



ARTÍCULO DE REVISIÓN

IMPLICACIONES METABÓLICAS DEL CONSUMO DE OPIÁCEOS DURANTE EL EMBARAZO: REVISIÓN CUALITATIVA DE LA LITERATURA

Metabolic implications of opiate use during pregnancy: a literature review

José Henry Osorio, Ph.D.*

Recibido: mayo 22/09 – Aceptado: octubre 26/09

RESUMEN

Objetivos: analizar el uso de opiáceos durante el embarazo, las implicaciones metabólicas y las posibles consecuencias que esta conducta adictiva puede ocasionar sobre la madre y el feto, así como estudiar los efectos del tratamiento para la adicción a los opiáceos en mujeres embarazadas.

Metodología: se analizó toda la literatura disponible de los últimos 40 años en la base de datos PubMed, al igual que artículos históricos, textos y referencias citadas en trabajos públicos.

Resultados: se obtuvo información pertinente relacionada con los objetivos propuestos en la presente revisión, por lo cual ésta se puede clasificar en 5 secciones: uso de opiáceos durante el embarazo, mecanismos de acción, consecuencias del uso de opiáceos en el embarazo, tratamiento de la adicción a los opiáceos en mujeres embarazadas y efectos sobre el recién nacido.

Conclusión: el consumo de opiáceos durante el embarazo constituye un factor de riesgo para la madre y el niño relacionado con las posibles complicaciones durante la gestación y con la presencia de síndromes de abstinencia y muerte súbita neonatal. Ante esto, los tratamientos con metadona y buprenorfina disminuyen el riesgo; no

obstante, deben controlarse rigurosamente con el fin de evitar posibles problemas relacionados con su uso.

Palabras clave: embarazo, opiáceos, drogas de abuso.

SUMMARY

Introduction: pregnant females consuming drugs of abuse is becoming a serious problem for pregnant women and for their babies as this habit increases the risk of complications during pregnancy and may permanently harm the infant (directly or indirectly). The present review was aimed at analysing opiate use during pregnancy, its mechanism of action, the metabolic implications and the possible consequences to this addictive behaviour for the mother and baby. It also analysed the effects of the opiate addiction treatment on pregnant women.

Methodology: information from the last 40 years included in the PubMed database as well as historical articles, texts and references cited in work published to date were analysed.

Results: important information related to the objectives proposed in the present review was found and analysed. It was then divided into four sections as follows: opiate use during pregnancy, mechanisms of action, consequences of using opiates during pregnancy and the effects on the newborn.

* Doctor en Ciencias Biomédicas, Universidad de Caldas, Laboratorio de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Manizales (Colombia). Correo electrónico: jose.osorio_o@ucaldas.edu.co

Conclusions: opiates consumed during pregnancy represent a risk factor for both the mother and baby and are related to possible complications during pregnancy and the presentation of neonatal abstinence syndrome and sudden infant death. Treatment using methadone and/or buprenorphine reduces such risk but rigorous control must be imposed to avoid possible problems related to their use.

Key words: pregnancy, opiate, drugs of abuse.

INTRODUCCIÓN

La preferencia por el consumo de cocaína ha generado en los últimos años una disminución significativa en el número de investigaciones dedicadas a los efectos del consumo de opiáceos durante el embarazo. Sin embargo, debido al incremento en el número de consumidoras de heroína entre la población femenina en edad reproductiva, como una posible consecuencia de la introducción de nuevas presentaciones de heroína en el mercado (fumable y más barata),¹ las investigaciones tienden a incrementarse, tratando de identificar fundamentalmente las complicaciones perinatales y los factores de riesgo reproductivo comórbido por efecto del consumo de los opiáceos.

Ahora bien, el panorama se complica si tenemos en cuenta que los adictos a los opiáceos sufren frecuentemente de adicción a la cocaína, y los adictos a la cocaína, a su vez, sufren adicción al alcohol. Además, existen datos de adicción comórbida a la nicotina tanto en adictos a la cocaína como en adictos a los opiáceos. Adicional a esto, los adictos a la cocaína y a los opiáceos a menudo usan marihuana y benzodiacepinas.²

Por consiguiente, es de suma importancia para el personal de la salud, 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.³

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,^{4,5} revelando una similitud con respecto a los resultados encontrados en otras regiones del planeta.⁶⁻⁸ 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*,⁹ 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.¹⁰

Por esta razón, se justifican las revisiones como esta, la cual tiene como objetivo actualizar al personal de salud en la temática del uso de opiáceos durante el embarazo, sus mecanismos de acción, las implicaciones metabólicas y las posibles consecuencias que esta conducta adictiva puede ocasionar sobre la madre y el feto, así como los efectos del tratamiento para la adicción a los opiáceos en mujeres embarazadas.

METODOLOGÍA

La presente revisión se realizó a partir de la búsqueda de información científica publicada en la base de datos PubMed en los últimos 40 años, así como artículos históricos, textos y referencias citadas en trabajos públicos. Para ello, se realizaron pesquisas utilizando diferentes combinaciones de las palabras “*metabolismo*”, “*embarazo*”, “*opiáceos*”, y “*abstinencia neonatal*”.

RESULTADOS

Uso de opiáceos durante el embarazo

Algunas mujeres siguen consumiendo opiáceos cuando están embarazadas y estos atraviesan fácilmente la placenta. Las mujeres dependientes de opiáceos experimentan un aumento seis veces mayor de las complicaciones obstétricas maternas y dan a luz a recién nacidos de bajo peso. Además, el recién nacido puede presentar abstinencia a narcóticos (síndrome de abstinencia neonatal), problemas de desarrollo, una mayor mortalidad neonatal y un riesgo 74 veces mayor de síndrome de muerte súbita.¹¹ La prevalencia del consumo de opiáceos en las embarazadas varía entre 1% y 21%.¹²

Mecanismos de acción

Las drogas de abuso se definen como todas aquellas sustancias que producen dependencia y que se emplean voluntariamente para provocar determinadas sensaciones o estados psíquicos no justificados terapéuticamente.^{3,13} La drogodependencia, por su parte, es conocida como el estado psíquico y algunas veces físico resultante de la interacción entre un organismo vivo y un producto psicoactivo, el cual se caracteriza por modificaciones de la conducta y por otras reacciones que incluyen siempre un deseo invencible de consumir la droga, continua o periódicamente, a fin de experimentar nuevamente sus efectos psíquicos y evitar a veces el malestar de su privación.¹⁴

Los opiáceos se caracterizan químicamente por presentar una estructura fenantrénica o benciloquinolínica dependiendo de si son naturales o semisintéticos, y están clasificados en tres grupos a saber:

1. *Opiáceos naturales*: morfina, codeína, y tebaína (hasta 26 alcaloides naturales fenantrénicos).
2. *Opiáceos semisintéticos*: heroína, dextrometorfán, dihidrocodeína y oximorfona, entre otros.
3. *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”.¹⁵

De otra parte, las alteraciones adaptativas causadas por los opiáceos 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. 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 o la administración de un agonista o un antagonista opiáceo, respectivamente.¹⁶

Estas drogas ejercen sus efectos agonistas sobre los receptores opioides, los cuales se encuentran ubicados sobre las superficies celulares en el sistema nervioso central (SNC). Los dos tipos principales de receptores son: 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).¹⁷

Los opiáceos son altamente liposolubles. Por esta razón, 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 opioides MU, los cuales están más directamente relacionados con los fenómenos de dependencia y abstinencia.¹⁸ En humanos y animales de experimentación, la exposición a los agonistas de los receptores opioides MU (morfina, metadona, heroína) conlleva a alteraciones adaptativas a nivel celular, molecular, psicológico y conductual.¹⁹ Este receptor, acoplado a proteínas G, modula diversos sistemas fisiológicos incluyendo la respuesta al dolor

y al estrés, la motilidad gastrointestinal y la función inmune.²⁰ Los ligandos endógenos para MU son la β -endorfina y las encefalinas. Además, mediante la inhibición de las neuronas del sistema GABAérgico, la estimulación de los receptores MU resulta además en desinhibición de las vías centrales de la dopamina (mesolímbica-mesocortical), lo que refuerza las propiedades de los opiáceos.²¹

Consecuencias del uso de opiáceos durante el embarazo

Las consecuencias reportadas para el consumo de opiáceos son fundamentalmente aborto, *abruptio* de placenta, ruptura prematura de membranas y/o parto prematuro, restricción en el crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, preeclampsia, muerte intrauterina, hemorragias posparto, síndrome de distrés respiratorio, síndrome de abstinencia neonatal (NAS, por sus siglas en inglés), mortalidad neonatal, y anormalidades cognitivas.²² Otras entidades o actores comórbidos de riesgo reproductivo, como la ausencia de cuidado prenatal, la anemia, las enfermedades cardíacas, la diabetes mellitus, la hipertensión, las infecciones y la pobre higiene dental, están muchas veces también presentes en este grupo de pacientes y pueden generar confusión con respecto al origen de la complicación perinatal. Sin embargo, debe tenerse en cuenta el hecho de que la mayoría de pacientes de este grupo también abusan del cigarrillo y de otras drogas, generando complicaciones todavía más graves.²³ Asimismo, aunque no existen efectos teratogénicos conocidos para el caso de la heroína, su uso está asociado con el bajo peso al nacer, lo cual, a su vez, puede deberse a restricción en el crecimiento intrauterino y a nacimiento pretérmino.²⁴

Efectos del tratamiento para la adicción a los opiáceos en mujeres embarazadas

Rara vez se lleva a cabo el retiro total de opiáceos durante el período antenatal. Además de esto, se ha postulado que el hacerlo, durante el primer

trimestre, puede incrementar el riesgo de aborto, y durante el tercer trimestre, puede causar parto pretérmino.²⁵ Ahora bien, el uso de metadona para el tratamiento de la adicción a la heroína en mujeres embarazadas data desde finales de la década de los sesenta.²⁶ La metadona es un agonista MU sintético de larga acción, el cual comienza su metabolismo mediante N-desmetilación secuencial a 2-etilideno-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina (EDDP) y 2-etil-5-metil-3,3-difenilpirrolina (EMDP), y ninguno de los dos presenta actividad analgésica.²⁷ El citocromo P450 (CYP) 3A4 fue identificada como la principal enzima que cataliza el metabolismo de la metadona en el hígado e intestino humano, postulándose además la responsabilidad de otras isoformas de CYP8.²⁸⁻³¹

Durante el embarazo, el metabolismo de la metadona es especial debido a que la placenta funciona como un sitio extrahepático para la biotransformación de drogas, aunque la cantidad y la actividad de las enzimas metabólicas es menor en ésta en comparación con el hígado.³²⁻³⁵ Por lo tanto, la actividad metabólica de la placenta podría contribuir a los cambios en el perfil farmacocinético y farmacodinámico (biodisponibilidad) de las drogas administradas a la mujer durante el embarazo. Las concentraciones plasmáticas de metadona durante el segundo y tercer trimestres son bajas comparadas con los niveles posparto y la eliminación de la metadona en pacientes embarazadas es significativamente más rápida que en las no embarazadas.^{36,37} Asimismo, las mujeres embarazadas que participan en programas de mantenimiento con metadona pueden requerir intervenciones terapéuticas debido a infecciones u otras complicaciones asociadas con el embarazo, las cuales deben tener en cuenta diferentes interacciones medicamentosas; los cambios observados en el metabolismo de la metadona han sido observados en pacientes tratadas con cimetidina, eritromicina, ketoconazol, rifampicina y barbitúricos.^{38,39} Otros sitios clave para las interacciones pueden incluir enzimas placentarias de biosíntesis de hormonas esteroideas como la CYP11A1 y CYP19,

las cuales además se encuentran involucradas en el metabolismo de los xenobióticos,^{40,41} la buprenorfina y el L-a-acetilmetadol (LAAM).^{42,43}

Además de lo anterior, también se están empleando otros medicamentos como la buprenorfina, cuya dosis recomendada actualmente oscila entre 0,4 y 24 mg por día, suministrada en tabletas sublinguales. Con la introducción de la buprenorfina en Francia en 1996, se ha incrementado la atención a esta droga para su uso durante el embarazo. Esto se debe a que su uso ofrece los mismos beneficios a la embarazada que consume opiáceos (terminación del síndrome de abstinencia a los opiáceos, mejoría de las condiciones nutricionales, incremento en el peso del recién nacido y atenuación del NAS).⁴⁴

Igualmente, la dihidrocodeína ha sido utilizada en algunos casos como terapia de reemplazo en embarazadas con adicción a los opiáceos; y al igual que con la buprenorfina, se ha reportado una baja incidencia en la aparición del NAS con este otro medicamento.^{45,46}

Efectos sobre el recién nacido

Se entiende como NAS 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; y de acuerdo con esto, el síndrome de abstinencia suele presentarse con mucha frecuencia (55% a 94% en los expuestos a opiáceos o a heroína). Las drogas de abuso que la embarazada puede consumir son muy variadas así como sus efectos sobre el feto y el neonato; y en la mayor parte de los casos, los signos aparecen alrededor de las 72 horas posteriores al nacimiento con una duración de 8 a 16 semanas o más.⁴⁷

Las manifestaciones iniciales del NAS son variables. Por ejemplo, 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. Asimismo, 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.^{48,49} Clínicamente, el NAS se describe como un cuadro generalizado que se caracteriza por 21 signos observados con mayor frecuencia en los niños con dicho síndrome, los cuales pueden ser agrupados por sistemas de la siguiente manera:

- **Sistema nervioso:** hipertonía, temblores, hiporreflexia, irritabilidad e inquietud, llanto agudo, perturbaciones del sueño y convulsiones.
- **Sistema nervioso autónomo:** bostezos, congestión nasal, sudoración excesiva, estornudos, febrícula y manchas irregulares en la piel.
- **Vías gastrointestinales:** diarrea, vómitos, deficiencia de la alimentación, regurgitación, deglución dismadura y succión excesiva.
- **Vías respiratorias:** taquipnea.

Además, el NAS incluye otros signos como excoriación de la piel e irregularidades de la conducta.⁵⁰

En resumen, el síndrome de abstinencia neonatal por opiáceos se caracteriza por alteraciones en el sistema nervioso y autónomo, el tracto gastrointestinal y el sistema respiratorio,⁵¹⁻⁵³ manifestándose por hiperexcitabilidad, llanto incesante, tremor, diarrea, taquipnea, intolerancia a los alimentos y, en algunos casos, convulsiones.⁵⁴⁻⁵⁸ Del mismo modo, se ha reportado un incremento en la aparición del síndrome de muerte súbita del lactante en niños expuestos a los opiáceos.⁵⁹⁻⁶¹ Todo esto se debe a que el sistema opioide del recién nacido humano y, presumiblemente el de la rata, es estructuralmente y funcionalmente diferente al sistema del adulto, pudiéndose presentar cambios significativos en éste antes y después del nacimiento.⁶² Por lo tanto, y tal y como ha sido demostrado mediante la experimentación en biomodelos, la abstinencia a los opiáceos difiere entre neonatos y adultos.⁶³

En general, en los neonatos de madres heroínómanas o mantenidas con metadona se observa NAS por opiáceos inmediatamente después de nacer, lo cual requiere un tratamiento intensivo

y extenso.⁶⁴⁻⁶⁶ Los niños nacidos de madres mantenidas con metadona se caracterizan porque después del nacimiento lloran incesantemente, son más lábiles, trémulos, irritables, excitados, despiertos, hipertónicos, responden pobremente a estímulos visuales y tienen menor madurez motora.⁶⁷

Datos de 1992 reportan que de 7.000 casos de niños expuestos a heroína y metadona, nacidos anualmente en Estados Unidos, aproximadamente entre 55% a 94 % presentaron síntomas de NAS.⁶⁸

Por otro lado, se ha observado que entre las opciones terapéuticas para la adicción a los opioides en mujeres gestantes, el uso de buprenorfina se encuentra menos relacionado con el NAS.⁶⁹ Además de esto, el tratamiento del NAS en niños expuestos a heroína o metadona oscila entre 17 y 20 días en promedio y 50 % a 60% de los recién nacidos expuestos *in utero* a los opiáceos necesitarán alguna intervención de tipo farmacológico para controlar el cuadro de abstinencia.⁷⁰ No obstante, la farmacoterapia sólo se comienza si el cuadro de abstinencia no se logra controlar con medidas de apoyo. Los fármacos más utilizados para tratar el NAS son el fenobarbital, el elixir paregórico, la tintura de opio, la morfina por vía oral, el diazepam y la clorpromazina.⁷¹

Finalmente, se sugiere el uso de los opiáceos para tratar el NAS por exposición a ellos y como sedantes en niños con NAS causado por exposición a productos no opiáceos, 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. Es importante tener claro que los opiáceos no causan somnolencia en el niño ni interfieren en su alimentación, y por el contrario, son eficaces para controlar las alteraciones de las vías gastrointestinales. Una vez que el cuadro de abstinencia está controlado, es posible disminuir gradualmente el uso de los fármacos hasta interrumpirlo.⁷²

CONCLUSIÓN

El consumo de opiáceos durante el embarazo constituye un factor de riesgo para la madre y el niño con relación a las posibles complicaciones durante la gestación y a la presentación de síndromes de abstinencia y muerte súbita neonatal. Los tratamientos con metadona y buprenorfina disminuyen el riesgo pero deben controlarse rigurosamente con el fin de evitar posibles problemas relacionados con su uso.

REFERENCIAS

1. Craig M. Substance misuse in pregnancy. *Curr Obstet Gynaecol* 2001;2:365-71.
2. Chen CY, Lin KM. Health consequences of illegal drug use. *Curr Opin Psychiatry* 2009;22:287-92.
3. Martínez FC. Las drogas. Educación y prevención. Madrid: Cultural S.A.; 2004.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Instituto Nacional sobre la Drogadicción de Estados Unidos (NIDA). Tendencias Nacionales. InfoFacts Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos - Institutos Nacionales de la Salud. Diciembre 2004.
8. 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.
9. 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.
10. Pain & Policy Studies Group. University of Wisconsin. WHO Collaborating Center. Descripción de la disponibilidad de opiáceos en América Latina. *Rev Iberoam Dolor* 2008;3:18-22.
 11. D'Apolito K. Substance abuse: infant and childhood outcomes. *J Pediatr Nurs* 1998;13:307-16.
 12. Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M. Tratamientos de mantenimiento con agonistas para embarazadas dependientes de opiáceos (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, número 3, 2008. Oxford: Update Software Ltd.
 13. Kinsey BM, Jackson DC, Orson FM. Anti-drug vaccines to treat substance abuse. *Immunol Cell Biol* 2009;87:309-14.
 14. Cui CL, Wu LZ, Luo F. Acupuncture for the treatment of drug addiction. *Neurochem Res* 2008;33:2013-22.
 15. Orman JS, Keating GM. Buprenorphine/naloxone: a review of its use in the treatment of opioid dependence. *Drugs* 2009;69:577-607.
 16. Nessa A, Latif SA, Siddiqui NI, Hussain MA, Hossain MA. Drug abuse and addiction. *Mymensingh Med J* 2008;17:227-35.
 17. Sargeant TJ, Miller JH, Day DJ. Opioidergic regulation of astroglial/neuronal proliferation: where are we now? *J Neurochem* 2008;107:883-97.
 18. Nestler EJ, Hope BT, Widnell KL. Drug addiction: a model for the molecular basis of neural plasticity. *Neuron* 1993;11:995-1006.
 19. Nestler EJ, Aghajanian GK. Molecular and cellular basis of addiction. *Science* 1997;278:58-63.
 20. Nestler EJ. Molecular mechanisms of drug addiction. *J Neurosci* 1992;12:2439-50.
 21. Clouet DH, Iwatsubo K. Mechanisms of tolerance to and dependence on narcotic analgesic drugs. *Annu Rev Pharmacol* 1975;15:49-71.
 22. Hulse GK, Milne E, English DR, Holman CD. Assessing the relationship between maternal opiate use and neonatal mortality. *Addiction* 1998;93:1033-42.
 23. Schneider C, Fischer G, Diamant K, Hauk R, Pezawas L, Lenzinger E. Pregnancy and drug abuse. *Wien Klin Wochenschrift* 1996;108:611-4.
 24. Hulse GK, Milne E, English DR, Holman CD. The relationship between maternal use of heroin and methadone and infant birth weight. *Addiction* 1997;92:1571-9.
 25. Weber JC, Kopferschmitt J. Substitution therapy of drug addicts. *Presse Med* 1998;27:2088-99.
 26. Kandall SR, Doberczak TM, Jantunen M, Stein J. The methadone-maintained pregnancy. *Clin Perinatol* 1999;26:173-83.
 27. Sullivan HR, Due SL. Urinary metabolites of dl-methadone in maintenance subjects. *J Med Chem* 1973;16:909-13.
 28. Moody DE, Alburges ME, Parker RJ, Collins JM, Strong JM. The involvement of cytochrome P450 3A4 in the demethylation of L-alpha-acetylmethadol (LAAM), norLAAM, and methadone. *Drug Metab Dispos* 1997;25:1347-53.
 29. Foster DJ, Somogyi AA, Bochner F. Methadone N-demethylation in human liver microsomes: lack of stereoselectivity and involvement of CYP3A4. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:403-12.
 30. Iribarne C, Berthou F, Baird S, Dréano Y, Picart D, Bail JP, et al. Involvement of cytochrome P450 3A4 enzyme in the N-demethylation of methadone in human liver microsomes. *Chem Res Toxicol* 1996;9:365-73.
 31. Oda Y, Kharasch ED. Metabolism of levo-alpha-Acetylmethadol (LAAM) by human liver cytochrome P450: involvement of CYP3A4 characterized by atypical kinetics with two binding sites. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;297:410-22.
 32. Juchau MR. Drug biotransformation in the placenta. *Pharmacol Ther* 1980;8:501-24.
 33. Pasanen M, Pelkonen O. The expression and environmental regulation of P450 enzymes in human placenta. *Crit Rev Toxicol* 1994;24:211-29.
 34. Hakkola J, Raunio H, Purkunen R, Pelkonen O, Saarikoski S, Cresteil T, et al. Detection of cytochrome P450 gene expression in human placenta in first trimester of pregnancy. *Biochem Pharmacol* 1996;52:379-83.
 35. Hakkola J, Pasanen M, Hukkanen J, Pelkonen O, Mäenpää J, Edwards RJ, et al. Expression of xenobiotic-metabolizing cytochrome P450 forms in human full-term placenta. *Biochem Pharmacol* 1996;51:403-11.
 36. Jarvis MAE, Wu-Pong S, Kniseley JS, Schnoll SH. Alterations in methadone metabolism during late pregnancy. *J Addict Dis* 1999;18:51-61.

37. Pond SM, Kreek MJ, Tong TG, Raghunath J, Benowitz NL. Altered methadone pharmacokinetics in methadone-maintained pregnant women. *J Pharmacol Exp Ther* 1985;233:1-6.
38. Kreek MJ. Drug interactions in humans related to drug abuse and its treatment. *Mod Methods Pharmacol* 1990;6:265-82.
39. O'Connor PG, Fiellin DA. Pharmacologic treatment of heroin-dependent patients. *Ann Intern Med* 2000;133:40-54.
40. Toma Y, Higashiyama T, Yarborough C, Osawa Y. Diverse functions of aromatase: O-deethylation of 7-ethoxycoumarin. *Endocrinology* 1996;137:3791-6.
41. Sawada M, Kitamura T, Norose T, Kitada M, Itahasbi K, Kamataki T. Metabolic activation of aflatoxin B1 by human placental microsomes. *J Toxicol Sci* 1993;18:129-32.
42. Deshmukh SV, Nanovskaya TN, Ahmed MS. Aromatase is the major enzyme metabolizing buprenorphine in human placenta. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;306:1099-105.
43. Deshmukh SV, Nanovskaya TN, Hankins GD, Ahmed MS. N-demethylation of levo-a-acetylmethadol by human placental aromatase. *J Biochem Pharmacol* 2004;67:885-92.
44. Marquet P, Chevrel J, Lavignasse P, Lavignasse P, Merle L, Lachâtre G. Buprenorphine withdrawal syndrome in a newborn. *Clin Pharmacol Therap* 1997;62:569-71.
45. Simmat-Durand L, Lejeune C, Gourarier L; Groupe d' Etudes Grossesse et Addictions (GEGA). Pregnancy under high-dose buprenorphine. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;142:119-23.
46. Fischer G, Johnson RE, Eder H, Jagsch R, Peternell A, Weninger M, et al. Treatment of opioid-dependent pregnant women with buprenorphine. *Addiction* 2000;95:239-44.
47. 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;200:70.e1-5.
48. 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. En: Behrman R, Kliegman RM, Arvin AM, editores. *Nelson Tratado de Pediatría*. 15^a ed. 1999. p.119-25.
49. Echeverría-Lecuona J. Drogas en el embarazo y morbilidad neonatal. *An Pediatr* 2003;58:519-22.
50. Finnegan LP, Ehrlich S. Maternal drug abuse during pregnancy: evaluation and pharmacotherapy for neonatal abstinence. *Mod Methods Pharmacol* 1990;6:255-63.
51. Johnson RE, Jones HE, Jasinski DR, Svikis 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.
52. Connaughton JF, Finnegan LP, Schut J, Emich JP. Current concepts in the management of the pregnant addict. *Addict Dis* 1975;2:21-35.
53. Blinick G, Wallach RC, Jerez E. Pregnancy in narcotics addicts-treated by medical withdrawal: the methadone detoxification program. *Am J Obstet Gynecol* 1969;105:997-103.
54. Barr GA, Jones K. Opiate withdrawal in the infant. *Neurotoxicol Teratol* 1994;16:219-25.
55. Blinick G, Wallach RC, Jerez E, Ackerman BD. Drug addiction in pregnancy and the neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1976;125:135-42.
56. Dashe JS, Sheffield JS, Olscher DA, Todd SJ, Jackson GL, Wendel GD. Relationship between maternal methadone dosage and neonatal withdrawal. *Obstet Gynecol* 2002;100:1244-9.
57. 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.
58. Suresh S, Anand K. Opioid tolerance in neonates: a state-of-the-art review. *Paediatr Anaesth* 2001;11:511-21.
59. Finnegan LP. Perinatal substance abuse: comments and perspectives. *Semin Perinatol* 1991;15:331-9.
60. 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;123:120-6.
61. Ward SL, Schuetz S, Kirshna V, Bean X, Wingert W, Wachsmann L, et al. Abnormal sleeping ventilatory pattern in infants of substance-abusing mothers. *Am J Dis Child* 1986;140:1015-20.
62. Marsh DF, Hatch DJ, Fitzgerald M. Opioid systems and the newborn. *Br J Anaesth* 1997;79:787-95.