



**Universitat de les  
Illes Balears**

Facultad de Enfermería y Fisioterapia

**Memoria del Trabajo de Fin de Grado**

**Eficacia del tratamiento con morfina o metadona oral  
frente buprenorfina sublingual en neonatos con  
Síndrome de Abstinencia a opiodes.  
Revisión bibliográfica.**

**Alba Henares Mus**

**Grado de Enfermería**

Año académico 2014-2018

DNI del alumno: 43482180-J

Trabajo tutelado por Jordi Pericàs Beltrán.

Departamento de Enfermería.

Se autoriza a la Universidad a concluir este Trabajo en el Respositorio Institucional para su consulta en acceso abierto y difusión en línea, con la finalidades exclusivamente académicas y de investigación.	Autor		Tutor	
	Sí	No	Sí	No
	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Palabras clave del trabajo:

Síndrome de abstinencia neonatal, metadona, buprenorfina, morfina.

## RESUMEN.

**Introducción:** La exposición a opiáceos durante la gestación puede conducir a Síndrome de Abstinencia Neonatal (NAS), un problema social creciente en el que el 50% de los recién nacidos desarrollarán sintomatología clínica tan grave como para requerir farmacoterapia. A pesar de que la administración de metadona o morfina oral se ha conservado hasta el momento como tratamiento ideal del NAS, publicaciones recientes han evidenciado su controversia en términos de seguridad. La buprenorfina sublingual se considera una alternativa eficaz, cuyas propiedades se encuentran todavía en estudio.

**Objetivos:** Evaluar la eficacia del tratamiento habitual con metadona o morfina oral en el manejo del NAS a opioides en comparación con una terapia alternativa con buprenorfina sublingual, utilizando la Escala Finnegan modificada y la Escala NICU Network Neurobehavioral Scale (NNNS).

**Metodología:** Búsqueda bibliográfica a través del metabuscador *Biblioteca Virtual en Salud* (BVS), bases de datos específicas (*Pubmed*, *CINAHL* y *Scielo*) y revisiones *Cochrane*. Se obtuvieron 360 artículos; de los cuales, tras establecer una serie de criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 19 directamente de las bases de datos y 3 mediante préstamo interbibliotecario.

**Resultados:** La biodisponibilidad de la buprenorfina administrada por vía sublingual reduce en un 30% la duración del tratamiento y tiempo de hospitalización. Destaca por una disminución de la incidencia de eventos adversos y un menor perfil de abuso que dan cabida a su exploración como tratamiento domiciliario. A pesar de sus efectos positivos en el neurodesarrollo, no se pueden generalizar hallazgos en población neonatal prematura por existencia de estudios limitados.

**Conclusiones:** Los resultados de esta revisión apuntan que la buprenorfina sublingual es una opción factible en el futuro con un margen de seguridad aceptable para su uso terapéutico en los neonatos con NAS hospitalizados como para lograr un control a nivel ambulatorio. Sin embargo, existen experiencias y datos limitados hasta la fecha para respaldar su uso como un estándar en la práctica.

**Palabras clave:** Síndrome de abstinencia neonatal, buprenorfina, metadona y morfina.

**Áreas del conocimiento:** Ciencias de la Salud, Fisiología, Neurología, Enfermería, Farmacología y Neonatología.

## ÍNDICE

1. Introducción. -----	4
2. Objetivos. -----	6
3. Metodología.	
3.1. Criterios de inclusión y exclusión. -----	6
3.2. Diseño. -----	7
4. Resultados. -----	8
4.1. Resultados de la búsqueda. -----	18
4.2. Estudios incluidos. -----	
5. Discusión. -----	20
6. Conclusiones. -----	23
7. Referencias. -----	24
8. Anexos. -----	26

## 1. INTRODUCCIÓN.

El **síndrome de abstinencia neonatal** (NAS) es el conjunto de signos y síntomas de dependencia física (1) en el periodo postnatal causado por el cese repentino de la exposición intrauterina a un xenobiótico psicoactivo a causa de la interrupción de la transferencia placentaria (2).

En la mayoría de países occidentales se considera un problema importante de salud pública dada la prevalencia creciente en el uso de opioides por mujeres embarazadas y los riesgos potencialmente graves para la madre, el feto y el neonato (3).

Mientras que en 2011 la *Encuesta Nacional de Uso de Drogas y Salud* estimó que aproximadamente el 5% de las mujeres embarazadas usaron drogas ilícitas (4), en Francia se determinó que el 25% de la población que consume sustancias de abuso eran mujeres en edad fértil (5).

Es por ello que la incidencia del NAS se ha multiplicado por siete en la última década, comprendiendo el 4% de las admisiones a Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) (6) e incrementando el coste sanitario a unos 720 millones de dólares anuales en Estados Unidos, donde el 50% de los neonatos que nacen con exposición intrauterina a opiáceos tienen síntomas de NAS lo suficientemente graves para precisar terapia farmacológica (2,5).

El control de los síntomas se obtiene a partir de la minimización de la estimulación, el contacto familiar precoz y los aportes calóricos frecuentes. Aproximadamente dos tercios de los neonatos no responden a los enfoques conductuales y, en última instancia, requieren farmacoterapia(7).

La *Academia Americana de Pediatría (AAP)* y una revisión *Cochrane* sugieren la falta de evidencia de calidad para respaldar cualquier tratamiento específico, aunque colocan a los opioides como la clase de agentes que poseen la mayor eficacia en el manejo (2,8,9).

En la actualidad, el tratamiento estándar del NAS es la terapia oral con morfina o metadona, cuyo cuestionamiento se asocia a su discutible perfil de seguridad y al gasto sanitario que suponen.

Los estudios recientes muestran la inexistencia de criterios establecidos a cerca de la optimización de las dosificaciones en neonatos (5,7, 10). Asimismo, su administración se relaciona con una alta incidencia de eventos adversos, entre los cuales destaca la depresión respiratoria y la disminución de la motilidad gastrointestinal que, como resultado, conducen a una mayor necesidad de dispositivos invasivos. Individualmente, la metadona produce una prolongación de 460 milisegundos del intervalo QtC y riesgo potencial de arritmia de *Torsades de Pointes* (6). Por lo tanto, suponen estancias hospitalarias prolongadas que interfieren en el vínculo materno, el potencial de infección nosocomial y la utilización de recursos (8).

Ante la necesidad de dar respuesta a este problema, surgieron diversas investigaciones con el objetivo de proporcionar una alternativa terapéutica para el NAS.

En 2002 la buprenorfina se aprobó en Estados Unidos como tratamiento de la dependencia a opiáceos en adultos no gestantes; donde demostró su utilidad clínica como fármaco de mantenimiento y, en comparación con agonistas completos, la aparición de síntomas de retirada más leves tras su interrupción abrupta (8). Estas prometedoras observaciones impulsaron el estudio *Maternal Opioid Treatment: Human Experimental Research* (MOTHER), el primer ensayo clínico aleatorizado doble ciego que comparaba neonatos expuestos *in utero* a metadona y buprenorfina y en el que no se obtuvo una evidencia clara de cómo difería el perfil posnatal del NAS (11).

La buprenorfina, un agonista  $\mu$  parcial y un antagonista  $\kappa$ , se caracteriza por una vida media y duración de acción prolongadas y mayor afinidad por el receptor  $\mu$ . En consonancia, sus efectos fisiológicos máximos son menores que el efecto de un agonista  $\mu$  completo (3), lo que, a su vez, es responsable de un menor riesgo de sobredosis (2), un amplio índice terapéutico para la depresión respiratoria (7) y ausencia de toxicidad cardiovascular de *Torsades de Pointes* (2,8).

Debido a su alto metabolismo hepático, se dosifica por vía sublingual con una biodisponibilidad entre 30-50% (8). De este modo, supone una disminución del 30% de la duración del tratamiento y de la estancia hospitalaria en comparación con el tratamiento convencional (7,12,13).

Sin embargo, existe poca experiencia del uso de buprenorfina en las poblaciones neonatales o pediátricas, cuyos parámetros farmacocinéticos publicados se limitan a una única investigación en recién nacidos prematuros.

Se han descrito terapias adyuvantes para el manejo sintomatológico de la abstinencia física tras el fracaso a dosis máximas con opioides, entre las que cabe mencionar el fenobarbital, capaz de proporcionar sedación sin afectar directamente a la fisiopatología de la abstinencia a pesar de que es potencialmente negativo en el neurodesarrollo; y la clonidina, una terapia alternativa emergente que se dirige directamente a la hiperexcitabilidad del locus coeruleus con efecto neuroprotector a los opioides a largo plazo (14).

Desde una visión enfocada al tratamiento de la abstinencia en neonatos ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, puede observarse que la farmacoterapia oral con metadona o morfina se encuentran en controversia. Ante esta situación clínica, se lleva a cabo una revisión bibliográfica con el fin de determinar su eficacia en comparación con terapia sublingual con buprenorfina, una alternativa actualmente en estudio que podría convertirse en una posible candidata de primera línea para el tratamiento de los síntomas de retirada en recién nacidos.

Se han utilizado dos herramientas de puntuación para valorar el cumplimiento de los objetivos:

- *Escala Finnegan modificada*, útil para el control evolutivo del recién nacido expuesto a opiodes *in utero*, donde clasifican mediante puntuaciones numéricas la situación clínica del neonato según la intensidad de la sintomatología. Una puntuación igual o mayor que 8 indica la existencia de NAS. (Anexo 1)
- *Escala NICU Network Neurobehavioural* (NNS), que evalúa exhaustivamente el rendimiento neuroconductual de los lactantes de alto riesgo identificando déficits en el desarrollo neurológico.

## **2. OBJETIVOS.**

### **Objetivo general.**

Evaluar la eficacia del tratamiento habitual con metadona o morfina oral en el manejo del NAS a opioides en comparación con una terapia alternativa con buprenorfina sublingual, utilizando la Escala Finnegan modificada y la Escala NICU Network Neurobehavioral Scale (NNNS).

### **Objetivos secundarios.**

- *Específico 1.* Comparar la mejora de la sintomatología clínica del NAS tras la administración sublingual de buprenorfina y la terapia habitual con morfina o metadona oral mediante la puntuación en la Escala Finnegan modificada.
- *Específico 2.* Determinar los efectos neuroconductuales y de desarrollo neurológico en ambas terapias a partir de la Escala NICU Network Neurobehavioral (NNNS).
- *Específico 3.* Valorar la aparición de los efectos adversos más prevalentes de ambos tratamientos en los recién nacidos expuestos mediante las Escalas Finnegan modificada y NICU Network Neurobehavioral (NNNS).

## **3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.**

### ***3.1. Criterios de inclusión y exclusión.***

La información con la que se pretende dar respuesta a la temática de investigación se extrajo de ensayos clínicos, estudios de caso, estudios de cohorte, revisiones sistemáticas y análisis farmacocinéticos publicados en español e inglés en la década comprendida entre 2008 y 2018.

La población diana en torno a la cual se orienta esta búsqueda bibliográfica incluye neonatos, independientemente de su edad gestacional (SG), expuestos *in utero* a opioides por consumo de sus madres durante la gestación.

Los **criterios de inclusión y exclusión**, que se establecieron previos a la búsqueda y fueron revisados tras la misma, pueden resumirse en la siguiente tabla:

Criterios de inclusión		Criterios de exclusión	
<b>Idioma.</b>	Español e inglés.	<b>Idioma.</b>	Distinto a los mencionados.
<b>Fecha de publicación.</b>	Entre 2008-2018.	<b>Fecha de publicación.</b>	Anterior a 2008.
<b>Sujetos de estudio.</b>	Recién nacidos con NAS a opioides.	<b>Sujetos de estudio.</b>	Población adulta y pediátrica. Neonatos con NAS a otro tipo de sustancia no opioide (alcohol, benzodiazepinas, barbitúricos).
<b>Tipo de estudio.</b>	Ensayos clínicos. Estudio de caso y de cohorte. Revisiones sistemáticas. Análisis farmacocinético.	<b>Tipo de estudio.</b>	Artículos sobre NAS a fármacos no opioides. Artículos sin interés para mi investigación. Déficit de calidad del estudio.

### 3.2. Diseño.

Se utilizaron las bases de datos específicas *Pubmed*, *CINAHL* y *Scielo*, el metabuscador *Biblioteca Virtual en Salud (BVS)* y las revisiones *Cochrane*. En ellas, se introdujeron los descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) y los términos *Medical Subject Heading (MeSH)* siguiendo una determinada jerarquía:

Descriptores		
	Español	Inglés
<b>Raíz</b>	Síndrome de abstinencia neonatal y buprenorfina.	Neonatal abstinence syndrome and buprenorphine.
<b>Secundarios</b>	Metadona y Morfina.	Methadone and morphine.
<b>Marginales</b>	Escala Finnegan modificada Escala NICU Network Neurobehavioral (NNNS)	Finnegan modified Scale NICU Network Neurobehavioral Scale (NNNS)



La conjugación de los descriptores mediante operadores booleanos ha dado lugar a las siguientes estrategias de búsqueda:

- *Primer nivel:* Neonatal Abstinence Syndrome AND Buprenorphine.
- *Segundo nivel:* Neonatal Abstinence Syndrome AND Buprenorphine AND Methadone AND Morphine.
- *Tercer nivel:* (Neonatal Abstinence Syndrome AND Buprenorphine) AND ((Methadone AND Morphine) OR (Finnegan modified Scale AND NICU Network Neurobehavioral Scale)).

## **4. RESULTADOS.**

### ***4.1. Resultados de la búsqueda.***

Tras el establecimiento del diseño de búsqueda y teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión establecidos previamente; se llevó a cabo la aplicación de la estrategia bibliográfica en los mencionados metabuscador, bases de datos específicas y revisiones (*Anexo 2*).

La estrategia de búsqueda dio un total de 487 artículos. Tras acotar BVS, *Pubmed* y *CINAHL* al segundo nivel, las publicaciones potencialmente relevantes para el tema de investigación quedaron reducidas a 114, de las cuales se repitieron 25 en *Pubmed* y *CINAHL* por estar incluidas en BVS.

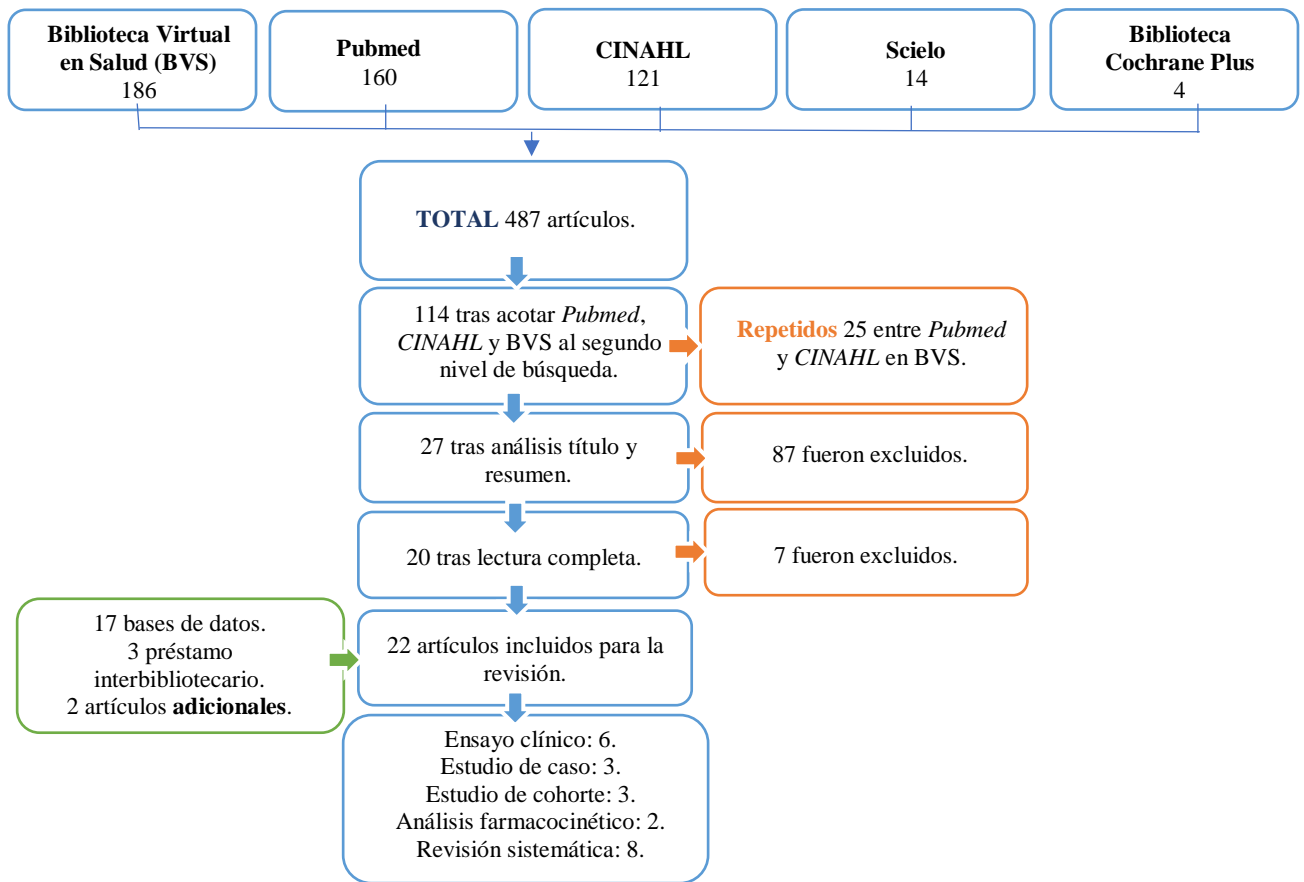
Tras la revisión del título y el resumen de los 114 obtenidos, quedaron únicamente 27 para una inspección más detallada a texto completo.

El análisis limitó la selección a 20 artículos por carecer de interés para la temática de estudio, 17 directamente de las bases de datos y 3 solicitados a partir de préstamo interbibliotecario.

Como resultado final, se añadieron 2 publicaciones adicionales, que ayudaron a complementar el marco teórico de la investigación, quedando un total de 22 artículos incluidos a la revisión, de los cuales 18 se encuentran escritos en inglés y 4 en castellano.

El flujo de los artículos seleccionados puede observarse de forma más detallada en la *Figura 1*.

**Figura 1. Diagrama de flujo.**



#### 4.2. Estudios incluidos.

Fueron incluidos a la revisión bibliográfica 22 artículos, que cumplieran con los criterios de inclusión y cuya publicación estaba comprendida entre 2008 y 2018.

Se utilizó el *Scimago Journal Rank (SJR)* con el objetivo de evaluar el factor de impacto de las publicaciones obtenidas. El índice SJR consiste en una media ponderada que no se limita únicamente al recuento de citas de una publicación, sino que determina la importancia o influencia de las mismas según la revista de la cual proceden clasificándolas por cuartiles (Q).

Se realizó una tabla a modo de resumen de los artículos en el que aparecen las características relevantes para la revisión bibliográfica y el índice SJR de la revista en la cual se encuentran publicados. (Tabla 1)

**Tabla 1. Resumen de los resultados.**

Estudio	Muestra	Diseño del estudio	Intervención	Objetivo	Resultados	Conclusión	Índice SJR
Ng et al. 2016 (2)	24 RN.	Análisis farmacocinético poblacional (PPK) retrospectivo mediante ensayo clínico aleatorizado doble ciego.	Administración de buprenorfina SL a la muestra completa y recogida de 303 datos estimados mediante programa de software NONMEM. Los datos PK neonatales no pudieron respaldar un PPK razonable y se incluyeron datos de 5 adultos sanos.	Investigar la farmacocinética de la buprenorfina en población neonatal.	Baja biodisponibilidad SL de la buprenorfina se debe a cambios de la edad en la tasa de flujo de saliva y pH, grosor mucosa oral e ingestión accidental. No se necesita ajuste de dosis de la buprenorfina si se administra fenobarbital adyuvante. Fue requerido en el 25% de la muestra y no influye en el aclaramiento de la buprenorfina.	Se necesitan más estudios que valoren la farmacocinética de la buprenorfina en neonatos, incluyendo diferentes razas y prematuridad.	Pharmacotherapy Q2
Jones et al. 2012 (3)	90 artículos.	Revisión sistemática.	-	Investigar los efectos clínicos y en el neurodesarrollo de la buprenorfina.	Buprenorfina vs metadona: - Menor supresión FC. - Efecto techo depresión respiratoria. - Ausencia efectos en el neurodesarrollo.	La buprenorfina disminuye la gravedad del NAS, pero se requiere más estudio.	Addiction Q1
Maguire, D. 2014 (4)	62 artículos.	Revisión sistemática.	-	Analizar las terapias farmacológicas y no farmacológicas para el tratamiento del NAS.	Inexistencia de estudios a gran escala que estandaricen dosis inicial, intensificación o destete de la morfina en neonatos. Ventaja de la buprenorfina: efecto techo en la depresión respiratoria. El control ambiental reduce irritabilidad y puntuaciones en Escala Finnegan modificada. Uso de fenobarbital y clonidina tras fracaso opioides en el manejo del NAS.	Existe evidencia de la seguridad de la buprenorfina, pero no existen estudios de gran potencia sobre su eficacia.	Journal of Perinatal and Neonatal Nursing Q2
Kayemba-Kays, S. Lacyde, P. 2008 (5)	13 RN (8 hombres y 5 mujeres) de 39 SG y 3 kg al nacer ingresados en UCIN o SCBU.	Estudio de caso retrospectivo.	Evaluación de los neonatos ingresados en UCIN o SCBU tras administrar de buprenorfina sublingual o morfina oral.	Analizar la evaluación del NAS y el resultado en el neurodesarrollo a corto plazo.	Morfina: Incidencia de hipertensión en MMII, movimientos espasmódicos y nerviosismo de 3 a 9 meses.  Buprenorfina: Su exposición <i>in utero</i> supone un NAS más tardío.	La sustitución con buprenorfina induce a una menor severidad y prolongación del NAS en comparación con la morfina y metadona.	Addiction Q1

	Apgar dentro de límites normales.				EEG y ecografías craneales sin anomalías particulares. Regulación del NAS: ciclos de sueño, alimentaciones fraccionadas hipercalóricas, contacto piel con piel y evitar estímulos luz-ruido.		
McPherson, C. 2016 (6)	57 artículos.	Revisión sistemática.	-	Revisar los diferentes tratamientos del NAS incluyendo el estándar con morfina y metadona y terapias alternativas con buprenorfina, fenobarbital y clonidina.	<p>* Morfina: Dosificación a 0.04-0.1 mg/kg vía oral cada 3 o 4h.</p> <p>* Metadona: Dosis similar a la morfina cada 4 o 6 horas para alivio rápido de los síntomas. Prolongación QtC y riesgo de Torsades de Pointes.</p> <p>Efectos adversos comunes: depresión respiratoria y disminución de la motilidad intestinal.</p> <p>*Fenobarbital: Uso tras fracaso en monoterapia opioides o como terapia adyuvante. Dosis a incrementos de 10mg/kg cada 6-12h. Reduce la duración de la terapia y hospitalización. No aborda fisiopatología abstinencia. Efectos como sedación excesiva, altera reflejo de succión, depresión respiratoria, crecimiento cerebral reducido y déficits cognitivo-conductuales.</p> <p>* Clonidina: Dosificación 0.5-3 mcg/kg cada 3-6h. Disminuye la duración de la terapia por su facilidad de destete. Mejores índices NNNS y efectos positivos en el neurodesarrollo a largo plazo.</p> <p>* Buprenorfina: Vía SL por su biodisponibilidad enteral. Potencial abuso limitado y perfil</p>	Aunque la morfina y la metadona son los agentes preferidos para el NAS, la buprenorfina provoca resultados superiores a corto y largo plazo. El impacto neuroconductual del fenobarbital desalienta su uso en recién nacidos. La clonidina requiere más investigación, pues es prometedora para optimizar resultados de manera adyuvante o en monoterapia.	Neonatal Network -

					de seguridad benigno. Menor fluctuación de la concentración del fármaco (semivida prolongada). Duración menor del tratamiento y estancia. Efectos positivos en el neurodesarrollo.		
Kraft et al. 2017 (7)	63 RN $\geq$ 37 SG.	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego unicéntrico.	<p>Administración aleatoria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Buprenorfina SL 0'075mg/ml de jarabe simple con etanol al 30% cada 6 horas. Uso chupete maximizar el contacto.</li> <li>* Morfina 0'4mg/ml VO cada 4 horas.</li> </ul> <p>Valoración del fracaso del tratamiento a partir de una suma de tres puntuaciones <math>\geq</math> 24 o una puntuación única <math>\geq</math> 12 en la escala Finnegan modificada.</p>	<p><b>Objetivo principal:</b> Comparar ambos fármacos para determinar la duración del tratamiento.</p> <p><b>Objetivo secundario:</b> Valorar la seguridad, la duración de la estancia hospitalaria y el requerimiento de fenobarbital.</p>	<p>Duración del tratamiento: 15 días buprenorfina vs 28 días morfina. Duración hospitalización: 21 días buprenorfina vs 33 días morfina.</p> <p>Eventos adversos: 23 (2 graves). * 10 en morfina: Disminución de FR una media de 4,4 rpm y <u>reparación de hernia inguinal</u>. * 13 en buprenorfina: <u>Supraglotoplastia</u> asociada a Sd. Pierre Robin.</p> <p>Si tras destete eficaz, Escala Finnegan <math>\geq</math> 12: administrar dosis de rescate. * 60 <math>\mu</math>g/kg/día buprenorfina. * Si a dosis máxima no hay estabilización, iniciar terapia adyuvante. Se administró fenobarbital en el 15% del grupo de buprenorfina frente al 23% del de morfina.</p>	A pesar de tener perfiles de seguridad similares, la administración sublingual de buprenorfina fue significativamente más efectiva que la morfina para reducir el tiempo de tratamiento y hospitalización. Del NAS.	New England Journal of Medicine Q1
Kraft et al. 2008 (8)	26 RN.	Ensayo clínico abierto aleatorizado.	<p>Administración aleatoria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Buprenorfina: 13.2-39 mcg/kg/día en 3 dosis (a 13 neonatos).</li> <li>- Solución de opio neonatal oral (NOS) a 13 neonatos restantes.</li> </ul> <p>Dosificación establecida a partir de Escala Finnegan modificada.</p>	<p><b>Objetivo principal:</b> Demostrar la viabilidad y seguridad de la buprenorfina sublingual como tratamiento del NAS.</p> <p><b>Objetivo secundario:</b></p>	<p>Buprenorfina vs NOS y morfina:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Oscilación concentraciones plasmáticas entre indetectables y 0'6 ng/ml en el 98%.</li> <li>* Mayor proporción de buprenorfina-norbuprenorfina que en adultos.</li> <li>* Acción agonista/antagonista parcial favorece retirada precipitada del fármaco.</li> </ul>	La buprenorfina sublingual es factible, aparentemente segura y puede resultar un tratamiento novedoso del NAS.	Pediatrics Q1

				Evaluar su eficacia en relación con la terapia estándar y caracterizar su farmacocinética sublingual.	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Menor potencial de abuso que la morfina = posible administración domiciliaria.</li> <li>* Administración sin incidentes, a excepción de una convulsión sin relación causal con dosificación o toxicidad inducida.</li> <li>* Redujo un 31% el tiempo de tratamiento y un 29% la estancia.</li> </ul>		
Kraft et al. 2011 (9)	24 RN a término.	Ensayo clínico abierto aleatorizado en fase 1.	<p>Establecimiento de un hospital de atención terciaria de referencia, donde se administra aleatoriamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Buprenorfina SL: según peso diario.</li> <li>* Morfina VO: según peso al nacer.</li> </ul>	Optimizar la dosis de buprenorfina sublingual para el NAS.	<p>Buprenorfina vs morfina:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Duración tratamiento: 23 días frente 30 días.</li> <li>* Reducción del 24% de la duración estancia (42 días vs 32 días).</li> <li>* Evento adverso sin relación causal: infección por CMV de etiología intrauterina tardía posiblemente nosocomial.</li> <li>* En el destete, se detiene cuando la dosis está dentro del 10% de la dosis inicial. Mientras la morfina se reduce 0.4mg/kg/día.</li> </ul>	La buprenorfina sublingual mantuvo un perfil de seguridad adecuado frente al NAS, con una ventaja de eficacia sustancial sobre la terapia con morfina oral.	Addiction Q1
Coyle et al. 2012 (10)	39 RN de 37 SG ingresados en UCIN.	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego unicéntrico.	Se establecen 3 centros médicos referenciales donde se exponen 21 RN a metadona y 18 buprenorfina. Valorado mediante Escala NNNS los días 3, 5, 7, 14-15, 28-30 del posparto.	Determinar los efectos de la metadona y buprenorfina en el neurodesarrollo neonatal.	<p>Buprenorfina vs metadona:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Menos signos estrés-abstinencia, irritabilidad, sobreexcitación e hipertensión.</li> <li>- Mejor autorregulación.</li> <li>- Mayores puntuaciones en Escala NNNS (efectos positivos en el neurodesarrollo).</li> </ul>	La exposición a buprenorfina disminuye la severidad del NAS. Además, no parece tener efectos negativos el desarrollo neurológico en comparación con la metadona.	Addiction Q1
Gaalema, DE. 2012 (11)	129 RN tratados con metadona (n=72) y buprenorfina (n=57).	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, dosis flexible.	Evaluación de neonatos con NAS tras serle asignados a partir de la Escala Finnegan el tratamiento con metadona o buprenorfina.	Comparar el perfil sintomatológico del NAS en neonatos expuestos a metadona y buprenorfina.	<p>Metadona vs buprenorfina:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Puntuaciones Finnegan más elevadas (mayor gravedad NAS).</li> <li>* Frecuentes temblores, reflejo de Moro hiperactivo, irritabilidad excesiva y retraso del crecimiento. La buprenorfina aumenta la incidencia de estornudos.</li> </ul>	El perfil del NAS difiere con la exposición a opioides con diferencias significativas en la incidencia, gravedad e inicio del tratamiento. Los expuestos a metadona presentan un NAS más grave.	Addiction Q1

					* Inicio más temprano del tratamiento (36 vs 59 horas).		
Gaalema et al. 2013 (12)	75 RN. 47 expuestos buprenorfina y 28 a metadona <i>in utero</i> .	Estudio de caso retrospectivo.	Evaluación de los registros médicos de 75 neonatos con el fin de calcular el tiempo de inicio de terapia.	Examinar el tiempo de inicio del tratamiento farmacológico en neonatos expuestos a metadona y buprenorfina <i>in utero</i> .	Mediana de tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento fue más tardía en neonatos expuestos a buprenorfina que a metadona (71 horas frente 34 horas). No depende de la edad materna, sexo, edad gestacional o peso al nacer.	Los neonatos expuestos a buprenorfina requieren tratamiento significativamente más tarde que la metadona.	Drug and Alcohol Dependence Q1
Anagnostis et al. 2011 (13)	13 artículos.	Análisis farmacocinético y farmacodinámico.	Preparación y almacenaje de buprenorfina en frascos de vidrio. Extracción de muestras y colocación en jeringas orales durante 3 y 7 días. Evaluación mediante cromatografía e ionización.	Estandarizar la estabilidad y dosificación de la buprenorfina etanólica para administración sublingual.	Almacenada en botellas de vidrio: Vencimiento en 30 días a Tª ambiente. Almacenada en jeringas: Vence en 7 días a Tª ambiente. Tiempo y temperatura no afectaron a la concentración de buprenorfina.	Una solución etanólica de buprenorfina es estable a temperatura ambiente durante 30 días.	Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics -
Grim et al. 2013 (14)	56 artículos.	Revisión sistemática.		Determinar la severidad y los planes de tratamiento para los recién nacidos con NAS.	* Morfina: Depresión respiratoria, sedación y estreñimiento. Frecuencia de dosis cada 3 o 4 h. Mayor duración estancias hospitalarias y atención de apoyo. * Metadona: Depresión respiratoria, sedación y estreñimiento. Vida media prolongada facilita destete gradual pero con variabilidad impredecible. Fácil dosificación 2 o 3 veces al día. * Buprenorfina: Fácil dosificación y destete. Uso poco estudiado. * Fenobarbital: Sedación excesiva, reducción de la estancia y del uso de opioides diarios. * Clonidina: Sedación, bradicardia, hipotensión. Reduce sintomatología y estancia hospitalaria.	La administración de opioides es el tratamiento de primera línea para el mantenimiento de los síntomas de retirada. Requiere más estudio estandarizar el fármaco ideal para el control de síntomas. Parece que la buprenorfina es una alternativa eficaz, pero existen datos limitados en población neonatal.	Clinics in Perinatology Q1

<p>Hall et al. 2016 (15)</p>	<p>201 RN tratados con buprenorfina (n=38) y metadona (n=163).</p>	<p>Estudio de cohorte retrospectiva.</p>	<p>Evaluación de 6 hospitales de Ohio de 2012 a 2014, donde ingresaban bajo un protocolo de buprenorfina o metadona.</p>	<p>Comparar la duración del tratamiento y la estancia hospitalaria del protocolo con metadona frente a la buprenorfina.</p>	<p>Buprenorfina vs metadona: * No significativo contenido de 30% de alcohol. Sólo se administra 0'2ml en cada dosificación. * Efecto techo depresión respiratoria. * No se identificaron efectos adversos. * Disminución de la duración del tratamiento (9,4 vs 14 días) y de la hospitalización (16,3 vs 20,7 días). * No se detectaron diferencias en el uso de terapia adyuvante (23,7 frente 25,8%)</p>	<p>La elección de la farmacoterapia es un resultado determinante para el NAS. La buprenorfina sublingual puede ser superior en el manejo del NAS en neonatos en relación a la metadona.</p>	<p>American Journal of Perinatology Q3</p>
<p>Bio, LL. Siu, A. Poon, CY. 2011 (16)</p>	<p>37 artículos.</p>	<p>Revisión sistemática.</p>	<p>-</p>	<p>Abordar los factores de riesgo y fisiopatología del NAS, resumir los parámetros de los fármacos más comunes y revisar las terapias estándar juntamente con los agentes más nuevos.</p>	<p>* Morfina: No presencia de alcohol y alcaloides adicionales. Necesidad de realizar diluciones (si no, sobredosisificación x 5). Administración cada 4-6h consume tiempo y recursos. * Metadona: Vida media 26 horas (acumulación medicamentosa). * Fenobarbital: Controla hiperactividad, insomnio e irritabilidad. Altera reflejo de succión y produce sedación excesiva, interacciones medicamentosas, tolerancia a sedantes y contiene 15% alcohol. * Clonidina: Farmacocinética limitada. Suspensión oral no disponible. * Buprenorfina: Incapacidad de prematuros para eliminar metabolito activo por inmadurez ruta glucurónido.</p>	<p>La buprenorfina sublingual es una opción alternativa en el futuro para el NAS, pero existen experiencias y datos limitados hasta la fecha para respaldar su uso como un estándar de práctica.</p>	<p>Journal of Perinatology Q1</p>
<p>Brown, MS. Hayes, MJ.</p>	<p>78 RN a término médicamente</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado doble ciego unicéntrico.</p>	<p>La asignación al azar del tratamiento con metadona o morfina se estratificó</p>	<p>Comparar la duración del tratamiento del NAS</p>	<p>Metadona vs morfina: * Estudios farmacocinéticos limitados.</p>	<p>A pesar de que la metadona acortó el tratamiento de la abstinencia neonatal en</p>	<p>Journal of Perinatology Q2</p>



Thornton, LM. 2015 (17)	estables: expuestos a metadona (n=41) y buprenorfina (n=37).		para el tratamiento materno con metadona o buprenorfina.	entre metadona y morfina.	* Mejor respuesta al tratamiento si administramos metadona al NAS a metadona (mismo perfil de receptor opiáceo). * Reduce duración del tratamiento (14 vs 21 días). * Menor dosis de rescate (6 frente a 9 neonatos)	comparación con la morfina, se necesita un estudio aleatorizado más grande. El tratamiento del NAS puede ser más sensible cuando se individualiza la exposición prenatal.	
Ebner et al. 2008 (18)	53 RN, de los cuales 32 requirieron farmacoterapia. Fueron tratados con metadona (n=15), morfina (n=14) y buprenorfina (n=3).	Estudio cohorte prospectivo.	Administración del tratamiento y valoración de las dosificaciones a partir de puntuaciones Finnegan.	Examinar el efecto del tratamiento materno de mantenimiento con opiáceos sobre la incidencia y momento del NAS. Comparar el tratamiento neonatal estándar con otras alternativas como fenobarbital.	Apgar comparables a bebés de madres no dependientes a opiáceos. No diferencias en el peso, longitud o perímetro cefálico. Inicio tratamiento: 33 horas morfina, 34 horas buprenorfina y 58 horas metadona. Duración tratamiento: 9,9 días morfina y 17,7 días fenobarbital.	Se desaconseja el uso de fenobarbital como terapia estándar para el NAS siendo preferible, en este caso, la morfina.	Drug and Alcohol Dependence Q1
Roncero et al. 2008 (19)	82 artículos.	Revisión sistemática.	-	Describir la eficacia clínica de la buprenorfina en el tratamiento del NAS comparada con placebos y otras alternativas farmacológicas.	Efectos secundarios: * Buprenorfina: Cefalea, hipotensión leve, fatiga y euforia. (muy poco frecuentes por agonismo/antagonismo parcial). No se han descrito intoxicaciones ni interacciones medicamentosas. * Metadona: Torsades de Pointes.	La buprenorfina tiene la misma efectividad que la metadona cuando se administra a dosis adecuadas, sin embargo, es las ventajas de su perfil de seguridad promueven su uso en neonatos.	Trastornos Adictivos -
Osborn, D. Jeffery, H. Cole, M. 2010 (20)	9 estudios que incluyeron 645 RN.	Revisión sistemática.	Búsqueda bibliográfica en CENTRAL, MEDLINE y EMBASE incluyendo ensayos controlados aleatorios y cuasialeatorios del tratamiento del NAS a opiáceos.	Evaluar la efectividad y seguridad de los opiáceos comparados con un sedante y el tratamiento no farmacológico.	Terapia no farmacológica puede reducir el tiempo para recuperar el peso al nacer, pero aumentan la estancia hospitalaria. Fenobarbital disminuye incidencia de convulsiones, pero no existen pruebas de que tenga efecto sobre el fracaso del tratamiento. Morfina disminuye el tiempo de tratamiento e ingreso.	Existieron múltiples limitaciones metodológicas y se requiere más investigación.	Cochrane Database of Systematic Reviews Q1

Hall et al. 2018 (21)	360 RN, tratados con buprenorfina (n=174) y terapia opiode tradicional (n=186).	Estudio de cohorte retrospectivo.	Estudio de una entre 2013 y 2017. Introducción en 2015 de un protocolo que permite el tratamiento con buprenorfina sublingual independientemente del tipo de exposición a opiáceos intrauterinos. Uso de modelos lineales para calcular la velocidad y duración del tratamiento/hospitalización con intervalos de confianza del 95%.	Comparar la duración del tratamiento y el desarrollo neurológico con buprenorfina sublingual versus morfina o metadona.	Buprenorfina vs terapia convencional en términos de duración de: * Tratamiento: 7'4 vs 10'4 días. * Estancia hospitalaria: 12,4 frente 15,2 días.	Independientemente de la sustancia inductora del NAS, la buprenorfina admite una duración más corta en comparación con agentes convencionales.	American Journal of Perinatology Q3
Mücke et al. 2016 (22)	366 RN. * 166 sexo femenino. * 10 gemelos. * 20% prematuros (< 37 SG) * 32% < percentil 10.	Estudio de caso retrospectivo unicéntrico.	Revisión de las historias clínicas de un centro referencial y comparación de los RN que recibieron metadona con buprenorfina.	Comparar la duración del tratamiento y la estancia hospitalaria de la terapia convencional con la administración de buprenorfina.	Media duración del tratamiento: * Metadona: 11 días. * Buprenorfina: 5 días. * Fenobarbital: 9 días. * Morfina: 19 días. La duración hospitalización aumentó 11 días entre 2001-2004 y 19 días entre 2008-2011 asociado a aumentos de las dosis promedio de metadona materna. Fenobarbital: Alteración negativa del neurodesarrollo. Morfina: Prolonga tratamiento casi 3 semanas. Puntajes Finnegan en neonatos sanos aumentan durante las 5-6 semanas de vida.	El uso de la buprenorfina se asocia con una reducción de la severidad del NAS y, por lo tanto, del tratamiento y de la hospitalización.	Klinische Padiatrie Q4

**Abreviaturas:** Electroencefalograma (EEG) · Frecuencia cardiaca (FC) · Miembros inferiores (MMII) · Síndrome de Abstinencia Neonatal (NAS) · Farmacocinético (PK) · Análisis farmacocinético (PPK) · Recién nacido (RN) · Unidad de Cuidados Especiales (SCBU) · Semanas de gestación (SG) · Síndrome (Sd) · Sublingual (SL) · Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).

## *Resumen de los resultados.*

### **Efectos clínicos y sobre el desarrollo neurológico.**

Los hallazgos obtenidos han señalado que los neonatos tratados con terapia opioide convencional reciben mayores puntuaciones en la Escala Finnegan modificada, secundarias a un NAS de mayor gravedad cuya sintomatología es variable. Mientras la metadona destaca por reflejo de Moro hiperactivo, temblores e irritabilidad excesivos y retraso del crecimiento (11); en la exposición a morfina es habitual la aparición de hipertonia en miembros inferiores, movimientos espasmódicos y nerviosismo persistente del tercer al noveno mes de vida (5).

Diversas publicaciones concluyen que la acción parcial de la buprenorfina se diferencia de los opioides completos en su menor supresión de la frecuencia cardiaca, efecto techo en depresión respiratoria (4,15), disminución de los signos de estrés-abstinencia (irritabilidad, excitación e hipertonia), una mejor autorregulación y en la aparición de estornudos (3,10,11). Del mismo modo, sus efectos sobre el neurodesarrollo neonatal han resultado positivos, hecho que se manifiesta en mayores puntuaciones de la Escala NNNS (3,10) y estudios como el realizado por *Kayemba-Kays et al.* donde los electroencefalogramas y ecografías craneales no evidenciaron anomalías particulares (5).

A pesar de que se recomienda el uso de terapia adyuvante ante el fracaso del tratamiento opioide, varios ensayos clínicos mencionan su importante impacto en el desarrollo neurológico neonatal.

El fenobarbital tiene como inconveniente que no sólo no aborda la fisiopatología de la abstinencia sino que produce sedación excesiva, alteración del reflejo de succión, interacciones medicamentosas frecuentes, tolerancia a sedantes, crecimiento cerebral reducido y efectos neuroconductuales negativos a largo plazo (6,14,16,21).

A pesar de que disminuye la incidencia de convulsiones, no existen pruebas de que tenga efecto sobre el fracaso del tratamiento con opioides. Además, Brown et al. evidenciaron un incremento de la duración del tratamiento tras su uso de 9,9 a 17,7 días (21).

En contraposición, la clonidina se ha descrito como neuroprotector demostrando puntuaciones más altas en la Escala NNNS (6). No obstante, su farmacocinética es limitada y la suspensión oral no está disponible en la actualidad (16).

### **Farmacocinética, dosificación y destete del tratamiento.**

A pesar de que la morfina es, de los tres, el fármaco más estudiado, la AAP apoya la inexistencia de estudios a gran escala que estandaricen la dosis inicial, intensificación o destete de los agentes opioides (4). En cambio, McPherson determina el intervalo oral óptimo de la morfina en 0'04-0'1mg/kg cada 3 o 4 horas y dosis similares para la metadona espaciando el horario de administración cada 4 o 6 horas (6).

En la administración de buprenorfina la gran duda gira en torno a su baja disponibilidad sublingual. Por más que se ha observado variabilidad de las concentraciones plasmáticas intra-sujeto, los valores oscilan entre indetectables y 0'9ng/ml en el 98% de los casos (6,8). Algunas de las causas que se plantean es que pueda deberse a cambios de la edad en la tasa del flujo de saliva y pH, grosor de la mucosa oral o en la ingestión accidental (2). Se ha observado también un porcentaje mayor que en adultos de la proporción buprenorfina-norbuprenorfina a causa de la incapacidad de los neonatos por eliminar el metabolito activo debido a la saturación o inmadurez de la ruta del glucurónido (8).

Uno de las posibles razones del éxito de la buprenorfina en cuanto a reducción del tiempo se relaciona con su agonismo-antagonismo parcial capaz de facilitar la retirada precipitada del fármaco (8) cuando la dosis que se está administrando se encuentra dentro del 10% de la dosis inicial. La morfina, en cambio, se va reduciendo lentamente 0'4mg/kg/día para evitar una recidiva de la abstinencia (9).

Kraft et al. utilizaron la Escala Finnegan para valorar el destete efectivo, viendo la necesidad de administrar dosis de rescate si las puntuaciones superaban los 12 puntos. Consideraron la dosis necesaria de buprenorfina en 60 µg/kg/día y 1,2 mg/kg/día de morfina. Si a dosis máxima no se producía estabilización sintomática, se promovía la administración de terapia adyuvante (7).

## **Perfil de seguridad, velocidad de destete y duración del tratamiento-hospitalización.**

Si nos referimos a la buprenorfina, uno de los componentes que forman parte de su fórmula sublingual es un 30% de alcohol, que ha demostrado no ser significativo, pues únicamente se administran 0'2 ml en cada dosificación (15). En comparación, la morfina no presenta alcohol ni alcaloides adicionales, sin embargo, es necesario realizar diluciones donde un error puede producir una sobredosificación que multiplica por cinco la dosis estándar (16).

A pesar de demostrar un potencial de abuso menor que la morfina (6,8), la buprenorfina destaca por la incapacidad de la población neonatal prematura por eliminar el metabolito activo a causa de la inmadurez o saturación de la ruta del glucurónido (16). No obstante, su agonismo-antagonismo parcial hace que los efectos secundarios sean muy poco frecuentes, entre ellos, cefalea, hipotensión leve, fatiga y euforia (19).

Los eventos adversos descritos más comunes de la terapia convencional con opioides son los efectos sedantes, la depresión respiratoria y la disminución de la motilidad intestinal (6,14). Individualmente, uno de los principales inconvenientes de la metadona es su prolongada vida media causante del riesgo potencial de acumulación medicamentosa (16) y, en consecuencia, del riesgo de Torsades de Pointes en el 15% de los neonatos (6,19).

Si hacemos referencia a la duración del tratamiento, muchos son los estudios que validan la reducción significativa de la buprenorfina un 31% (8) en comparación con la morfina, es decir, un intervalo de tiempo entre una y dos semanas (7,9,15). Del mismo modo, la metadona es capaz de reducir el tratamiento de 21 días a 14 frente a la morfina (17).

En términos de tiempo de estancia en el hospital, la buprenorfina también supone una disminución del 24% de la duración de la hospitalización, lo que supondría una disminución de 10 a 12 días (7-9).

Las publicaciones recientes muestran la aparición infrecuente de eventos adversos. Mientras Kraft et al. notificaron en 2008 y 2011 dos ensayos clínicos en los que la administración de buprenorfina se llevaba a término sin incidentes, a excepción de una convulsión sin relación causal con dosificación o toxicidad inducida y una infección por

CMV de etiología intrauterina posiblemente nosocomial (8,9); en un nuevo ensayo clínico de 2017 informaron de 23 eventos adversos leves, de los cuales únicamente se produjeron 2 importantes: una supraglotoplastia asociada a Síndrome de Pierre Robin en el grupo de la buprenorfina y una reparación de hernia inguinal en el grupo de la morfina (7). No obstante, otros autores como Hall et al. no identificaron efectos adversos en una muestra de 38 neonatos expuestos a buprenorfina (15) al igual que Brown et al., cuyo estudio no menciona intoxicaciones ni interacciones medicamentosas (17).

### **Requerimiento de terapia adyuvante.**

Kraft et al. describen la necesidad de administración de fenobarbital en el 15% de los neonatos tratados con buprenorfina sublingual y el 23% en el caso de la morfina oral tras un destete eficaz del tratamiento opioide (7). Del mismo modo, Ng et al. llevaron a cabo un estudio en el que también requirieron su administración en el 25% de los recién nacidos expuestos a buprenorfina, donde demostraron que el agente sedante no intervenía en el aclaramiento de la buprenorfina (2).

En cambio, recientemente se han publicado resultados contradictorios. Mientras autores como Kraft et al. notificaron una menor necesidad de fenobarbital en aquellos neonatos en terapia con morfina frente a buprenorfina (8) o Hall et al. no detectaron diferencias en el uso de terapia adyuvante (23'7 buprenorfina y 25'8% metadona) (15), Osborn afirma la falta de pruebas que demuestren su eficacia en el manejo del NAS tras fracaso de opioides, a pesar de su efecto sobre la reducción de la incidencia en convulsiones (20).

## **5. DISCUSIÓN.**

El Síndrome de Abstinencia Neonatal a opioides es un problema social creciente, por lo cual resulta evidente la necesidad de estandarizar protocolos que guíen el manejo farmacológico en la población neonatal y establezcan criterios de elección basados en la evidencia científica y no en la experiencia previa o preferencias del médico y el hospital (4).

El principal motivo que impulsa la necesidad de investigar de manera más minuciosa el tratamiento estándar del NAS es la incidencia de eventos adversos, pues son

potencialmente graves a corto plazo la significativa depresión respiratoria y la disminución de la motilidad gastrointestinal que conducen a la intolerancia alimentaria y, en concordancia, al estancamiento del crecimiento ponderal de los recién nacidos.

No se trata únicamente de su controversia apoyada por la AAP en cuanto a dosificación y perfil de seguridad secundarios a su desconocida farmacocinética en este tipo de población (4), sino que ponen en evidencia su uso el posible peligro de sobredosificación relacionada a la necesidad de realizar diluciones de la morfina (16) y las 26 horas de vida media de la metadona que conducen a riesgo potencial de acumulación medicamentosa (16) y aparición de *Torsades de Pointes* incidente en el 15% de los neonatos (6).

La buprenorfina surge con el objetivo de obtener un fármaco eficaz en términos terapéuticos, de seguridad, de utilización de recursos; cuya ventaja fundamental frente la terapia convencional opioide es su actividad como agonista-antagonista parcial, pues proporciona un intervalo de dosificación más prolongado, una menor fluctuación, la posibilidad de retirar precipitadamente el fármaco en el proceso de destete y efecto techo sobre la depresión respiratoria (9).

Los eventos adversos descritos por los diferentes artículos no fueron significativos como para contraindicar la buprenorfina en población neonatal, puesto que la etiología no guarda relación causal ni con la dosificación insuficiente ni con toxicidad inducida.

A pesar de que las publicaciones actuales asocian el uso de la buprenorfina con una reducción del 31% en la duración del tratamiento y del 29% del tiempo de ingreso, todavía se desconocen los mecanismos que lo permiten. Es posible que su larga vida media alise los picos y valles que se observan en la morfina y permita una pérdida gradual del agonismo del receptor opioide  $\mu$  (7,8).

El desconocimiento de su farmacocinética requerirá más estudio a causa de la existencia de conclusiones limitadas.

Por una parte, este inconveniente se debe principalmente a un tamaño muestral insuficiente desde una perspectiva estadística, que limita la detección de diferencias adicionales entre los tratamientos del NAS y, en consecuencia, subestima la incidencia y severidad de los eventos adversos. Además, la mayoría de estudios no tiene en cuenta el

origen de la muestra, aún sabiéndose que la genética opioide varía según la etnia (17), y excluye a los neonatos prematuros por sus puntuaciones más leves en las escalas de valoración.

De hecho, no sólo no está claro si los instrumentos de clasificación existentes estarían validados en neonatos pretérmino (7), sino que se ha demostrado en investigaciones previas que neonatos sanos aumentan las puntuaciones de la Escala Finnegan modificada durante las 5-6 primeras semanas de vida. De este modo, aquellos recién nacidos que sufren un síndrome de abstinencia levemente prolongado podrían recibir puntuaciones crecientes a medida que pasa el tiempo alargando aún más la duración de la farmacoterapia (22). Sin tener en cuenta, a su vez, que otro factor de variación de las puntuaciones es pasar por alto cómo las medidas de confort y las terapias no farmacológicas influyen en el alivio de la dependencia física (11,15).

Por otra parte, se le añaden las inquietudes éticas que genera el volumen de sangre requerido para obtener datos significativos (2,16). Razón por la cual no puede demostrarse que su baja biodisponibilidad enteral se deba a cambios relacionados con la edad, la ontogenia del desarrollo de las enzimas metabólicas o la ingestión accidental (8). Es por ello que resulta necesario el establecimiento de un grupo control de neonatos, incluyendo prematuros, que no sólo estudie el proceso por vía sublingual sino que valore a su vez la administración oral del fármaco (2).

A nivel de neurodesarrollo, modelos preclínicos en animales sugieren que la exposición a este agente opioide interrumpe la mielinización del cerebro inmaduro en menor medida que la metadona o la morfina. Extrapolándolo a humanos, se ha evidenciado una mayor circunferencia cefálica, resultados positivos en el desarrollo neurológico a los cuatro meses de edad evaluados midiendo la latencia de los potenciales evocados visuales por inversión de patrón (6), así como EEG y ecografías craneales que no revelaron anomalías particulares (20).

Ante el fracaso del tratamiento opioide, la mayoría de ensayos clínicos recomiendan la administración de fenobarbital. Este barbitúrico no sólo no aborda la fisiopatología del NAS sino que, a su vez, produce graves efectos secundarios como sedación excesiva o alteración del reflejo de succión (16). A pesar de que disminuye la incidencia de convulsiones, no existen pruebas suficientes de que el fenobarbital tenga efecto sobre el



fracaso del tratamiento con opioides (20). *Kraft et al.* observaron el requerimiento del barbitúrico en el 23% de los neonatos expuestos a morfina frente al 15% con buprenorfina (7), datos que predisponen a pensar que la dosis máxima utilizada de tratamiento opioide no era lo suficientemente alta para el control del NAS. A nivel de desarrollo neurológico, se ha demostrado alteración en neonatos evidenciado por menores puntuaciones en la escala NNNS (22).

Se ha descrito también el uso de clonidina, un agonista adrenérgico de acción central que se ha convertido en una terapia potencial para el NAS por su neuroprotección en estudios preclínicos. Diversos ensayos clínicos demuestran la menor duración del tratamiento cuando se utiliza de manera coadyuvante, además de puntuaciones NNNS superiores a corto plazo a causa de su acción potencial como agente neuroprotector contra el daño neuronal provocado por agentes farmacológicos (6). Su principal inconveniente es su farmacocinética limitada en recién nacidos y la inexistencia de suspensión oral, por lo que deben realizarse diluciones meticulosas a partir de una fórmula extemporánea utilizada para inyección epidural.

## **6. CONCLUSIONES.**

Acorde a la tendencia social en los últimos diez años, el Síndrome de Abstinencia Neonatal se ha convertido en un problema prevalente cuya incidencia ha ido en aumento como consecuencia al incremento del consumo de opioides en mujeres gestantes.

Dada la gravedad palpable, resulta evidente la necesidad de crear protocolos que estandaricen la práctica de los profesionales sanitarios con el fin de solucionar la dependencia física de los recién nacidos bajo un nivel de seguridad aceptable.

La mayoría de los estudios que analizan el NAS proceden del continente americano. A nivel español, no destacan investigaciones evidentes que describan la situación del país en cuanto a esta problemática cada vez más común. Por ello, sería recomendable la realización de ensayos clínicos poblacionales con muestras significativas y diversas en etnia, teniendo en cuenta también la prematuridad, y la validación de instrumentos objetivos que evalúen de manera integral a los síntomas de abstinencia en los neonatos.

El tratamiento convencional del NAS se encuentra a día de hoy en controversia a causa de su acción completa en el receptor opioide, responsable tanto de su incidencia en eventos adversos individuales graves como de sus efectos depresores en el sistema respiratorio y en el neurodesarrollo a largo plazo.

Como terapia alternativa se continúa investigando la buprenorfina, cuya acción opioide parcial es capaz de disminuir la duración del tratamiento y de la hospitalización; hecho que a largo plazo no sólo favorecería el vínculo afectivo familiar, sino que incrementaría los índices de calidad haciendo caer las cifras de costes sanitarios e incidencia de infecciones nosocomiales.

Una de las ventajas diferenciadoras puede focalizarse en los resultados positivos del neurodesarrollo en población neonatal en términos de pruebas diagnósticas y puntuaciones en la Escala NNNS. No obstante, deberá seguir siendo investigada de cerca con el fin de determinar los efectos neuroconductuales de la buprenorfina a largo plazo.

En resumen, los hallazgos obtenidos permiten concluir que la revisión bibliográfica ha respondido parcialmente a la pregunta de investigación, ya que la buprenorfina sublingual es una opción alternativa factible en el futuro con un margen de seguridad aceptable tanto para su uso terapéutico en neonatos con NAS hospitalizados como para lograr un control eficaz a nivel ambulatorio. Sin embargo, existen experiencias y datos limitados hasta la fecha para respaldar su uso como un estándar en la práctica.

## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Henry Osorio J. Opiáceos: mecanismos de acción, metabolismo, y relación con el síndrome de abstinencia neonatal. *Biosalud*. 2009;8:153–65.
2. Ng CM, Dombrowsky E, Lin H, Erlich ME, Moody DE, Barrett JS, et al. Population Pharmacokinetic Model of Sublingual Buprenorphine in Neonatal Abstinence Syndrome. *Pharmacotherapy*. 2016;35(7):670–80.
3. Jones HE, Arria AM, Baewert A, Heil SH, Kaltenbach K, Martin PR, et al. Buprenorphine Treatment of Opioid-Dependent Pregnant Women: A Comprehensive Review. *Addiction*. 2012;107(1):5–27.
4. Maguire D. Care of the infant with neonatal abstinence syndrome: Strength of the evidence. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2014;28(3):204–11.
5. Kayemba-Kay's S, Lacyde JP. Buprenorphine withdrawal syndrome in newborns: a report of 13 cases. *Addiction* [Internet]. 2008;98(11):1599–604. Available from: 10.1046/j.1360-0443.2003.00551.x%5Cn<http://ezproxy.lib.ucalgary.ca/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=sih&AN=11168206&site=ehost-live>
6. McPherson C. Pharmacotherapy for Neonatal Abstinence Syndrome: Choosing the Right Opioid or No Opioid at All. *Neonatal Netw* [Internet]. 2016;35(5):314–20. Available from: <http://openurl.ingenta.com/content/xref?genre=article&issn=0730-0832&volume=35&issue=5&spage=314>
7. Kraft WK, Adeniyi-Jones SC, Chervoneva I, Greenspan JS, Abatemarco D, Kaltenbach K, et al. Buprenorphine for the Treatment of the Neonatal Abstinence Syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;376(24):2341–8. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1614835>
8. Kraft WK, Gibson E, Dysart K, Damle VS, Larusso JL, Greenspan JS, et al. Sublingual buprenorphine for treatment of neonatal abstinence syndrome: a randomized trial. *Pediatrics* [Internet]. 2008;122(3):601–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2574639&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
9. Kraft WK, Dysart K, Greenspan JS, Gibson E, Kaltenbach K, Ehrlich ME. Revised dose schema of sublingual buprenorphine in the treatment of the neonatal opioid abstinence syndrome. *Addiction*. 2011;106(3):574–80.

10. Coyle MG, Salisbury AL. Neonatal Neurobehavior Effects following Buprenorphine versus Methadone Exposure. *Addiction*. 2012;1(107):63–75.
11. Gaalema DE, Linares Scott T, Heil SH, Coyle MG, Kaltenbach K, Badger GJ, et al. Differences in the profile of neonatal abstinence syndrome signs in methadone- versus buprenorphine-exposed neonates. *Addiction*. 2012;107(1):53–62.
12. Gaalema DE, Heil SH, Badger GJ, Metayer JS, Johnston AM. Time to Initiation of Treatment for Neonatal Abstinence Syndrome in Neonates exposed in utero to Buprenorphine or Methadone. *Drug Alcohol Depend*. 2013;133(1):266–269.
13. Anagnostis EA, Sadaka RE, Sailor LA, Moody DE, Dysart KC, Kraft WK. Formulation of buprenorphine for sublingual use in neonates. *J Pediatr Pharmacol Ther* [Internet]. 2011;16(4):281–4. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3385042&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
14. Grim K, Harrison TE, Wilder RT. Management of neonatal abstinence syndrome from opioids. *Clin Perinatol*. 2013;40(3):973–4.
15. Hall ES, Isemann BT, Wexelblatt SL, Meinzen-Derr J, Wiles JR, Harvey S, et al. A Cohort Comparison of Buprenorphine versus Methadone Treatment for Neonatal Abstinence Syndrome. *J Pediatr* [Internet]. 2016;170:39–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.11.039>
16. Bio LL, Siu A, Poon CY. Update on the pharmacologic management of neonatal abstinence syndrome. *J Perinatol*. 2011;31(11):692–701.
17. Brown MS, Hayes MJ, Thornton LM. Methadone versus morphine for treatment of neonatal abstinence syndrome: A prospective randomized clinical trial. *J Perinatol*. 2015;35(4):278–83.
18. Ebner N, Rohrmeister K, Winklbaaur B, Baewert A, Jagsch R, Peternell A, et al. Management of neonatal abstinence syndrome in neonates born to opioid maintained women. *Drug Alcohol Depend*. 2008;87:131–8.
19. Roncero C, Sáez-Francàs N, Castells X, Casas M. Eficacia y manejo clínico de la buprenorfina. *Trastor Adict* [Internet]. 2008;10(2):77–87. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1575097308745495>
20. Osborn D, Cole M, Jeffery H. Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010;(10):2–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002059>

21. Hall ES, Rice WR, Folger AT, Wexelblatt SL. Comparison of Neonatal Abstinence Syndrome Treatment with Sublingual Buprenorphine versus Conventional Opioids. *Am J Perinatol*. 2018;35(4):405–12.
22. Mucke S, Nagel M, Siedentopf JP, Buhner C, Huseman D. Neonatal Abstinence Syndrome: Twelve Years of Experience at a Regional Referral Center. *Thieme* [Internet]. 2017;(229):32–9. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medp&NEWS=N&AN=27723910>

## 8. ANEXOS.

### Anexo 1. Escala Finnegan modificada.

A. Alteraciones del sistema nervioso central	
Llanto agudo	2
Llanto continuo	3
Duerme < 1 hora después de comer	3
Duerme < 2 horas	2
Duerme < 3 horas	1
Reflejo de Moro hiperactivo	2
Reflejo de Moro marcadamente hiperactivo	3
Temblo ligero al ser estimulado	1
Temblo moderado o grave al ser molestado	2
Temblo ligero espontáneo	3
Temblo moderado o grave espontáneo	4
Hipertonía muscular	2
Excoiciaciones	1
Mioclónias	3
Convulsiones generalizadas	5

B. Alteraciones vegetativas y respiratorias	
Sudoración	1
Temperatura 37.2-38.3° C	1
Temperatura 38.4° C	2
Bostezos frecuentes	1
Erupciones cutáneas fugaces	1
Obstrucción nasal	1
Estornudos frecuentes	1
Aleteo nasal	2
Frecuencia respiratoria > 60/min	1
Dificultad respiratoria y tiraje	2

C. Alteraciones gastrointestinales	
Succión con avidez	1
Rechazo del alimento	2
Regurgitaciones	2
Vómitos intensos	3
Heces blandas	2
Heces líquidas	3

#### Interpretación de la Escala Finnegan:

0-7: No Síndrome de Abstinencia.

8-12: Síndrome de Abstinencia Leve o Moderado.

13-16: Síndrome de Abstinencia Moderado – Severo.

>16: Síndrome de Abstinencia Severo.

*La puntuación de 8 o superior, en tres valoraciones consecutivas, exige el tratamiento con opiáceos y depresores del SNC.*

### Anexo 2. Estrategia de búsqueda.

Metabuscador	Biblioteca Virtual en Salud – BVS			
Combinaciones	1er Nivel	X	3er Nivel	
	2do Nivel	X	Otros	
Límites introducidos	Idiomas (español e inglés) y Años (2008-2018)			
Resultados	1er Nivel	Nº 186	Resultado final	
	2do Nivel	Nº 42	6	
	3er Nivel	Nº	Criterios de Exclusión	
	Otros	Nº	Sin interés para mi tema de investigación	X
			Déficit de calidad del estudio	
		Dificultades para la obtención de fuentes primarias		
<b>Base de Datos Específica 1</b>	<b>Pubmed</b>			
Combinaciones	1er Nivel	X	3er Nivel	
	2do Nivel	X	Otros	
Límites introducidos	Publication dates: 10 years.			
Resultados	1er Nivel	Nº 160	Resultado final	
	2do Nivel	Nº 34	6	
	3er Nivel	Nº	Criterios de Exclusión	
	Otros	Nº	Sin interés para mi tema de investigación	X
			Déficit de calidad del estudio	X
		Dificultades para la obtención de fuentes primarias		
<b>Base de Datos Específica 2</b>	<b>CINAHL</b>			
Combinaciones	1er Nivel	X	3er Nivel	
	2do Nivel		Otros	
Límites introducidos				
Resultados	1er Nivel	Nº 121	Resultado final	
	2do Nivel	Nº 20	5	
	3er Nivel	Nº	Criterios de Exclusión	
	Otros	Nº	Sin interés para mi tema de investigación	X
			Déficit de calidad del estudio	

			Dificultades para la obtención de fuentes primarias	
<b>Base de Datos Específica 3</b>	<b>SciELO</b>			
Combinaciones	1er Nivel	X	3er Nivel	
	2do Nivel		Otros	
Límites introducidos				
Resultados	1er Nivel	Nº 14	Resultado final	
	2do Nivel	Nº	1	
	3er Nivel	Nº	Criterios de Exclusión	
	Otros	Nº	Sin interés para mi tema de investigación	X
			Déficit de calidad del estudio	X
			Dificultades para la obtención de fuentes primarias	
<b>Base de Datos de Revisión</b>	<b>Biblioteca Cochrane Plus</b>			
Combinaciones	1er Nivel	X	3er Nivel	
	2do Nivel		Otros	
Límites introducidos				
Resultados	1er Nivel	Nº 4	Resultado final	
	2do Nivel	Nº	1	
	3er Nivel	Nº	Criterios de Exclusión	
	Otros	Nº	Sin interés para mi tema de investigación	X
			Déficit de calidad del estudio	
			Dificultades para la obtención de fuentes primarias	

### Anexo 3. Escala NICU Neurobehavioral Network Scale.