
OPIÁCEOS: MECANISMOS DE ACCIÓN, METABOLISMO, Y RELACIÓN CON EL SÍNDROME DE ABSTINENCIA NEONATAL

José Henry Osorio¹

RESUMEN

Los niños expuestos a ciertas drogas *in utero*, pueden resultar físicamente dependientes de estas, sufriendo después del nacimiento síntomas de abstinencia, lo que se denomina síndrome de abstinencia neonatal (NAS). Los niños con NAS presentan disfunción multisistémica, que involucra los sistemas nervioso, gastrointestinal y respiratorio. La presente revisión analiza la literatura disponible, relacionada con el consumo de opiáceos por la madre gestante y el síndrome de abstinencia neonatal.

Palabras clave: neonato, opiáceos, embarazo, metabolismo, drogas de abuso.

OPIATES: ACTION MECHANISMS, METABOLISM AND RELATION WITH THE NEONATAL ABSTINENCE SYNDROME

ABSTRACT

Infants exposed to certain drugs *in utero* can become physically dependant on them and after birth they suffer the withdrawal symptoms, this is phenomenon is called neonatal abstinence syndrome (NAS). Infants with NAS have multi-system dysfunction involving the central nervous, gastrointestinal and respiratory systems. The present review analyses the literature related to opiates consumption by pregnant women and NAS.

Key words: neonate, opiates, pregnancy, metabolism, abused drugs.

¹ Universidad de Caldas, Laboratorio de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, Departamento de Ciencias Básicas de la Salud. Manizales, Colombia. E-mail: jose.osorio_o@ucaldas.edu.co

INTRODUCCIÓN

El consumo de drogas de abuso entre las mujeres en embarazo tiende a convertirse en un grave problema tanto para la gestante como para el bebé, debido a que se incrementa el riesgo de complicaciones durante el embarazo y puede causar daño permanente en el niño, de manera directa o indirecta.

Por consiguiente, es de suma importancia, la actualización permanente relacionada con el consumo de drogas de abuso y sus efectos en la mujer gestante y el bebé. Lo anterior se debe a que el consumo de drogas se ha incrementado a partir de 1970, constituyéndose en un problema de primer orden soportado por factores que favorecen el consumo de drogas ilícitas, como por ejemplo, el carácter competitivo de la sociedad actual, la incomunicación social, la discriminación, el abandono, la desorganización de la estructura familiar, los antecedentes familiares de consumo de alcohol y la existencia de múltiples redes de narcotráfico, entre otros (1). En Latinoamérica, los estudios sobre el consumo de drogas psicoactivas muestran que en poblaciones con edades promedio entre los 16 y los 64 años, el monoconsumo de drogas ilegales incluye hasta 66,5% de la población con predominio del consumo de *cannabis* y un mayor consumo en general por parte de la población masculina (2, 3), revelando una similitud con respecto a los resultados encontrados en otras regiones del planeta (4-6) Sin embargo, y a pesar de que el consumo de opioides en Latinoamérica es menor al compararlo con otras regiones debido a que el costo de estos es mayor en países en desarrollo que en países desarrollados, tanto en su valor monetario absoluto como en el porcentaje de los ingresos mensuales *per capita*, es preocupante ver que los estudios de los últimos años muestran a Colombia ocupando un quinto puesto entre 22 países latinoamericanos analizados con relación al consumo de morfina y a la disponibilidad de opioides en toda esta región (7).

Los opiáceos se caracterizan químicamente por presentar una estructura fenantrénica o bencilisoquinolínica, dependiendo de si son naturales o semi-sintéticos y están clasificados en tres grupos, a saber: opiáceos naturales: morfina, codeína, y tebaína, (hasta 26 alcaloides naturales fenantrénicos). Opiáceos semi-sintéticos: heroína, dextrometorfán, dihidrocodeína, y oximorfona, entre otros. Opiáceos sintéticos: meperidina, difenoxilato, fentanilo, loperamida, metadona y otros. Se clasifican como opioides a los agonistas y antagonistas de los opiáceos, con actividad farmacológica de “tipo morfina” (8). Las alteraciones adaptativas causadas por los opiáceos conocidas como tolerancia, dependencia física, y síndrome de abstinencia se definen como respuestas celulares y fisiológicas a la exposición repetida a los opiáceos. La dependencia física se manifiesta indirectamente con alteraciones fisiológicas y síntomas físicos que ocurren cuando los opiáceos son retirados. Así mismo, la tolerancia hace referencia a la necesidad de incrementar la dosis consumida para alcanzar los efectos que anteriormente se conseguían con dosis menores de la droga. El síndrome de abstinencia por opiáceos, es decir la manifestación conductual de dependencia física, es el conjunto de síntomas somáticos y autonómicos que ocurren ante una parada abrupta en el suministro de un agonista opiáceo o la administración de un antagonista opiáceo (9). La presente revisión analiza la literatura disponible, relacionada con el consumo de opiáceos por la madre gestante y síndrome de abstinencia neonatal.

MECANISMOS DE ACCIÓN

Los opiáceos han sido usados desde la antigüedad con propósitos médicos (analgésicos) y recreacionales (eufóricos). Estas drogas ejercen sus efectos agonistas sobre los receptores opiáceos, los cuales están localizados sobre las superficies celulares. El sistema nervioso central (SNC) cuenta con dos tipos principales de receptores. Los que están localizados

directamente sobre los canales iónicos (tipo 1), por lo cual su activación y respuesta tiene lugar en milisegundos; y los caracterizados por estar ligados a proteínas G, cuya activación y respuesta tiene lugar en segundos (tipo 2) (10).

Los opiáceos son altamente liposolubles y por eso, su distribución por el sistema nervioso central y, por lo tanto, su acción central, son marcadas, produciendo sus efectos mediante estimulación del sistema de receptores opioides, integrado por los receptores MU (μ), Delta (δ), y Kappa (κ). Los opiáceos interactúan primariamente con los receptores MU, los cuales están más directamente relacionados con los fenómenos de dependencia y abstinencia (11). En humanos y animales de experimentación, la exposición a los agonistas de los receptores MU (morfina, metadona, heroína) conlleva a alteraciones adaptativas a nivel celular, molecular, psicológico y conductual (12). Este receptor acoplado a proteína G modula diversos sistemas fisiológicos incluyendo la respuesta al dolor y al estrés, la motilidad gastrointestinal y la función inmune (13). Los ligandos endógenos para MU son la β -endorfina y las encefalinas. Mediante la inhibición de las neuronas del sistema GABAérgico, la estimulación de los receptores MU, además, resulta en desinhibición de las vías centrales de la dopamina (mesolímbica-mesocortical), lo que refuerza las propiedades de los opiáceos (14).

Los receptores MU a su vez se subdividen en dos grupos y se localizan en la corteza cerebral (lámina IV), tálamo y zona periacueductal; los receptores MU-1 son los responsables de la analgesia supraespinal y la euforia; y los MU-2 de la depresión respiratoria y de los efectos gastrointestinales y la dependencia física. El movimiento iónico a través de los canales correspondientes completa la aparición de los efectos respectivos; así, el de tipo analgésico depende de la acción sobre los receptores MU en cada una de las localizaciones de estos e inhibición de la liberación de la sustancia P en las terminaciones nerviosas aferentes y de

la postsináptica de dicha sustancia sobre las interneuronas y neuronas eferentes de los haces espinotalámicos (15).

Los receptores Delta se localizan en la corteza frontal, sistema límbico y tubérculo olfatorio, su estimulación produce analgesia espinal, supraespinal y sedación; y los receptores Kappa, que se encuentran localizados en la médula espinal producen analgesia espinal, sedación, disforia y efectos psicomiméticos (16).

Además han sido reportados otros dos tipos de receptores opioides, los Sigma (σ) que producen efectos psicomiméticos, alucinaciones, disforia, taquicardia, hipertensión arterial, estimulación vasomotora y respiratoria, y los Epsilon (ϵ), hasta ahora poco conocidos (17).

Existe también evidencia de que redes neuronales no opioides (glutamatérgica, noradrenérgica, colinérgica, dopaminérgica, GABAérgica, purinérgica serotoninérgica, de colecistoquinina, y de óxido nítrico, entre otras), están también involucradas en la mediación del desarrollo y expresión de la tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia por opiáceos (18).

Otros mecanismos relacionados con las proencefalinas explican los síndromes de dependencia, tolerancia y supresión o abstinencia, en tanto los efectos depresores de la función sexual están vinculados con la acción sobre el hipotálamo. Se observa una disminución de la secreción de FSH, LH, ACTH y, en virtud de ello, una reducción de la concentración plasmática de testosterona y cortisol, pero en los drogodependientes activos, con tolerancia manifiesta, los niveles de las hormonas sexuales son normales; fenómeno similar de tolerancia se evidencia en la depresión respiratoria (19).

Sin embargo, se han encontrado diferencias sustanciales al comparar los efectos de los opiáceos en los sistemas de los adultos y los neonatos, lo que puede ser importante para entender el síndrome de abstinencia neonatal

(NAS). Estas diferencias pueden ser observadas estudiando los sistemas glutamatérgico y noradrenérgico por ejemplo (20, 21).

La neurotransmisión glutamatérgica vía receptores ionotróficos del N-metil-D-aspartato (NMDA 1) y el ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-isoxazol-4-propionico (AMPA1), así como receptores glutamato metabotróficos se encuentran relacionados con la plasticidad neuronal y conductual inducida por los opiáceos (22, 23). El papel específico de cada uno de estos receptores glutamatérgicos en la neuroplasticidad inducida por opiáceos puede ser regulado por el desarrollo. En animales adultos, la unión de un agonista al receptor opiode MU resulta en afluencia de calcio (Ca^{2+}) vía receptores NMDA, con la subsecuente activación de segundos mensajeros calcio-dependientes tales como el óxido nítrico (NO-1), el cual es sintetizado por la óxido nítrico sintetasa (NOS-1). Por esa razón no es de extrañar entonces que la tolerancia y dependencia a los opiáceos pueda ser modulada por la cascada NMDA/NO (24, 25). En animales adultos, el consenso general es que los antagonistas de los receptores NMDA inhiben el desarrollo, pero no la expresión de tolerancia, dependencia y abstinencia a los opiáceos (26). Jones y Barr (27), desarrollaron un interesante estudio anatómico para determinar si los circuitos responsables de la abstinencia a los opiáceos en adultos, es similar en los neonatos. Fue demostrado que mediante inyecciones de metilnaxonium, un antagonista hidrofílico del receptor opiode, dentro de las neuronas situadas al lado de las neuronas del coeruleus del lugar geométrico (LC), una región del vástago de cerebro sabida para el despertar de regulación y ansiedad, pero no en la amígdala, se precipitó la abstinencia a la morfina en ratas a los 7 días de nacidas. Se concluyó entonces que estos circuitos son similares en neonatos y en adultos, pero las conductas expresadas son específicas de la edad.

Todas las drogas de abuso comparten una característica común, dependiendo del patrón y modo de uso, se presenta un rápido

incremento o disminución en la función del receptor y/o transportador, en la actividad del neurotransmisor o neuropéptido, y en la señalización de los segundos mensajeros. Cambios en la expresión genética de las proteínas diana siguen a exposiciones repetidas y frecuentes a la droga de abuso. Suspender el consumo, también lleva a cambios similares, todo lo cual puede ser responsable de los fenómenos característicos de las enfermedades adictivas tales como la tolerancia, dependencia, síndrome de abstinencia y recaídas (28).

El sistema noradrenérgico tiene un importante papel en la expresión de los síntomas del síndrome de abstinencia a los opiáceos en adultos y en neonatos como resultado de activación neuronal (29-31). Al realizar un retiro abrupto luego del consumo crónico de opiáceos, múltiples cambios adaptativos ocurren, incluyendo superactivación de adenilciclasa con subsecuente elevación de cAMP, lo cual conlleva a una liberación excesiva de noradrenalina, seguido por la unión de noradrenalina a receptores noradrenérgicos en células y neuronas. Esta excesiva liberación de noradrenalina lleva a una sobreactivación del sistema nervioso autónomo (32-34). Los receptores alfa adrenérgicos y MU se encuentran frecuentemente localizados en neuronas y células de las que se cree son los sustratos neuroratómicos para los síntomas simpáticos de la abstinencia a los opiáceos (35, 36).

Por esa razón, la clonidina, un receptor central agonista alfa 2 adrenérgico, disminuye la hiperactivación de las neuronas LC durante el retiro de los opiáceos y es clínicamente utilizado para atenuar los síntomas de esta abstinencia en humanos (37, 38). La clonidina reduce la hiperactividad noradrenérgica en el cerebro, como ha sido medido mediante cambios en los niveles de cAMP y noradrenalina así como la expresión del gen *caos* para síntesis proteica en respuesta a síndrome de abstinencia a opiáceos provocado en animales adultos (39).

El mecanismo de acción de los receptores opiodes por lo tanto, en su mayoría presinápticos, se

basa en la modulación inhibitoria del SNC y el plexo mientérico, como consecuencia de una acción inhibitoria sobre la liberación de los neurotransmisores excitadores. La euforia, y demás acciones sobre el estado de ánimo, se relacionan con la elevación de la actividad dopaminérgica de los agonistas MU.

METABOLISMO Y BIOTRANSFORMACIÓN DE OPIÁCEOS Y OTROS OPIOIDES

La morfina, un alcaloide fenantreno, todavía hoy se deriva del extracto lechoso del *Papaver somniferum*, debido a la dificultad para su producción sintética. La morfina comprende aproximadamente el 10% del extracto de opio de la planta. La diacetilmorfina (heroína) fue sintetizada por primera vez en 1874 y luego comercializada como heroína por Bayer en 1898 (40, 41). La heroína es una pro-droga lipídica soluble, que ejerce solamente su efecto después de metabolizarse a 6-monoacetilmorfina (6-MAM) y morfina (42-44). La heroína tiene poca biodisponibilidad vía oral y sufre metabolismo completo, con remoción sanguínea mayor que el límite superior del flujo sanguíneo hepático, indicando factores metabólicos extrahepáticos (45, 46). La heroína es metabolizada a 6-MAM y luego a morfina mediante hidrólisis de los enlaces éster, catalizada por tres esterasas: pseudocolinesterasa, carboxilesterasa-1 humana (hCE-1) y carboxilesterasa-2 humana (hCE-2) (47, 48). En humanos la heroína es metabolizada mediante hidrólisis del grupo 3-acetil y convertida en 6-MAM en el hígado, por hCE-1 y hCE-2, en el suero por la pseudocolinesterasa y además no enzimáticamente en el suero. Mientras que las tres enzimas catalizan rápidamente la hidrólisis de heroína a 6-MAM, sólo hCE-2 cataliza la hidrólisis de 6-MAM a morfina, con alta eficiencia (49, 50). La morfina sufre glucuronidación por la uridinadifosfato glucuronosiltransferasas (UDP glucuronosiltransferasas) dando el metabolito inactivo morfina-3-glucorónido (M3G) y en menor cantidad, el agonista MOR M6G (51).

Durante el análisis de 5 personas presentando síndrome de Gilbert, caracterizado por una glucuronidación deficiente debido a un polimorfismo en el gen que codifica UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1, no se mostró alteración en el metabolismo de la morfina o diferencia alguna en la concentración plasmática versus tiempo para M6G y M3G, cuando se compararon con controles (52). La región C-161T en el gen que codifica UGT 2B7 (UGT2B7), ha sido identificada en individuos con bajas tasas de glucuronidación; los sujetos con esta región, muestran relaciones reducidas M6G/morfina; debido a que fue encontrada en desequilibrio con el no-sinónimo C802T SNP ((His268Tyr) en el exón 2, no queda claro todavía cuál de estas dos variantes es la variante funcional (53). Otros estudios también han identificado polimorfismos en el gen que codifica UGT2B7, sin embargo, ninguno altera la remoción de la morfina o la formación y remoción de M6G y M3G (54-57).

La mayoría de los opiáceos (diferentes de la morfina y la heroína), como la codeína, son metabolizados por enzimas P450 (CYP). Mientras una porción de la codeína sufre glucuronidación, esta es además odometilada, lo mismo que sus congéneres oxicodona e hidroxicodeína, hacia el metabolito más potente y activo, la morfina (oximorfona e hidromorfona a oxicodona e hidrocodona, respectivamente) por CYP2D6. Más de 60 variantes (incluyendo duplicación de genes, deleciones, *splicing* alternativo, inserciones y deleciones con cambios en el marco de lectura, y SNPs impartiendo substituciones de aminoácidos) de el gen CYP2D6 han sido identificadas (58).

Algunas de estas variantes incrementan el metabolismo de estas drogas hacia sus metabolitos más potentes, mientras otros, disminuyen el metabolismo. La potencia analgésica y la responsabilidad del abuso de las medicaciones con opioides, puede por lo tanto estar influenciada por variantes en este gen (59-62). La inhibición farmacológica de CYP2D6

con fluoxetina o quinidina, lo cual reduce significativamente la formación de morfina, seguido de la administración de codeína (63), ha fallado sin embargo, para reducir la ingestión diaria de codeína en un pequeño grupo de adictos a la codeína (64).

El efecto de los alelos CYP2D6 resultando en metabolismo bajo comparado con metabolismo ultrarrápido, ha sido investigado en sujetos sostenidos con metadona. Aunque el metabolismo de la metadona es primariamente mediado por CYP3A4, los investigadores encontraron una disminución significativa en las concentraciones de metadona para la relación dosis/peso, en metabolizadores ultrarrápidos, pero esto no parece influir en el resultado del tratamiento comparado con el grupo de metabolizadores bajos (65). Los medicamentos estándar utilizados en el tratamiento de la adicción a los opiáceos como metadona, Levon-acetilmadol (LAAM), y buprenorfina, son todos metabolizados primariamente por CYP3A4 (66). El uso concomitante de medicamentos que inducen (ej. rifampicina, fenitioina) o inhiben (ej. fluoxetina, cimetidina, saquinavir) CYP3A4, pueden resultar en síndrome de abstinencia o sedación, respectivamente. Los polimorfismos que afectan la función de CYP3A4 pueden similarmente influir sobre la eficacia de estos fármacos. Más de 20 variantes de CYP3A4 han sido identificadas y algunas que incrementan o disminuyen la función de CYP3A4 y alteran el metabolismo de la testosterona (un sustrato de CYP3A4) (67, 68).

Los efectos funcionales de otras variantes CYP3A4, no han sido determinados y no hay reportes acerca de las posibles modificaciones del metabolismo de los medicamentos usados en el tratamiento de enfermedades adictivas.

SÍNDROME DE ABSTINENCIA NEONATAL POR OPIÁCEOS

Se entiende como síndrome de abstinencia neonatal a una serie de problemas que

experimenta un recién nacido cuando se le retira de la exposición a sustancias, drogas o narcóticos. Se estima que uno de cada 10 recién nacidos puede haber estado expuesto a drogas durante el período intrauterino. Las drogas de abuso que la embarazada puede consumir son muy variadas así como sus efectos sobre el feto y el neonato. El síndrome de abstinencia va a presentarse con mucha frecuencia (55-94% en los expuestos a opioides o a heroína). Los signos aparecen alrededor de las 72 horas posteriores al nacimiento en la mayor parte de los casos. El cuadro dura de 8 a 16 semanas, o más (69), y las manifestaciones iniciales son variables; pueden tener un comienzo leve y transitorio, intermitente o tardío, o comenzar de manera aguda, mostrar mejoría y cambiar a un cuadro de abstinencia subaguda. El cuadro de abstinencia es más intenso en niños cuya madre ha sido usuaria de drogas por largo tiempo, y cuanto más cerca del parto sea el consumo de la droga, mayor será el retraso de aparición y más intensos los signos (70, 71). Clínicamente el NAS se describe como un cuadro generalizado que se caracteriza por 21 signos observados más a menudo en los niños con dicho síndrome, los cuales pueden ser agrupados por sistemas así: sistema nervioso (hipertonía, temblores, hiperreflexia, irritabilidad e inquietud, llanto agudo, perturbaciones del sueño, convulsiones); sistema nervioso autónomo (bostezos, congestión nasal, sudoración excesiva, estornudos, febrícula, manchas irregulares en la piel); vías gastrointestinales (diarrea, vómitos, deficiencia de la alimentación, regurgitación, deglución dismadura, succión excesiva); vías respiratorias (taquipnea), además incluye otros signos como excoriación de la piel e irregularidades de la conducta (72).

El síndrome de abstinencia neonatal por opiáceos se caracteriza por alteraciones en el sistema nervioso y autónomo, tracto respiratorio y sistema respiratorio (73-75) manifestándose por hiperexcitabilidad, llanto incesante, tremor, diarrea, taquipnea, intolerancia a los alimentos y, en algunos casos, convulsiones (76-80);

además, se ha reportado incremento en la presentación del síndrome de muerte súbita del lactante en niños expuestos a los opiáceos (81-83). El sistema opioide del recién nacido humano, y presumiblemente el de la rata, es estructuralmente y funcionalmente diferente del sistema del adulto, pudiéndose presentar cambios significativos en este sistema antes y después del nacimiento (84). La abstinencia a los opiáceos difiere entre neonatos y adultos, como ha sido demostrado mediante experimentación en biomodelos (85).

En general, los neonatos de madres heroinómanas o mantenidas con metadona exhiben NAS por opiáceos inmediatamente después de nacer, lo cual requiere un tratamiento intensivo y extendido (86-88). Los niños nacidos de madres mantenidas con metadona se caracterizan después del nacimiento porque lloran incesantemente, son más lábiles, trémulos, irritables, excitados, despiertos, hipertónicos, responden pobremente a estímulos visuales y tienen menor madurez motora (89).

Datos de 1992 reportan que de 7.000 casos de niños expuestos a heroína y metadona, nacidos anualmente en Estados Unidos, aproximadamente entre el 55 al 94% presentaron síntomas de NAS (90).

Dentro de las opciones terapéuticas para la adicción a los opiodes en mujeres gestantes el uso de buprenorfina se encuentra menos relacionado con NAS (91).

El tratamiento del NAS en niños expuestos a heroína o metadona oscila entre 17 y 20 días, en promedio; 50 a 60% de los recién nacidos expuestos in útero a los opiáceos necesitarán alguna intervención farmacológica para controlar el cuadro de abstinencia (92). La farmacoterapia se comienza sólo si con medidas

de apoyo no se controla el cuadro de abstinencia; y entre los fármacos utilizados para tratar el NAS están el fenobarbital, el elixir paregórico, la tintura de opio, la morfina por vía oral, el diazepam y la clorpromazina (93).

Se sugiere el uso de los opiáceos para tratar NAS por exposición a ellos y como sedantes en niños con NAS causado por exposición a productos no opiáceos o varios fármacos o drogas. El opiáceo más indicado es una solución oral de morfina porque el elixir paregórico y la tintura de opio poseen un alto contenido de alcohol. El elixir paregórico también contiene alcanfor, aceite de anís y ácido benzoico. Los opiáceos no causan somnolencia en el niño ni interfieren en su alimentación y son eficaces para controlar las alteraciones de vías gastrointestinales. Una vez que se controla el cuadro de abstinencia, es posible disminuir gradualmente el uso de los fármacos hasta interrumpirlo (94).

CONCLUSIÓN

El síndrome de abstinencia neonatal puede presentarse debido al consumo de opiáceos durante el embarazo. Los neonatos de madres heroinómanas o mantenidas con metadona exhiben NAS por opiáceos inmediatamente después de nacer, y requieren un tratamiento intensivo y extendido, el cual debe comenzar con medidas de apoyo tendientes a controlar el cuadro de abstinencia. Entre los fármacos utilizados para tratar el NAS están el fenobarbital, el elixir paregórico, la tintura de opio, la morfina por vía oral, el diazepam y la clorpromazina. Es necesario vigilar, controlar, apoyar y aconsejar a la madre gestante tanto si consume opiáceos por instrucción médica, como si los utiliza de manera recreacional, tratando de evitar posibles complicaciones futuras en el neonato.

BIBLIOGRAFÍA

1. Quiroga PN, Panzuto R, Álvarez G, Mirson DJE, Ochoa CF, Assem EM, et al. First analytical chemistry study on drug abuse in the Buenos Aires (Argentina) university students. *Il Farmaco* 1998;53:389-94.
2. Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (ONUDD), Organización de los Estados Americanos (OEA/CICAD). Primer Estudio Comparativo sobre Uso de Drogas en Población Escolar Secundaria de Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Chile, Ecuador, Paraguay, Perú y Uruguay. Lima: Tetis Graf; 2006.
3. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (OEDT). Informe Anual 2004. El problema de la drogodependencia en la Unión Europea y en Noruega. Bélgica: Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas; 2004.
4. Instituto Nacional sobre la Drogadicción de Estados Unidos (NIDA). Tendencias Nacionales. InfoFacts Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos - Institutos Nacionales de la Salud; Diciembre 2004.
5. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (OEDT). Informe Anual 2005. El problema de la drogodependencia en Europa. Bélgica: Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas; 2005.
6. De Lima L, Sweeney C, Palmer L, Bruera E. Potent analgesics are more expensive for patients in developing countries: a comparative study. Poster presentation at the International Association for the Study of Pain (IASP) 10th World Congress on Pain, San Diego; August 2002.
7. Pain & Policy Studies Group. University of Wisconsin. WHO Collaborating Center. Descripción de la disponibilidad de opioides en América Latina. *Rev Iberoam Dolor* 2008;3:18-22.
8. Camí J. Drogas de diseño: ¿un nuevo reto? En: Laporte JR, ed. *Avances en Terapéutica* 16. Barcelona: eds. Científico Técnicas masson-Salvat; 1992. pp. 211-223.
9. Pergera I, Rentschb KM, Kullak-Ublickc GA, Verottad D, Fatteringera K. Oral heroin in opioid-dependent patients: Pharmacokinetic comparison of immediate and extended release tablets. *Europ J Pharmaceut sci* 2009;3(6):421-432.
10. Sargeant TJ, Miller JH, Day DJ. Opioidergic regulation of astroglial/neuronal proliferation: where are we now? *J Neurochem* 2008;107(4):883-97.
11. Nestler EJ, Hope BT, Widnell KL. Drug addiction a model for the molecular basis of neural plasticity. *Neuron* 1993;11:995-1006.
12. Nestler EJ, Aghajanian GK. Molecular and cellular basis of addiction. *Science* 1997;278:58-63.
13. Nestler EJ. Molecular mechanisms of drug addiction. *J Neurosci* 1992;12:2439-50.
14. Clouet DH, Iwatsubo K. Mechanisms of tolerance to and dependence on narcotic analgesic drugs. *Annu Rev Pharmacol* 1975;15:49-71.
15. Becker A, Grecksch G, Brodemann R, Kraus J, Peters B, Schroeder H, et al. Morphine self-administration in μ -opioid receptor-deficient mice. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2000;361:584-89.
16. Arnsten AF. Through the looking glass: differential noradrenergic modulation of prefrontal cortical function. *Neural Plast* 2000;7:133-46.
17. Areda T, Köks S, Philips MA, Vasar E, Karis A, et al. Alterations in opioid system of the rat brain after cat odor exposure. *Neurosci Lett* 2005;29:377(2):136-9.

18. Robinson SE, Guo HZ, McDowell KP, Pascua JR, Enters EK. Prenatal exposure to methadone affects central cholinergic neuronal activity in the weanling rat. *Brain Res Dev Brain Res* 1991;64:183-188.
19. van Ree JM, Gerrits MA, Vanderschuren LJ. Opioids, reward and addiction: An encounter of biology, psychology, and medicine. *Pharmacol Rev* 1999;51:341-396.
20. Vaccarino AL, Kastin AJ. Endogenous opiates: 1999. *Peptides* 2000;21:1975-2034.
21. Vaccarino AL, Kastin AJ. Endogenous opiates: 2000. *Peptides* 2001;22:2257-2328.
22. Jackson A, Mead AN, Stephens DN. Behavioural effects of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate-receptor antagonists and their relevance to substance abuse. *Pharmacol Ther* 2000;88:59-76.
23. Zhu H, Barr GA. The role of AMPA and metabotropic glutamate receptors on morphine withdrawal in infant rats. *Int J Dev Neurosci* 2004;22:379-395.
24. Özek M, Uresin Y, Gungor M. Comparison of the effects of specific and nonspecific inhibition of nitric oxide synthase on morphine analgesia, tolerance and dependence in mice. *Life Sci* 2003;72:1943-51.
25. Pasternak GW, Kolesnikov YA, Babey AM. Perspectives on the N-methyl-D-aspartate / nitric oxide cascade and opioid tolerance. *Neuropsychopharmacology* 1995;13:309-13.
26. Trujillo, KA. Are NMDA receptors involved in opiate-induced neural and behavioral plasticity? A review of preclinical studies. *Psychopharmacology* 2000;151:121-41.
27. Jones KL, Barr GA. Injections of an opioid antagonist into the locus coeruleus and periaqueductal gray but not the amygdala precipitates morphine withdrawal in the 7-day-old rat. *Synapse* 2001;39:139-51.
28. Saiz PA, García-Portilla MP, Flórez G, Arango C, Corcoran P, Morales B, et al. Differential role of serotonergic polymorphisms in alcohol and heroin dependence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(4):695-700.
29. Benavides M, Laorden ML, Milanes MV. Involvement of 3',5'-cyclic adenosine monophosphate-dependent protein kinase in regulation of Fos expression and tyrosine hydroxylase levels during morphine withdrawal in the hypothalamic paraventricular nucleus and medulla oblongata catecholaminergic cell groups. *J Neurochem* 2005;92:246-254.
30. Ceger P, Kuhn CM. Opiate withdrawal in the neonatal rat: Relationship to duration of treatment and naloxone dose. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;150:253-259.
31. Maldonado R. Participation of noradrenergic pathways in the expression of opiate withdrawal: biochemical and pharmacological evidence. *Neurosci Biobehav Rev* 1997;21:91-104.
32. Bozarth MA. Physical dependence produced by central morphine infusions: An anatomical mapping study. *Neurosci Biobehav Rev* 1994;18:373-83.
33. Maldonado R, Negus S, Koob GF. Precipitation of morphine withdrawal syndrome in rats by administration of mu-, delta- and kappa -selective opioid antagonists. *Neuropharmacology* 1992;31:1231-41.
34. Przewlocki R. Opioid abuse and brain gene expression. *Eur J Pharmacol* 2005;500:331-49.
35. Freedman JE, Aghajanian GK. Opiate and alpha 2-adrenoceptor responses of rat amygdaloid neurons: Co-localization and interactions during withdrawal. *J Neurosci* 1985;5:3016-24.
36. Williams JT, Christie MJ, Manzoni O. Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. *Physiol Rev* 2001;81:299-43.

37. Aston-Jones G, Delfs JM, Druhan J, Zhu Y. The bed nucleus of the stria terminalis. A target site for noradrenergic actions in opiate withdrawal. *Ann N Y Acad Sci* 1999;877:486-498.
38. Gold, MS, Redmond, DE Jr, Kleber, HD. Clonidine blocks acute opiate withdrawal symptoms. *Lancet* 1978;2:599-602.
39. Delfs JM, Zhu Y, Druhan JP, Aston-Jones G. Noradrenaline in the ventral forebrain is critical for opiate withdrawal-induced aversion. *Nature* 2000;403:430-434.
40. Xu K, Liu XH, Nagarajan S, Gu XY, Goldman D. Relationship of the μ -opioid receptor gene to heroin abuse in a large Chinese case/control sample. *Am J Med Genet* 2002;110:45-50.
41. Yuferov V, Fussell D, LaForge KS, Nielsen DA, Gordon D, Ho A. Redefinition of the human kappa opioid receptor gene (OPRK1) structure and association of haplotypes with opiate addiction. *Pharmacogenetics* 2004;14:793-804.
42. Yakovlev AG, Krueger KE, Faden AI. Structure and expression of a rat kappa opioid receptor gene. *J Biol Chem* 1995;270:6421-6424.
43. Zhu J, Chen C, Xue J-C, Kunapuli S, DeRiel JK, Lui-Chen L.-Y. Cloning of a human opioid receptor from the brain. *Life Sci* 1995;56:PL201- PL207.
44. Yuferov V, Zhou Y, Spangler R, Maggos C.E., Ho A. and Kreek M.J. Acute "binge" cocaine increases μ -opioid receptor mRNA levels in areas of rat mesolimbic mesocortical dopamine system. *Brain Res Bull* 1999;48:109-112.
45. Kitanaka N., Sora I., Kinsey S., Zeng Z. and Uhl G.R. No heroin or morphine μ beta-glucuronide analgesia in μ -opioid receptor knockout mice. *Eur J Pharmacol* 1998;355:R1-R3.
46. Kling M.A., Carson R.E., Borg L., Zametkin A., Matochik J.A., Schluger J., Herscovitch P., Rice K.C., Ho A., Eckelman W.C., et al. Opioid receptor imaging with PET and [18 F]cyclofoxy in long-term methadone-treated former heroin addicts. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295:1070-1076.
47. Loh H.H., Liu H.-C., Cavalli A., Yang W., Chen Y.-F. and Wei L.-N. Opioid receptor knockout in mice: effects on ligand-induced analgesia and morphine lethality. *Mol Brain Res* 1998;54:321-326.
48. Lotsch J., Skarke C., Grosch S., Darimont J., Schmidt H. and Geisslinger G. The polymorphism A118G of the human μ -opioid receptor gene decreases the pupil constrictory effect of morphine-6-glucuronide but not that of morphine. *Pharmacogenetics* 2002;12:3-9.
49. Kamendulis L.M., Brzezinski M.R., Pindel E.V., Bosron W.F. and Dean R.A. Metabolism of cocaine and heroin is catalyzed by the same human liver carboxylesterases. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;279:713-717.
50. Lawford B.R., Young R.M., Noble E.P., Sargent J., Rowell J., Shadforth S., Zhang X. and Ritchie T. The D(2) dopamine receptor A(1) allele and opioid dependence: association with heroin use and response to methadone treatment. *Am J Med Genet* 2000;96:592-598.
51. Johnson R.E., Chutuape M.A., Strain E.C., Walsh S.L., Stitzer M.L. and Bigelow G.E. A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. *N Engl J Med* 2000;343:1290-1297.
52. Strassburg CP. Pharmacogenetics of Gilbert's syndrome. *Pharmacogenomics* 2008;9(6):703-715.
53. Sawyer MB, Innocenti F, Das S, Cheng C, Ramirez J, Pantle-Fisher FH, et al. A pharmacogenetic study of uridine diphosphate glucuronosyltransferase 2B7 in patients receiving morphine. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:566-74.

54. Holthe M, Klepstad P, Zahlisen K, Borchgrevink PC, Hagen L, Dale O, et al. Morphine glucuronideto-morphine plasma ratios are unaffected by the UGT2B7 H268Y andUGT1A1*28 polymorphisms in cancer patients on chronic morphine therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:353-56.
55. Holthe M, Klepstad P, Idle JR, Kaasa S, Krokan HE, Skorpen F. Sequence variations in the UDP-glucuronosyltransferase 2B7 (UGT2B7) gene: identification of 10 novel single nucleotide polymorphisms (SNPs) and analysis of their relevance to morphine glucuronidation in cancer patients. *Pharmacogenomics J* 2003;3:17-26.
56. Duguay Y, Skorpen F, Guillemette C. A novel functional polymorphism in the uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 2B7 promoter with significant impact on promoter activity. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:223-233.
57. Skarke C, Darimont J, Schmidt H, Geisslinger G, Lo¨tsch J. Analgesic effects of morphine and morphine-6-glucuronide in a transcutaneous electrical pain model in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:107-21.
58. Howard LA, Sellers EM, Tyndale RF. The role of pharmacogenetically variable cytochrome P450 enzymes in drug abuse and dependence. *Pharmacogenomics* 2002;3:185-99.
59. Sindrup SH, Brøsen K, Bjerring P, Arendt-Nielsen L, Larsen U, Angelo HR. Codeine increases pain thresholds to copper vapor laser stimuli in extensive but not poor metabolizers of sparteine. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49:686-93.
60. Sindrup SH., Poulsen L, Brøsen K, Arendt-Nielsen L, Gram L.F. Are poor metabolizers of sparteine/debrisoquine less pain tolerant than extensive metabolizers? *Pain* 1993;53:335-49.
61. Kathiramalainathan K, Kaplan HL, Romach MK, Busto UE, Li NY, Tyndale R.F. Inhibition of cytochrome P450 2D6 modifies codeine abuse liability. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:435-44.
62. Tyndale RF, Droll KP, Sellers EM. Genetically deficient CYP2D6 metabolism provides protection against oral opiate dependence. *Pharmacogenetics* 1997;7:375-79.
63. Romach MK, Otton SV, Somer G, Tyndale RF, Sellers EM. Cytochrome P450 2D6 and treatment of codeine dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:43-5.
64. Fernandes LC, Kilicarslan T, Kaplan HL, Tyndale RF, Sellers EM, Romach MK. Treatment of codeine dependence with inhibitors of cytochrome P450 2D6. *J Clin Psychopharmacol*, 2002. 22:326-29.
65. Eap CB, Broly F, Mino A, Ha¨mmig R, De´glon JJ, Uehlinger C. Cytochrome P450 2D6 genotype and methadone steady-state concentrations. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:229-34.
66. Nath R.P., Upton R.A. and Everhart E.T. Buprenorphine pharmacokinetics: relative bioavailability of sublingual tablet and liquid formulations. *J Clin Pharmacol* 1999;39:619-23.
67. Dai D, Tang J, Rose R, Hodgson E, Bienstock R.J, Mohrenweiser H.W. and Goldstein J.A. Identification of variants of CYP3A4 and characterization of their abilities to metabolize testosterone and chlorpyrifos. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;299:825-31.
68. Eiselt R, Domanski TL, Zibat A, Mueller R, Presecan-Siedel E, Hustert E, et al. Identification and functional characterization of eight CYP3A4 protein variants. *Pharmacogenetics* 2001;11:447-58.
69. Lim S, Prasad MR, Samuels P, Gardner DK, Cordero L. High-dose methadone in pregnant women and its effect on duration of neonatal abstinence syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(1):70.e1-5.
70. García del Río M, Lastra Sánchez G, Medina Soto A, Martínez León M, Lucena Travé J, Martínez Valverde A. Enfoque diagnóstico-terapéutico del hijo de madre drogadicta. In: Nelson, W.E. Tratado de Pediatría. 15ª edición. Interamericana; México1999. pp. 119-25.

71. Echeverría-Lecuona J. Drogas en el embarazo y morbilidad neonatal. *An Pediatr* 2003;58:519-22.
72. Finnegan LP, Ehrlich S. Maternal drug abuse during pregnancy: evaluation and pharmacotherapy for neonatal abstinence. *Modern Met Pharmacol* 1990;6:255-63.
73. Johnson RE, Jones HE, Jasinski DR, Sviki DS, Haug NA, Jansson L, et Al. Buprenorphine treatment of pregnant opioid-dependent women: maternal and neonatal outcomes. *Drug Alcohol Depend* 2001;63:97-103.
74. Connaughton, JF, Finnegan LP, Schut J., Emich,JP. Current concepts in the management of the pregnant addict. *Addict Dis* 1975;2:21-35.
75. Blinick G, Wallach RC, Jerez E. Pregnancy in narcotics addicts-treated by medical withdrawal: the methadone detoxification program. *Am J Obstet Gynecol* 1969;105:997-03.
76. Barr GA, Jones K. Opiate withdrawal in the infant. *Neurotoxicol Teratol* 1994;16:219-25.
77. Blinick G, Wallach RC, Jerez E, Ackerman BD. Drug addiction in pregnancy and the neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1976;125:135-42.
78. Dashe JS, Sheffield JS, Olscher DA, Todd SJ, Jackson GL, Wendel GD. Relationship between maternal methadone dosage and neonatal withdrawal. *Obstet Gynecol* 2002;100:1244-49.
79. Kaltenbach KA, Finnegan LP. Studies of prenatal drug exposure and environmental research issues: The benefits of integrating research within a treatment program. *NIDA Res Monogr* 1992;117:259-70.
81. Suresh S, Anand K. Opioid tolerance in neonates: A state-of-the-art review. *Paediatr Anaesth* 2001;11:511-21.
81. Finnegan LP. Perinatal substance abuse: Comments and perspectives. *Semin Perinatol* 1991;15:331-39.
82. Kandall SR, Gaines J, Habel L, Davidson G, Jessop D. Relationship of maternal substance abuse to subsequent sudden infant death syndrome in offspring. *J Pediatr* 1993;123:120-26.
83. Ward SL, Schuetz S, Kirshna V, Bean X, Wingert W, Wachsman L. Abnormal sleeping ventilatory pattern in infants of substance-abusing mothers. *Am J Dis Child* 1986;140:1015-20.
84. Marsh DF, Hatch DJ, Fitzgerald M. Opioid systems and the newborn. *Br J Anaesth* 1997;79:787-95.
85. Barr GA, Zmitrovich, A, Hamowy AS, Liu PY, Wang S, Hutchings DE. Neonatal withdrawal following pre-and postnatal exposure to methadone in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1998;60:97-104.
86. Nanovskaya TN, Deshmukh SV, Nekhayeva IA, Zharikova OL, Hankins GDV, Mahmoud S., et al. Methadone metabolism by human placenta. *Biochem Pharmacol* 2004;68:583-91.
87. Glass L. Effects of narcotics on the fetus. In: Morselli, P., Garattini, S., Sereni, F., eds. *Basic and Therapeutic Aspects of Perinatal Pharmacology*. New York: Raven Press; 1975. pp. 131-38.
88. Harper RG, Solish G, Feingold E, Gersten-Woolf, NB, Sokal MM. Maternal ingested methadone, body fluid methadone, and the neonatal withdrawal syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1977;129:417-24.
89. Kosten, TR, Schottenfeld R, Ziedonis D, Falcioni J. Buprenorphine versus methadone maintenance for opioid dependence. *J Nerv Ment Dis* 1993;181:358-64.
90. Johnson RE, Jones HE, Fischer G. Use of buprenorphine in pregnancy: patient management and effects on the neonate. *Drug Alcohol Depend* 2003;70:S87-S101.

91. Fudala, P.J., Jaffe, J.H., Dax, E.M., Johnson, R.E. Use of buprenorphine in the treatment of opioid addiction. II. Physiologic and behavioral effects of daily and alternate-day administration and abrupt withdrawal. *Clin Pharmacol Ther* 1990;47:525-34.
92. Díaz-Delgado Rubio M J, Belmonte M, Chamizo-Moreno B, Ortega- Montes MA, Espín-Gálvez J, Arcos-Martínez F. Análisis descriptivo del síndrome de abstinencia neonatal en nuestro medio. *Rev Esp Pediatr* 2001;57(G):491-96.
93. Mur A, Viñolas M. Consumo de drogas durante la gestación y sus repercusiones pediátricas. *Arch Pediatr* 1995;46:9-15.
94. Jansson LM, Vélez M, Harrow C. The opioid-exposed newborn: assessment and pharmacologic management. *J Opioid Manag* 2009;5(1):47-55.