



Rev. Soc. Esp. Dolor
2: 103-107; 2006

Síndrome de abstinencia en un neonato secundario al empleo de fentanilo transdérmico durante la gestación.

J. J. Hidalgo¹, N. Freixenet², R. Lara², C. Ligorit³

Neonatal withdrawal syndrome after the use of transdermal fentanyl during pregnancy.

SUMMARY

Fentanyl is a synthetic opioid one hundred times more potent than morphine. Its pharmacologic profile makes it a suitable drug for transdermal delivery in patients with severe oncological and non-oncological chronic pain. So far, only one case of neonatal opioid withdrawal syndrome following the use of transdermal fentanyl in a pregnant patient has been reported.

A 35 year old patient in her 23rd week of pregnancy presenting severe lumbar pain (VAS 10) irradiated to lower limbs, as a consequence of paraplegia following surgery for scoliosis at the age of 16 and re-intervention for stabilisation arthrodesis at the age of 32, developed an acute episode of pain in the 20th week of pregnancy. Therapy with paracetamol, metamizol, ketorolac, pethidine and morphine chloride was ineffective, and pain was eventually controlled with fentanyl 50 mcg/h plus oral morphine sulphate 5-10 mg for breakthrough pain; this therapy was maintained for the remaining of the pregnancy. Early delivery took place at the 34th week and the newborn showed a syndrome suggestive of withdrawal in the first 24 hours of life. The baby was admitted to the neonatal intensive care unit, remaining intubated for six days and requiring decreasing doses of morphine

chloride until discharge in the 18th day. Psychomotor development during her first six months of life was normal. Her mother's opioid requirements were progressively reduced and were eventually interrupted, without any pain relapse.

Neonatal opioid withdrawal syndrome can occur following prolonged administration of opioids in pregnant women. Its symptoms in the first 24-48 hours of life are neurological (tremor, irritability, hypertonicity, convulsions, discoordination), autonomous (fever, sweating) digestive (diarrhea, vomiting) respiratory (hypoventilation, taquipnea) poor weight gain and dehydration. Opioids, neuroleptics, benzodiazepines, barbiturates and alfa-2 agonists can be used for its treatment. The syndrome has been reported in the newborns of pregnant women consuming heroin or methadone, but not after prolonged treatments with fentanyl. An unknown effect of this frequent therapy for chronic severe pain is reported. Although further research is required, fentanyl can be regarded as a last choice treatment for severe pain in pregnant women when first and second WHO analgesic ladder drugs are not effective. © Sociedad Española del Dolor. Published by SED.

Key words: Transdermal fentanyl, pregnancy, neonatal withdrawal syndrome.

RESUMEN

El fentanilo es un opiáceo sintético 100 veces más potente que la morfina. Sus características farmacológicas lo hacen un buen fármaco para la administración transdérmica en pacientes con dolor crónico severo de origen oncológico y no oncológico. Hasta el nuestro sólo ha sido publicado un caso referente al empleo de fentanilo transdérmico (FT) en mujeres gestantes y el consiguiente síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos (SANO).

Mujer de 35 años, gestante de 23 semanas, controlada domiciliariamente por presentar dolor severo (EVA 10) en región lumbar irradiado a miembros inferiores, secundario a paraplejía tras intervención por escoliosis a los 16 años y a reintervención con artrodesis estabilizadora a los 32, y reanudado desde la 20ª semana de gestación. Tras tratamiento inefectivo con paracetamol, metamizol, ketorolaco, petidina y cloruro mórfico, se controló el cuadro con FT a dosis de 50 mg/h y sulfato de morfina oral a dosis de 5-10 mg a

¹ Médico Adjunto de la Unidad de Hospitalización Domiciliaria. Hospital de La Plana. Villarreal. Castellón.

² Médico Interno Residente de Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital de La Plana. Villarreal. Castellón.

³ Médico Adjunto del Servicio de Urgencias. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia.

Recibido: 25/08/05
Aceptado: 02/09/05





demanda como rescate, que se mantuvieron durante el resto de la gestación. El parto se produjo prematuramente a las 34 semanas, y la recién nacida mostró clínica compatible con SANO en las primeras 24 horas. Fue ingresada en la UCI neonatal con intubación hasta el sexto día, siendo tratada con dosis decrecientes de cloruro mórfico hasta la suspensión previa al alta al 18º día de vida. Durante sus primeros seis meses de vida la niña ha presentado un adecuado desarrollo psicomotor. En su madre se ha reducido progresivamente la dosis de opiáceos hasta suspenderlos, sin reaparición de la clínica de dolor.

El SANO aparece en recién nacidos cuyas madres han recibido opioides de forma prolongada durante la gestación. Se presenta en las primeras 24-48 horas de vida con clínica neurológica (temblor, irritabilidad, hipertonicidad, convulsiones, descoordinación), autónoma (fiebre, sudoración), digestiva (diarrea, vómitos) y respiratoria (hipoventilación, taquipnea), con pobre ganancia de peso y deshidratación. En su tratamiento se pueden emplear opioides, neurolépticos, benzodiazepinas, barbitúricos o $\alpha 2$ -agonistas. Se ha descrito sobre todo en hijos de madres consumidoras de heroína o metadona durante el embarazo, pero no tras tratamiento prolongado con fentanilo. Con este caso señalamos un efecto poco descrito de un fármaco cada vez más empleado en el tratamiento del dolor crónico severo. Aunque deberían realizarse más estudios, consideramos que el FT podría ser utilizado como tratamiento de última línea en casos de dolor crónico severo en mujeres gestantes cuando no han sido eficaces los fármacos de los dos escalones inferiores de la escalera analgésica de la OMS. © Sociedad Española del Dolor. Publicado por la SED.

Palabras clave: Fentanilo transdérmico, gestación, síndrome de abstinencia neonatal.

INTRODUCCIÓN

El fentanilo es un opioide sintético agonista puro de los receptores μ , con una potencia 80 a 100 veces superior a la de la morfina. Se incluye entre los agentes del tercer escalón de la escalera analgésica de la OMS, con indicación fundamentalmente en pacientes con dolor crónico moderado y severo, tanto de origen oncológico como no oncológico(1,2). Las vías más habituales para su administración son la intravenosa, la epidural y la intradural en anestesia, y la subcutánea, la transmucosa y, sobre todo, la transdérmica, gracias a sus características farmacológicas (bajo peso molecular, alta liposolubilidad y alta potencia), en analgesia(3). Tanto en la bibliografía médica española como en la internacional son numerosas las publicaciones acerca de las

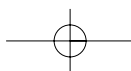
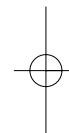
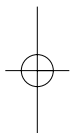
indicaciones, toxicidad y efectos secundarios del fentanilo transdérmico (FT), pero sólo ha sido señalado hasta el momento un caso referente a su empleo durante la gestación y a la consiguiente aparición de síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos (SANO)(4).

Presentamos el caso de una paciente que recibió tratamiento analgésico con FT durante la gestación, así como el de su hija que sufrió el mencionado SANO. Consideramos de interés su publicación ya que únicamente hemos hallado descrito en la bibliografía (Medline, Índice Médico Español, 1970-2005; palabras clave: fentanyl, pregnancy, neonatal abstinence syndrome) un caso similar al nuestro con la mencionada complicación para el recién nacido.

Caso clínico

Mujer de 35 años, gestante de 23 semanas, que ingresó en la Unidad de Hospitalización Domiciliaria (UHD) remitida desde el servicio de Ginecología por presentar dolor lumbar severo irradiado a ambas piernas tratado con opiáceos mayores. Como antecedentes, presentaba desde los 16 años de edad paraplejía secundaria a intervención quirúrgica por escoliosis severa, con reintervención a los 32 años con artrodesis estabilizadora por dolor lumbar incapacitante.

A partir de la 20ª semana de la gestación actual (refería un aborto espontáneo en la 11ª semana de gestación durante el año anterior) la paciente presentó un cuadro de dolor lumbar severo (EVA 10) irradiado a ambas piernas (con características neuropáticas), acompañado de un gran componente de ansiedad, un intento de autolisis, e incluso la petición de la interrupción voluntaria del embarazo. Ingresada en el servicio de Ginecología, el cuadro fue tratado progresivamente con paracetamol (1 g i.v./ 8 horas), metamizol (2 g i.v./ 8 horas), ketorolaco (30 g i.v./ 8 horas), petidina (50-100 mg i.v./ 6 horas) y cloruro mórfico (5-10 mg s.c. a demanda), sin mantener un nivel de analgesia aceptable. Se decidió iniciar tratamiento con FT (inicialmente a dosis de 25 μ g/h aumentada después a 50 μ g/h), a pesar de la contraindicación relativa y la poca experiencia propia o publicada con este fármaco en mujeres gestantes. Como coadyuvante se instauró tratamiento con gabapentina (dosis creciente hasta 300 mg v.o./ 8 horas) y clonacepam (4 gotas/ 24 horas). Una vez alcanzada la dosis de 50 μ g/h se consiguió un adecuado control del dolor (EVA 2), por lo que la paciente fue dada de alta bajo la supervisión de la



SÍNDROME DE ABSTINENCIA EN UN NEONATO SECUNDARIO AL EMPLEO DE FENTANILO TRANSDÉRMICO DURANTE LA GESTACIÓN

105

UHD. Durante las siguientes 10 semanas la paciente mantuvo un buen control analgésico, únicamente con crisis esporádicas de dolor, controlado con dosis de 10 mg de sulfato de morfina oral. Tras 2 semanas de ingreso domiciliario se intentó una reducción de la dosis de opiáceos, mediante la conversión de la dosis de fentanilo a la equivalente de morfina oral y la posterior reducción progresiva de ésta, hasta alcanzar los 30 mg/ 12 horas, momento en el que la reaparición del dolor inicial obligó a la reintroducción de la dosis de 50 mg/h de FT, que ya se mantendría hasta el final de la gestación.

El parto se produjo de forma prematura a las 34 semanas de gestación mediante cesárea. En el momento del nacimiento la niña presentó un peso de 2450 g, una talla de 46 cm, un perímetro craneal de 32 cm, y una puntuación en el test de Apgar de 8 en el primer minuto y de 10 a los 5 minutos. En la exploración mostraba distress respiratorio con polipnea y tiraje e hipoventilación en ambas bases, sugestivo, junto con la imagen radiológica de afectación alveolo-intersticial bilateral, de enfermedad de membrana hialina, lo que obligó a la aplicación de CPAP nasal a las 20 horas de vida y al ingreso en UCI con intubación y ventilación mecánica a las 28, que se mantuvo hasta el 6º día. Presentó clínica compatible con SANO en las primeras 24 horas, con intensa irritabilidad a la manipulación, temblor espontáneo, distress respiratorio y vómitos en poso de café, por lo que se inició tratamiento con cloruro mórfico intravenoso a dosis ajustada según la puntuación en la escala de deprivación de Finnegan (Tablas I, II y III), sustituido por fentanilo en el momento de la intubación, y reintroducido tras la extubación con dosis decrecientes hasta la suspensión previa al alta hospitalaria. En el momento del alta (a los 18 días) la niña se encontraba estable y con buena evolución, sin tratamiento sustitutivo con opiáceos. En su domicilio madre y niña pasaron a ser controlados nuevamente por la UHD, reduciendo progresivamente en la primera la dosis de opiáceos hasta su suspensión, esta vez sin reaparición

del cuadro de dolor inicial. Durante los seis meses siguientes, la niña no ha mostrado alteraciones destacables ni en su desarrollo psicomotor ni en su comportamiento, salvo las propias de su condición de prematura.

Puntuación	Dosis diaria (dividida en cuatro tomas)
8 - 10	0'32 mg / Kg / día
11 - 13	0'48 mg / Kg / día
14 - 16	0'64 mg/ Kg / día
> 17	0'8 mg / Kg / día

Tabla II. Dosis de morfina administrada al recién nacido con síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos en función de la puntuación en la escala de Finnegan.

Discusión

El SANO comprende un conjunto de síntomas que aparece en recién nacidos de madres que han recibido opioides de forma prolongada durante la gestación. La exposición intraútero provoca la dependencia física del feto al opioide recibido, y, en consecuencia, la aparición de los síntomas del SANO cuando aquella es interrumpida con el nacimiento(4,5). Se caracteriza por signos de disfunción neurológica (hipertonicidad, temblor, convulsiones, irritabilidad, hiperactividad, alteraciones del sueño, succión constante, llanto agudo, pobre ingesta, descoordinación), autónoma (fiebre, sudoración, congestión nasal), gastrointestinal (vómitos, diarrea), respiratoria (hipoventilación, taquipnea), pobre ganancia de peso, deshidratación y excoiación cutánea(5,6). Aparece en un 70-90% de los recién nacidos expuestos a opioides durante la gestación, aunque su comienzo e intensidad depende de factores como el tipo y la dosis de droga recibida, el tiempo desde la última dosis antes del nacimiento y la capa-

Día	1º	2º-5º	6º	7º	8º	9º	10º	11º	12º	13º	14º	15º	16º	17º
Puntuación media diaria (tres valoraciones)	7	UCI	10	12	6	6	8	7	9	10	8	5	4	5

Tabla I. Evolución en la recién nacida de la escala de puntuación de Finnegan para el síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos.



Alteraciones del SNC	Alteraciones vegetativas y respiratorias	Alteraciones gastrointestinales
(2) Llanto agudo	(1) Sudoración	(1) Succión excesiva
(3) Llanto agudo continuo	(1) Temperatura 37'2 - 38'3°C	(2) Rechazo del alimento
(3) Duerme menos de 1 h. tras la alimentación	(2) Temperatura > = 38'4°C	(2) Regurgitaciones
(2) Duerme menos de 2 h. tras la alimentación	(1) Bostezos frecuentes (> 3-4 veces)	(3) Vómitos en proyectil
(1) Duerme menos de 3 h. tras la alimentación	(1) Erupciones cutáneas pasajeras	(2) Deposiciones blandas
(2) Reflejo de Moro hiperactivo	(1) Obstrucción nasal	(3) Deposiciones acuosas
(3) Reflejo de Moro marcadamente hiperactivo	(1) Estornudos frecuentes (>3-4 veces)	
(1) Temblor ligero al ser molestado	(2) Aleteo nasal	
(2) Temblor moderado o severo al ser molestado	(1) Frecuencia respiratoria > 60/min.	
(3) Temblor ligero espontáneamente	(2) Frecuencia respiratoria > 60/min. y tiraje	
(4) Temblor moderado o grave espontáneamente		
(2) Hipertonía muscular		
(1) Excoriaciones		
(3) Mioclonías		
(5) Convulsiones generalizadas		

Tabla III. Escala de puntuación del grado del síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos (Modificada de Finnegan).

cidad del recién nacido para metabolizar y excretar la sustancia(4,7). En su tratamiento se han utilizado opioides como metadona, morfina, diamorfina, tintura de opio o paregórico (tintura de opio alcanforada), sedantes como fenobarbital, clorpromacina, diacepam o hidrato de cloral, y α 2-agonistas como clonidina. La escasa evidencia disponible señala a los opioides como el tratamiento más efectivo y con menos efectos secundarios en el control de los síntomas(5,8). Este síndrome ha sido descrito fundamentalmente en hijos de madres consumidoras de heroína y metadona(7,9-11), pero hasta el nuestro sólo se había registrado un caso derivado del empleo terapéutico de FT(4).

El fentanilo es una molécula altamente lipofílica, por lo que la placenta permite su paso desde la madre al feto. Algunos trabajos han señalado que se alcanzan concentraciones similares de fentanilo en la circulación materna y placentaria tras su empleo en la anestesia espinal y epidural del parto(12), lo que podría hacer pensar que ocurrirá lo mismo de forma mantenida con su administración transdérmica. En casos como el nuestro podría resultar útil la determinación de la concentración sanguínea materna de fentanilo antes del parto, como forma de prever la que presentará el recién nacido, y con ello el grado de intoxicación y la previsible severidad del SANO. En este sentido, se ha señalado la relación directa entre la dosis materna de metadona durante la gestación y el grado, la duración y la necesidad de tratamiento del SANO(13).

Apoyándonos en este hecho, durante nuestro seguimiento de la paciente iniciamos la reducción de la dosis de opiáceo diaria, en un intento de disminuir la futura gravedad del SANO. En nuestro caso resultó infructuoso ante la reaparición del cuadro inicial de dolor y la necesidad de reinstaurar el tratamiento previo con FT, pero esta reducción de dosis debería ser tenida en cuenta, fundamentalmente en mujeres gestantes adictas a opiáceos, como actuación encaminada a la reducción de riesgos para el futuro recién nacido.

Tal como se realizó en el caso publicado por Regan⁴, podría resultar también útil la determinación de las concentraciones de fentanilo en la sangre del recién nacido, tanto en el momento del nacimiento como en los días posteriores, como valoración del nivel de intoxicación inicial y del ritmo de eliminación del fármaco. Esta eliminación del fentanilo en recién nacidos depende fundamentalmente de dos factores: el flujo sanguíneo en el hígado y la capacidad de éste para metabolizarlo en función de la madurez del sistema del citocromo P450(14). En la práctica clínica habitual el sistema utilizado para valorar el grado del SANO, su evolución y la necesidad de tratamiento farmacológico es la escala de Finnegan (Tabla III), en la que se recomienda iniciar el tratamiento con una puntuación media igual o mayor a 8 en tres valoraciones consecutivas o mayor de 12 en dos de ellas(6,15).

Con este caso queremos señalar un efecto poco descrito de un fármaco cada vez más empleado en el

SÍNDROME DE ABSTINENCIA EN UN NEONATO SECUNDARIO AL EMPLEO
DE FENTANILO TRANSDÉRMICO DURANTE LA GESTACIÓN

107

tratamiento del dolor crónico severo. Aunque deberían realizarse más estudios, consideramos que el FT podría ser utilizado como tratamiento de última línea en casos de dolor crónico severo en mujeres gestantes cuando no han sido eficaces los fármacos de los dos escalones inferiores de la escalera analgésica de la OMS, siempre con un adecuado y estricto seguimiento tanto de la madre como del feto y el recién nacido, especialmente de este último ante la previsible aparición del SANO.

Correspondencia:

Juan José Hidalgo Mora
Unidad de Hospitalización Domiciliaria
Hospital de La Plana
Ctra. Villarreal a Burriana Km 0'5. 12540.
Villarreal. Castellón de La Plana.
Tfno: 964 35 76 00 Fax: 964 35 77 14
E-mail: hidalmo@ole.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Torres LM, Calderón E, Rey RM. Fentanilo transdérmico (Durogesic®): características farmacológicas y aplicación clínica. *Rev Soc Esp Dolor* 1999; 6: 121-130.
2. Grond S, Radbruch L, Lehmann A. Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 59-89.
3. Poklis A. Fentanyl: A review for clinical and analytical toxicologists. *Clinical Toxicology* 1995; 33: 439-447.
4. Regan J, Chambers F, Gorman W, et al. Neonatal abstinence syndrome due to prolonged administration of fentanyl in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 570-572.
5. Johnson K, Gerada C, Greenough A. Treatment of neonatal abstinence syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88:2-5.
6. Finnegan LP. Effects of maternal opiate abuse on the newborn. *Fed Proc* 1985; 44: 2314-2317.
7. Zelson C, Lee SJ, Casalino M. Comparative effects of maternal intake of heroin and methadone. *N Engl J Med* 1973; 289: 1216-1220.
8. Osborn DA, Cole MJ, Jeffery HE. Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD002059.
9. Finnegan LP. Effects of maternal opiate abuse on the newborn. *Fed Proc* 1985; 44: 2314-2317.
10. Lissauer T, Ghaus K, Rivers RPA. Maternal drug abuse: effects on the child. *Current Paediatrics* 1994; 4: 235-239.
11. Kron RE, Litt M, Finnegan LP. Narcotic addiction in the newborn: differences in behavior generated by methadone and heroin. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1975; 12: 63-69.
12. Fernando R, Bonello E, Gill P, et al. Spinal epidural analgesia for labour. *Anaesthesia* 1997; 53: 517-524.
13. Dashe JS, Sheffield JS, Olscher DA, et al. Relationship between maternal methadone dosage and neonatal withdrawal. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1244-1249.
14. Gauntlett IS, Fisher DM, Hertzka RE, et al. Pharmacokinetics of fentanyl in neonatal humans and lambs: effects of age. *Anesthesiology* 1988; 69: 683-687.
15. Finnegan LP, Connaughton J, Kron R, et al. Neonatal abstinence syndrome: Assessment and Management. *Addict Dis* 1975; 2: 141-158.