963.
17. Kandall, S.R., Albin, S., Gartner, L.M., Lee, Kwang Sung, Eidelman, A. and Lowinson J.: - The narcotic dependent mother: fetal and neonatal consequences. *Early Human Development*, - 1977, 1/2, 159-169.
18. Krause, S.A., Murray, P.M., Holmes, J.B. et. al.: Heroin addiction among pregnant women and their newborn babies. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 75:754, 1958.
19. Kindstadter, R.H., Klein, R.I., Lundeen, E.C., et. al.: Narcotic withdrawal symptoms in newborn infants. *J.A.M.A.*, 168:1008, 1958.
20. Kushnick, T., Robinson, M. and Tsao, C.: 45, X chromosome abnormality in the offspring of a narcotic addict. *Amer. J. Dis. Child.* 124:772, 1972.
21. Litter, Manuel: *Farmacología experimental y clínica*, ta. Edición, 1975.
22. Nathenson, G., Cohen, M.I., Litt, I., et.al.: The effect of maternal heroin addiction on neonatal jaundice. *J. Pediat.*, 81:899, 1972.
23. Newmann, L1. and Cohen, S.M.: The neonatal narcotic withdrawal syndrome: A Therapeutic - *Clin. Perinatol.* 2:99, 1975.
24. Northrop, G., Ditzler, J., Ryan W.G., et. al: Estriol excretion profiles in narcotic - addicted pregnant women. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, - 112:704, 1972.
25. Perlmutter, Johana F.: Drug addiction in pregnant women. *Am. J. Obstet. Gynec.* Oct. 15, - 1967, 00:569.
26. Perlstein, M.: Congenital morphism. A rare cause of convulsions in the newborn. *J.A.M.A.* -

135:632, 1947.

27. Rahbar, F. M.D.: Observations on methadone - withdrawal in 16 neonates. *Clinical Pediatrics*, Vol. 14, No.4, 369-371, april 1975.
28. Rajegowda, B.K., Glass, L., Evans, H.E., et al.: Methadone withdrawal in newborn infants. *J. Pediat.* 81:532, 1972.
29. Reddy, A.M., Harper, R.G. and Stern, G.: Observations on heroin and methadone withdrawal in the newborn. *Pediatrics.*, 48:353, 1971.
30. Rementeria, J. L. and Nunag, N.N.: Narcotic - withdrawal in pregnancy: Stillbirth incidence - with a case report. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 116:1152, 1973.
31. Rementeria, J. L., Janakammal, S., Hollander, M.,: Multiple births in drug-addicted women. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, Vol.122, No.8, 958-960, Aug. 1975.
32. Rothstein P. and Gould B. J.: Herederos de un vicio: Lactantes de madres toxicómanas. *Pediat. Clin. North Am.*, 21:307, 1974.
33. Statzer, D.E., and Wardell, J.N.: Heroin addiction during pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 113:273, 1972.
34. Stone, M.L., Salerno, L.J., Green, M., et. al.: Narcotic Addiction in pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 109:716, 1971.
35. Sussman, S.: Narcotic and methamphetamine - use during pregnancy. *Amer. J. Dis. Child.*, -

106:125, 1963.

36. Tausch, H.W., Carson, S.H., Wang, N.S., - et. al.: Heroin induction of lung maturation - and growth retardation in fetal rabbits, *J. Pediat.*, 82:869, 1972.
37. Usher, T.: *Pediat. Clin N. Amer.*, 1966, 13: 835.
38. White, A. G.: Medical disorders in drug addicts., *J. A. M. A.*, 223:1469, 1973.
39. Zelson, C., Rubio, E., and Wasserman, E.: - Neonatal narcotic addiction; 10 year observation. *Pediatrics*, 48:178, 1971.
40. Zelson, C.: Infant of the addicted Mother. *New Eng. J. Med.*, 288:1393, 1973.

Dr. *Julio Cesar Barreno Escobar*  
Dr. JULIO CESAR BARRENO ESCOBAR.

Dr. *Julio Cesar Montenegro Leiva*  
Asesor.  
DR. JULIO CESAR MONTENEGRO LEIVA

Dr. *Carlos Dardon Vierrez Frank*  
Revisor.  
DR. CARLOS DARDON VIERREZ FRANK

*Carlos Walheim*  
Director de Fase  
DR. CARLOS WALHEIM  
Dr. *Julio Cesar Barreno Escobar*



Dr. *Jaime Gomez*  
Secretario  
DR. JAIME GOMEZ



Dr. *Carlos Walheim*  
Decano.  
DR. CARLOS WALHEIM