

Asociación entre el consumo de heroína durante la gestación y anomalías estructurales de los cilios respiratorios en el período neonatal

A. Mir Sierra^a, M.^a Viñolas Tolosa^a, C. Sánchez García-Vao^a, A.C. García López^a, R.M.^a Busquets Monge^a, O. García Algar^a, J. Lloreta Trill^b y R. Bargaés Cardelús^c

^aSección de Neonatología. Servicio de Pediatría. Servicios de ^bAnatomía Patológica y ^cOtorrinolaringología. Hospital del Mar. Universidad Autónoma de Barcelona.

(An Esp Pediatr 2001; 55: 335-338)

Objetivo

Describir las anomalías estructurales de los cilios respiratorios en los recién nacidos hijos de gestantes consumidoras de heroína durante todo el embarazo o parte de él.

Pacientes y métodos

Se revisan retrospectivamente las historias de 295 recién nacidos hijos de madres consumidoras de heroína durante toda la gestación o parte de ella y atendidas en el Hospital del Mar de Barcelona desde enero de 1982 hasta diciembre de 1997. Se seleccionaron 7 recién nacidos que habían presentado distrés respiratorio neonatal prolongado más allá de la duración del síndrome de abstinencia de drogas y estudiados mediante la microscopía electrónica de las muestras obtenidas del raspado de la mucosa nasal.

Resultados

Los 7 recién nacidos afectados de distrés respiratorio neonatal prolongado presentaban anomalías ultraestructurales del axonema ciliar compatibles con las del síndrome del cilio inmóvil o discinesia ciliar primaria. La incidencia de estas anomalías en hijos de gestantes consumidoras de heroína durante toda o parte de la gestación en esta serie es superior a la de la población general.

Conclusiones

Estos resultados hacen sospechar que el consumo de heroína por la gestante afecta la ultraestructura ciliar de los recién nacidos, manifestándose clínicamente como distrés respiratorio neonatal prolongado.

Palabras clave:

Heroína. Gestación. Cilio respiratorio. Distrés respiratorio neonatal. Recién nacido.

ASSOCIATION BETWEEN HEROIN CONSUMPTION IN PREGNANCY AND STRUCTURAL ABNORMALITIES OF THE RESPIRATORY CILIA IN NEWBORN INFANTS

Objective

To describe structural abnormalities of the respiratory cilia in newborn infants whose mothers consumed heroin during pregnancy.

Patients and methods

The medical records of 295 newborn infants whose mothers consumed heroin either throughout or at some time during pregnancy and who were cared for in Hospital del Mar in Barcelona (Spain) between January 1982 and December 1997 were reviewed. Seven infants with neonatal respiratory distress after the withdrawal syndrome period were selected. Diagnoses were established by electron microscopy of nasal mucosa samples.

Results

All seven newborns with prolonged neonatal respiratory distress had ultrastructural abnormalities of the ciliary axoneme similar to those of primary ciliary dyskinesia or immotile cilia syndrome. The incidence of this alteration in this series was higher than that in the general population.

Conclusions

These data suggest a possible association between ultrastructural abnormalities of the ciliary axoneme and prolonged neonatal respiratory distress in the infants of heroin-consuming mothers.

Correspondencia: Dr. A. Mir Sierra.

Sección de Neonatología. Servicio de Pediatría. Hospital del Mar.
Pº Marítimo, 25-29. 08003 Barcelona.
Correo electrónico: 17028@imas.imim.es

Recibido en noviembre de 2000.

Aceptado para su publicación en junio de 2001.

Key words:

Heroin. Pregnancy. Respiratory cilia. Neonatal respiratory distress. Newborn

INTRODUCCIÓN

Las anomalías ultraestructurales del axonema ciliar provocan dismovilidad o inmovilidad de los cilios del organismo. Pueden ser causadas genéticamente, como en la discinesia ciliar primaria (DCP) o síndrome del cilio inmóvil, con herencia autosómica recesiva¹⁻³, y también de novo por una noxa (gases nocivos o agentes infecciosos)^{4,5} que actúa durante alguno de los tres estadios principales de la ciliogénesis causando anomalías ultraestructurales de los cilios⁶. Las manifestaciones clínicas se deben a alteración o ausencia del aclaramiento mucociliar.

La DCP puede incluir diferentes manifestaciones: bronquitis y bronquiectasias, sinusitis, otitis, mastoiditis, pólipos nasales⁷⁻⁹, esterilidad en varones e infertilidad en mujeres¹⁰. En el período neonatal se ha asociado a distrés respiratorio prolongado y neumonía recurrente¹¹⁻¹⁵. Su prevalencia se estima alrededor de 1/25.000 habitantes y en la mitad de los casos se asocia al síndrome de Kartagener¹⁶. Otras asociaciones descritas en la bibliografía son hidrocéfalia¹⁷, esteatosis hepática¹⁸, retinosis pigmentaria¹⁹, alteraciones de la quimiotaxis de los neutrófilos²⁰, poliesplenía y atresia biliar extrahepática²¹, miopatía²² y malformaciones esofágicas y cardíacas graves²³.

En este trabajo se describe por primera vez en la literatura médica la asociación entre el consumo de heroína durante toda la gestación o parte de ella y las anomalías ultraestructurales del axonema ciliar similares a las de la DCP.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se revisaron las historias de 295 niños nacidos en el Hospital del Mar de Barcelona durante el período comprendido entre enero de 1982 y diciembre de 1997, cuyas madres habían consumido heroína durante toda la gestación o parte de ella. El síndrome de abstinencia de drogas (SAD) neonatal se evaluó mediante el test de Finnegan²⁴ por personal de enfermería especialmente entrenado en su aplicación. Se hallaron 7 niños que presentaban distrés respiratorio prolongado durante más de 1 mes en la época neonatal. A estos recién nacidos se les practicó radiografía de tórax, determinación en sangre de alfa-1-antitripsina, test del sudor, cepillado de la mucosa nasal y, en determinados casos, ecocardiografía, ecografía abdominal y tomografía computarizada (TC) craneal.

El cepillado de la mucosa nasal se realizó entre el primer y el segundo mes de vida para el posterior estudio de la ultraestructura ciliar con microscopio electrónico. Cada muestra se guardó en glutaraldehído al 2,5 % en tampón cacodilato posfijación en tetróxido de osmio al 1 %, deshidratación e inclusión en resina. Se realizaron cortes de 150 nm que se tiñeron con citrato de plomo y

acetato de uranilo. Se observaron al microscopio electrónico (Philips CM 100) con goniómetro angular para ajustar la angulación de la muestra. Sólo se dieron por válidas aquellas muestras en las que se observaron más de 100 cilios. Se diagnosticaron de alteraciones de la ultraestructura ciliar comparables a la DCP aquellas muestras en las que más del 50 % de los cilios presentaban las anomalías características.

La determinación de alfa-1-antitripsina se realizó por inmunoturbidimetría (Boehringer-Mannheim).

La muestra para el test del sudor se obtuvo por iontoforesis con pilocarpina administrada en un área de la piel de la cara interna del antebrazo y fue analizada por el Heat Technology Laboratory. Se consideraron normales valores de sodio entre 30 y 60 mEq/l y de cloro entre 40 y 70 mEq/l. A los hijos de madres infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y por el virus de la hepatitis C (VHC) se les realizaron pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para descartar la infección vertical y determinaciones seriadas de anticuerpos frente a estos dos virus.

RESULTADOS

Los 7 niños de esta serie presentaron distrés respiratorio prolongado manifestado por taquipnea iniciada inmediatamente tras el nacimiento y, en 3 casos, tiraje intercostal (tabla 1). Los síntomas respiratorios coincidieron inicialmente con las manifestaciones clínicas de SAD en 6 de los 7 pacientes, pero persistió mucho más tiempo. Así, la duración media de los síntomas de SAD fue de 13 días y la taquipnea persistió entre 45 días y 6 meses (media, 3,2 meses). De los 295 recién nacidos estudiados, el 64 % presentaron síntomas de SAD de entre 8 y 14 días de duración, pero sólo los 7 niños de la serie presentaron taquipnea persistente después del síndrome de abstinencia.

Todos ellos eran hijos de gestantes consumidoras de heroína y metadona (menos una) ocasional o diariamente durante los primeros meses de la gestación. En 2 casos las madres eran consumidoras de heroína durante toda la gestación y todas ellas excepto una de las anteriores pasaron a programas de metadona al conocer su embarazo. El 85 % de todas las madres fumaron durante el embarazo, sin que existieran diferencias entre estos 7 casos y el resto.

El estudio por microscopía electrónica del raspado de la mucosa nasal demostró en todos los casos alteración ultraestructural de los cilios del epitelio: pérdida del brazo interno de dineína en 3 niños y de ambos brazos en 4 casos. Estas alteraciones son similares a las descritas en la DCP y persistieron en los 4 niños a los que se repitió posteriormente el estudio.

El test del sudor y la determinación de alfa-1-antitripsina fueron normales en todos los niños, así como la radiografía de tórax, la ecografía abdominal y la ecocardiografía en los niños a quienes se les realizaron. Uno de

TABLA 1. Características de los niños con distrés respiratorio neonatal prolongado

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7
Datos maternos							
Consumo de heroína (trimestre de gestación)	Primero	Todo el embarazo	Primero	Todo el embarazo	Primero	Primero	Primero
Consumo de metadona (trimestre de gestación)	Segundo y tercero	No	Segundo y tercero	Segundo y tercero	Segundo y tercero	Segundo y tercero	Segundo y tercero
Dosis de heroína (mg/día)	Desconocida	Desconocida	200	Desconocida	200	Desconocida	Desconocida
Dosis de metadona (mg/día)	50	No	100	60	90	120	195
Tabaco (cigarrillos/día)	20	20	40	20	15	No	40
Datos del recién nacido							
Edad gestacional (sem)	37	38	26	39	38	37	33
Peso de nacimiento (g)	2.175	2.250	975	3.200	2.090	2.595	1.805
Distrés respiratorio	Inmediato	Inmediato	Inmediato	Inmediato	Inmediato	Inmediato	Inmediato
Duración de la taquipnea (meses)	4,5	2	6	3	3	1,5	2,5
SAD (días)	No	12	28	9	6	6	19
Radiografía de tórax	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal

SAD: síndrome de abstinencia de drogas.

los casos presentó alteraciones motoras durante el seguimiento (retraso en la adquisición de la marcha y ataxia) que se relacionaron en la TC craneal con hemiatrofia del cerebelo derecho, comunicación del cuarto ventrículo con cisterna magna grande, hipoplasia vermiana, agenesia parcial del cuerpo calloso e hidrocefalia. Ninguno de los niños mostró infección por VIH. En un caso se produjo infección por VHC. Uno de ellos presentó una neumonía atípica a los 8 años de edad. Dos de los niños tuvieron síntomas de asma leve y adenoiditis durante el seguimiento.

DISCUSIÓN

Las alteraciones ultraestructurales de la DCP se han descrito como causa de alteraciones respiratorias en los niños, pero también de distrés neonatal prolongado, que se manifiesta sobre todo con taquipnea¹¹⁻¹⁵. Su prevalencia es 1/25.000 recién nacidos vivos. En los 7 casos presentados se hallaron alteraciones ultraestructurales ciliares comparables a la DCP con microscopía electrónica de las muestras de raspado de la mucosa nasal. La manifestación clínica que motivó el estudio de los cilios fue la taquipnea persistente en los recién nacidos no atribuible al SAD ni a otra causa (fístula traqueoesofágica, anillos vasculares, deficiencia de alfa-1-antitripsina, fibrosis quística, enfermedades metabólicas o cardíacas). Todas las madres tenían en común el consumo de heroína durante al menos el primer trimestre de la gestación. La incidencia de estas alteraciones ciliares entre los recién nacidos expuestos prenatalmente a la heroína es más alta que entre los recién nacidos no expuestos a ella, teniendo en cuenta que es posible suponer una elevada prevalencia ya que la mayoría de los recién nacidos con alteraciones ciliares se encuentran asintomáticos y, por lo tanto, 7/295 (equivalente a 593/25.000) es probablemente bastante inferior

a la prevalencia real del trastorno, que en cualquier caso es enormemente superior a la prevalencia de los trastornos ciliares entre los recién nacidos normales (1/25.000).

Algunos autores han demostrado que gases nocivos u otros agentes externos alteran la ultraestructura ciliar en adultos⁵ y otros hablan de la posible existencia de una noxa que actúa durante los tres estadios principales de la ciliogénesis y puede tener como resultado anomalías morfológicas ultraestructurales de los cilios⁴. En el período embrionario se ha descrito la ciliogénesis como un proceso progresivo que se inicia en la parte superior del tubo respiratorio entre las semanas 7 y 12 de la gestación⁶, época en la que las madres de estos niños consumieron heroína. Durante este proceso de ciliogénesis la heroína podría actuar como noxa, afectando el desarrollo normal de la ciliogénesis y creando alteraciones ultraestructurales de los cilios comparables a los de la DCP. Se ha relacionado la heroína con otras malformaciones en recién nacidos y se ha demostrado su teratogenicidad en animales de experimentación²⁵. El hecho de que a los 4 niños a los que se repitió el raspado de la mucosa nasal pasado el primer año de vida presentaron aún las mismas alteraciones orienta más hacia un posible efecto teratógeno de la heroína -en el que podría estar implicada una cierta susceptibilidad génica- que a una alteración temporal durante la formación de los primeros cilios del organismo.

Como conclusión, el consumo de heroína durante el primer trimestre de la gestación podría estar asociado con alteraciones ultraestructurales de los cilios del aparato respiratorio que se manifiestan como taquipnea persistente en el recién nacido. Un posterior estudio prospectivo de cohortes con recién nacidos expuestos y no expuestos a opiáceos debe permitir aclarar completamente esta asociación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meeks M, Walne A, Spiden S, Simpson H, Mussaff-Georgy H, Hamam HD et al. A locus for primary ciliary dyskinesia maps to chromosome 19q. *J Med Genet* 2000; 37: 241-244.
2. Blouin JL, Meeks M, Radhakrishna U, Sainsbury A, Gehring C, Sail GD et al. Primary ciliary dyskinesia: a genome-wide linkage analysis reveals extensive locus heterogeneity. *Eur J Hum Genet* 2000; 8: 109-118.
3. Bartoloni L, Blouin J, Sainsbury AJ, Gos A, Morris MA, Alfara NA et al. Assignment of the human dynein heavy chain gene DNAH17L to human chromosome 17p12 by in situ hybridization and radiation hybrid mapping. *Cytogenet Cell Genet* 1999; 84: 188-189.
4. Torikata C, Kijimoto C, Koto M. Ultrastructure of respiratory cilia of WIC Hyd mal rats. An animal model for human immotile cilia syndrome. *Am J Pathol* 1991; 138: 341-347.
5. Stockinger L, Sellner W, Ellinger A, Hofler H. Pathophysiology of the ciliated epithelium of the respiratory mucosa in humans disorders of ciliogenesis. *Exp Lung Res* 1989; 15: 925-940.
6. Moscoso GJ, Driever M, Codd J, Whimster WF. The morphology of ciliogenesis in the developing fetal human respiratory epithelium. *Pathol Res Pract* 1988; 183: 403-411.
7. Afzelius EA. A human syndrome cause by immotile cilia. *Science* 1976; 193: 317-319.
8. Dombi VH, Walt H. Primary ciliary dyskinesia, immotile-cilia syndrome and Kartagener syndrome: diagnostic criteria. *Schweiz Med Wochenschr* 1996; 126: 421-433.
9. Schidlow DV. Primary ciliary dyskinesia (the immotile cilia syndrome). *Ann Allergy* 1994; 73: 457-468.
10. Afzelius EA, Dallai R, Lanzavecchia S, Bellon PL. Flagellar structure in normal human spermatozoa and in spermatozoa that lack dynein arms. *Tissue Cell* 1995; 27: 241-247.
11. Whitelaw A, Evans A, Corrin B. Immotile cilia syndrome: a new cause of neonatal respiratory distress. *Arch Dis Child* 1981; 56: 432-435.
12. Canet E, Bernaudin JF, Pinchon MC, Canet J. Immotile cilia disease with neonatal disclosure. Ultrasound study. *Presse Med* 1984; 13: 1607-1611.
13. Ranet J, Byloos J, Delree M, Sacre L, Clement P. Neonatal diagnosis of the immotile cilia syndrome. *Chest* 1986; 90: 138-140.
14. Ehtta ZA. Primary ciliary dyskinesia: a cause of neonatal respiratory distress. *J Pak Med Assoc* 1995; 45: 70-73.
15. Oggiano N, Kantar A, Fabbri E, Cutrona F, Pagni R, Gentili M et al. Respiratory distress in a newborn with primary ciliary dyskinesia, situs inversus and Turner syndrome. *Minerva Pediatr* 1994; 46: 153-155.
16. Losa M, Ghelfi D, Hof E, Felix H, Fanooni S. Kartagener syndrome: an uncommon cause of neonatal respiratory distress? *Eur J Pediatr* 1995; 154: 236-238.
17. Picco P, Leveratto L, Cama A, Vigliarolo MA, Levato GL, Gattorino M et al. Immotile cilia syndrome associated with hydrocephalus and precocious puberty: a case report. *Eur J Pediatr Surg* 1993; 3: 20-21.
18. Paolucci F, Cinti S, Cangiotti A, Oggiano N, Giorgi PL, Mancini R et al. Steatosis associated with immotile cilia syndrome: an unrecognized relationship? *J Hepatol* 1992; 14: 317-324.
19. Van Dorp DB, Wright AF, Carothers AD, Bleeker-Wagemakers EM. A family with RP3 type of X-linked retinitis pigmentosa: an association with ciliary abnormalities. *Hum Genet* 1992; 88: 331-334.
20. Canciani M, Barlocco EG, Cazzola GA, Mastella G, De Santi MM, Gardi C et al. The association of supernumerary microtubules and immotile cilia syndrome and defective neutrophil chemotaxis. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 606-607.
21. De Santis A, Morlupo M, Stati T, Lisi D, Pigna M, Antonelli M. Sonographic survey of the upper abdomen in 10 families of patients with immotile cilia syndrome. *J Clin Ultrasound* 1997; 25: 259-263.
22. Cali A, Berni Canani M, De Luca L, Terracciano L, Berni Canani R, Chiumariello S. Results of brushing in the study of ciliary conformation and function in chronic bronchopneumopathies in childhood. *Pediatr Med Chir* 1991; 13: 351-354.
23. Engesaeth VG, Warner JO, Bush A. New association of primary ciliary dyskinesia syndrome. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16: 1-12.
24. Finnegan LP. Neonatal abstinence. En: Nelson NM, ed. *Current therapy in neonatal-perinatal medicine, 1985-1986*. St. Louis: Mosby, 1985; 262-270.
25. Falek A, Donahoe RM, Madden JJ, Shafer DA. Opiates as immunosuppressive and genotoxic agents. *Adv Exp Med Biol* 1991; 288: 189-201.