

FARMACOTERAPIA DEL PACIENTE PEDIÁTRICO PATOLOGÍAS FRECUENTES EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO

PATOLOGÍA MÁS FRECUENTE DEL RECIÉN NACIDO Y FARMACOTERAPIA

Maya Gallego, Sara¹, López Ramos, M^a Goretti²

1: Médico Residente en Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu Barcelona.

2: Farmacéutica Adjunta. Servicio de Farmacia. Hospital Sant Joan de Déu Barcelona.

Se describen en este capítulo las patologías más frecuentes en recién nacidos y su tratamiento. Algunas de estas patologías están directamente asociadas a la prematuridad del nacimiento, otras a factores perinatales (maternos, del parto) y neonatales. No abarcaremos en este capítulo las patologías malformativas y/o genéticas, que constituyen un porcentaje importante de patologías neonatales que requieren ingreso y cuidados.

El término *prematuridad* hace referencia a los nacimientos antes de las 37 semanas de edad gestacional, considerándose neonatos *muy prematuros* aquellos nacidos antes de las 32 semanas, y *prematuros extremos* aquellos nacidos antes de las 28 semanas. La madurez y el desarrollo vendrán condicionados también por el peso al nacimiento, siendo los grupos más frágiles los neonatos menores de 1500g (muy bajo peso) y menores de 1000g (*extremado bajo peso*).

Apneas de la prematuridad

Las apneas son pausas respiratorias, asociadas o no a desaturación y/o bradicardia, resultado de una inmadurez de la vía aérea y del sistema de control respiratorio en el niño prematuro. Habitualmente se clasifican en apneas de tipo central, obstructivo, o mixto. La incidencia de episodios de apnea es inversa a la edad gestacional, siendo del 100% en recién nacidos menores de 28 semanas. El diagnóstico de apnea del prematuro requiere descartar otro tipo de alteraciones que pueden provocar pausas respiratorias, como pueden ser infección, alteraciones metabólicas o patología neurológica, entre otras.

El tratamiento de las apneas de la prematuridad incluye una serie de medidas generales como la optimización de la postura del recién nacido, cuidados de las vías aéreas (aspiración de secreciones, humidificación adecuada), una correcta oxigenación sin cambios bruscos, y un control térmico que evite oscilaciones de temperatura.

En cuanto al tratamiento farmacológico de las apneas, las

metilxantinas (cafeína y teofilina) son los fármacos de elección, por su acción inhibitoria de receptores de adenosina, que se traduce en estimulación del centro respiratorio y aumento del esfuerzo respiratorio. La **cafeína** es preferida a la teofilina, por su mejor perfil de efectos adversos, mayor semivida de eliminación, margen terapéutico más amplio, menor variabilidad en sus concentraciones y menor número de interacciones. Debido a su larga semivida es necesario administrar una dosis de carga de 10mg/kg de cafeína base, seguida de una dosis de mantenimiento entre 2,5-5mg/kg/día en una única administración diaria. En caso de emplear cafeína citrato, las dosis serán el doble de las referidas para cafeína base. En caso de apneas persistentes, se han empleado dosis mayores y/o administración cada 12 horas. Los efectos secundarios son leves: taquicardia, náuseas, pérdida urinaria de sal y fluidos.

En general, la resolución de las apneas se produce antes de las 37 semanas de edad corregida, por lo que habitualmente el tratamiento se va retirando progresivamente, en ausencia de episodios de apnea, a partir de las 33-34 semanas, manteniendo la monitorización durante una semana tras la retirada debido a la semivida de eliminación de la cafeína.



Ductus arterioso persistente

La persistencia del ductus arterioso, conducto que comunica las arterias aorta y pulmonar durante la vida fetal, es una patología típica del prematuro, siendo más frecuente cuanto menor es la edad gestacional. La persistencia del ductus puede ser hemodinámicamente significativa, condicionando morbilidad en los neonatos prematuros, con un aumento del riesgo de edema pulmonar, hemorragia intraventricular, displasia broncopulmonar y una disminución en la perfusión y oxigenación de los distintos órganos.

El tratamiento para el cierre ductal se realiza con fármacos inhibidores de la formación de prostaglandinas (ibuprofeno e indometacina por vía endovenosa) o mediante ligadura quirúrgica si el tratamiento farmacológico no resulta efectivo o no está indicado. El tratamiento con **ibuprofeno** endovenoso consta de tres dosis separadas 24h: 10mg/kg – 5 mg/kg – 5mg/kg. La indometacina endovenosa, otro de los tratamientos de elección, no está comercializada en nuestro país desde hace unos años. En los últimos años se ha propuesto como alternativa el paracetamol, con resultados diversos en diferentes estudios. Pueden repetirse dos tandas de tratamiento farmacológico con el mismo fármaco antes de realizar la ligadura quirúrgica.

Displasia broncopulmonar

La displasia broncopulmonar (DBP) es una enfermedad pulmonar crónica, originada por la interrupción del desarrollo vascular y pulmonar, en la que intervienen múltiples factores perinatales. Afecta a recién nacidos prematuros (RNPT) con muy bajo peso al nacimiento, especialmente los menores de 1000 g, y supone la causa más frecuente de morbilidad respiratoria en esta población.

Se define la DBP como la *necesidad de O₂ suplementario* en el RNPT al menos 28 días, y se clasifica en leve, moderada o grave según las necesidades de O₂ o de soporte ventilatorio en una evaluación posterior. Existen múltiples factores patogénicos que contribuyen al desarrollo de la DBP. De ellos, dos de los más importantes son el *volutrauma* causado por la ventilación mecánica y la *hiperoxia* sobre un pulmón inmaduro. Además de estos dos factores principales, la infección, inflamación y edema también juegan un papel importante, modificando el desarrollo normal del pulmón inmaduro.

Algunas estrategias para prevenir el desarrollo de DBP son intentar evitar/retrasar el parto pretérmino, maduración pulmonar con corticoides si existe amenaza de parto pretérmino, utilización de surfactante, control de infecciones, restricción de líquidos, tratamiento del ductus arterioso persistente, utilizar de forma precoz ventilación con presión positiva y optimizar la ventilación mecánica convencional utilizando estrategias protectoras.

El tratamiento de la DBP incluye una adecuada **nutrición** con aportes calóricos de 120-160 Kcal/kg/día, limitando el volumen a 130-150 mL/kg/día. El tratamiento con **diuréticos** puede acelerar la absorción de líquidos, mejorando la distensibilidad pulmonar. El diurético de elección es la **furosemida** (diurético de asa) a dosis de 0.5-2 mg/kg/dosis cada 4-12 horas (máxi-

mo 10 mg/kg/día) por vía endovenosa u oral. Está indicada en prematuros con DBP establecida o con empeoramiento por sobrecarga de volumen. Como efectos secundarios principales se observa depleción de volumen, alcalosis, hiponatremia, hipokaliemia, depleción de cloro, hipercalcemia, colelitiasis, osteopenia y ototoxicidad. En tratamientos prolongados se precisa realizar controles hidroelectrolíticos y ecografías renales para detectar nefrocalcinosis. Otros diuréticos empleados son la **hidroclorotiazida** y la **espironolactona** (diuréticos con acción en los segmentos distales del túbulo renal) con efecto menos potente que la furosemida. Se administran por vía oral, a dosis de 1-3 mg/kg/día. Como efectos secundarios se encuentran la hipovolemia, hiponatremia, hipokaliemia, hipocloremia, hiperruricemia y alcalosis metabólica, hiperfosfatemia e hipo/hipercalcemia. La hidroclorotiazida disminuye la excreción urinaria de calcio pudiéndose asociar a la furosemida para compensar este efecto. La espironolactona es un inhibidor competitivo de la aldosterona por lo que ahorra potasio y excreta sodio y cloro. El uso de **corticoesteroides sistémicos** no se recomienda de forma general, considerando su uso sólo en aquellos casos de niños dependientes del ventilador por DBP severa y deterioro clínico no justificado por otra causa, empleando pautas de dexametasona de corta duración (3-5 días) y a dosis bajas. El **óxido nítrico inhalado** se puede emplear en los pacientes que precisan soporte ventilatorio invasivo. No obstante, las dificultades para su uso prolongado y su elevado coste hacen recomendable sustituirlo por otros vasodilatadores cuando la situación lo permita. El **sildenafil** oral es el fármaco más utilizado en la hipertensión pulmonar asociada a la DBP. La dosis inicial es de 0,5 mg/kg cada 8 h. Si no aparece hipotensión sistémica, puede aumentarse hasta un máximo de 2 mg/kg cada 6 h.

Enfermedad metabólica ósea del prematuro

La enfermedad metabólica ósea (EMO) de la prematuridad consiste en una reducción en la matriz ósea (osteopenia) y/o una reducción en su contenido mineral (osteomalacia). La EMO puede provocar raquitismo, fracturas y fallo en el crecimiento postnatal, pudiendo afectar al crecimiento durante la infancia y adolescencia. El depósito de minerales en el hueso en formación se produce de forma importante en el tercer trimestre, por lo que los recién nacidos prematuros tendrán menores reservas para el mantenimiento de su homeostasis mineral. La principal causa de la EMO del prematuro es el aporte inadecuado de calcio y fósforo, pero otros factores pueden contribuir a su desarrollo, como nutrición parenteral prolongada, niveles insuficientes de vitamina D, inmovilización, restricción hídrica/calórica, o tratamiento con diuréticos y corticoesteroides.

La prevención con aportes correctos de calcio, fósforo y vitamina D es el pilar más importante para evitar la EMO, así como la minimización de los tratamientos que pueden favorecerla, y el correcto manejo de los desequilibrios en estos iones. Las recomendaciones de aportes de **vitamina D** en los pacientes prematuros son más elevadas que en pacientes a término, y pueden alcanzar las 800-1000UI diarias (o incluso mayores en

pacientes con colestasis por su menor absorción). En ocasiones, los pacientes afectados o en riesgo de EMO requieren suplementos orales de **calcio y fósforo**, éste último en forma de solución oral de fosfatos (fórmula magistral – solución de Joulie).

Retinopatía de la prematuridad

La retinopatía asociada a la prematuridad es una alteración proliferativa vascular de la retina, provocada por el desequilibrio en la producción de factores angiogénicos que participan en su vascularización. Los principales factores de riesgo son la prematuridad y el peso al nacimiento. La retinopatía se clasifica en cinco estadios, según la localización, la gravedad y la extensión de la afectación. Las formas más leves evolucionan sin afectación visual, mientras que las formas más graves pueden provocar pérdida de agudeza visual e incluso ceguera, si no se tratan adecuadamente. Actualmente el tratamiento estándar es la *fotocoagulación con láser*, y se estudia el papel de algunos fármacos inhibidores de factores de crecimiento vascular, como bevacizumab.

Hemorragia intraventricular

La hemorragia de la matriz germinal o hemorragia intraventricular (HIV) es la lesión cerebral más frecuente del recién nacido prematuro y una de las complicaciones más importantes a pesar de las mejoras en el manejo y la supervivencia. Se produce en el 20-30% de los recién nacidos con peso al nacimiento <1500 g, y más del 90% ocurren en los tres primeros días de vida.

En general, la HIV es asintomática, por lo que el diagnóstico deberá realizarse por ultrasonografía cerebral. Cuando el sangrado es muy importante existe repercusión clínica, observando anemia, acidosis metabólica, hipotensión arterial y síntomas neurológicos.

La hemorragia se clasifica en varios grados:

- Grado 1: Hemorragia localizada en la matriz germinal subependimaria.
- Grado 2: Contenido de sangre intraventricular que ocupa menos del 50% del área ventricular en una proyección parasagital.
- Grado 3: A-La sangre ocupa un área mayor del 50%, distendiendo el ventrículo. B-Hemorragia intraventricular masiva que sobredistende los ventrículos laterales y, en general, todo el sistema ventricular está ocupado: tercer y cuarto ventrículo y la cisterna magna.

La hemorragia intraventricular se produce por diversos factores, entre ellos la fragilidad de los vasos cerebrales del recién nacido pretérmino. Además, existen factores hemodinámicos que predisponen al sangrado cerebral, como fluctuaciones en el flujo sanguíneo cerebral (ventilación mecánica, cambios rápidos de volemia, dolor) y el incremento de presión venosa cerebral, así como alteraciones de la coagulación. Por todo esto, es importante corregir y prevenir las alteraciones hemodinámicas, un manejo adecuado del soporte ventilatorio,

utilizar sedación y analgesia, así como corregir los trastornos de la coagulación.

Una vez instaurada la HIV el objetivo es evitar su progresión y complicaciones, principalmente la *ventriculomegalia posthemorrágica* (VPH), en la que observamos un aumento del tamaño ventricular a expensas de la disminución del grosor del parénquima, asociado en el caso de los niños prematuros a una lesión en la sustancia blanca. La VPH tiene lugar días o semanas tras la HIV y se produce por la alteración de la circulación o absorción del LCR, apareciendo hasta en el 40% de los niños con HIV (variable según el grado).

El tratamiento definitivo de la VPH que no se resuelve en pocas semanas o que es rápidamente progresiva, es la colocación de una *derivación ventriculoperitoneal*. Sin embargo, muchos pacientes son demasiado pequeños, por lo que la medida más utilizada es un reservorio subcutáneo-intraventricular (Omayya) para la extracción intermitente de LCR. Las punciones lumbares seriadas, el uso de diuréticos o los fibrinolíticos son medidas que no han demostrado cambios en la necesidad de cirugía posterior por lo que no están recomendados.

Enterocolitis necrosante

La enterocolitis necrosante (ECN) es la emergencia abdominal neonatal más frecuente, caracterizada por una inflamación que afecta principalmente a intestino delgado y grueso, y que, en ocasiones, cursa con perforación. El mecanismo causal no está bien establecido, aunque se postulan diferentes causas (hipoxia-isquemia mesentérica, sobrecrecimiento bacteriano, inmadurez inmunológica), entre las que la prematuridad y el bajo peso parecen ser el factor más relevante. Algunos factores han mostrado disminuir el desarrollo de ECN, como la lactancia materna o la administración prenatal de corticoides parenterales en caso de amenaza de parto pretérmino. En los últimos años, algunos estudios han mostrado resultados favorables con el empleo de probióticos, cuyo uso de momento se considera con cautela debido a la heterogeneidad de estos estudios y sus resultados. Por contra, las transfusiones, el empleo de antihistamínicos H2, corticoides postnatales o tratamientos antibióticos prolongados se han asociado a un riesgo incrementado de ECN.

El manejo clínico de la enterocolitis incluye dieta absoluta, descarga gástrica con sonda y valoración quirúrgica de la necesidad de intervención. Asimismo es importante iniciar *tratamiento antibiótico* empírico con cobertura de infección nosocomial (ej. vancomicina+amikacina) y cobertura de microorganismos anaerobios (ej. metronidazol), especialmente si hay perforación. El abordaje quirúrgico de la ECN depende de la afectación, habitualmente clasificada según la *escala de Bell modificada*, en función de la sospecha clínica y los hallazgos radiológicos. Según la afectación del intestino, en ocasiones es necesaria la resección de algunas porciones; un porcentaje elevado de recién nacidos pueden presentar secuelas digestivas en forma de estenosis postenterocolitis, que a veces requieren tratamiento quirúrgico posterior. El síndrome de intestino corto, asociado a resecciones amplias, es la secuela más grave.

Síndrome de distrés respiratorio

El síndrome de distrés respiratorio (SDR), conocido también como *enfermedad de membrana hialina*, es un cuadro que afecta de manera frecuente al recién nacido prematuro debido al déficit de surfactante. Este déficit conlleva la pérdida de la función tensoactiva, teniendo lugar un colapso alveolar con pérdida de la capacidad residual funcional, que dificulta la ventilación y altera la relación ventilación-perfusión por aparición de atelectasias. La complianza pulmonar disminuye, tendiendo al colapso, aumentando de este modo el esfuerzo respiratorio. Como consecuencia se produce una hipoxemia secundaria a las alteraciones de la ventilación-perfusión y una hipoventilación alveolar por retención de CO₂. Este pulmón menos distensible requerirá presiones de apertura elevadas, produciendo sobredistensión y rotura de los alveolos de mayor tamaño cuando el paciente precisa ventilación mecánica.

El tratamiento de elección es la administración intratraqueal de **surfactante exógeno**. Se trata de un agregado de proteínas, fosfolípidos y carbohidratos, formado mayormente por la fosfatidil-colina. Esta composición permite disminuir la tensión superficial en el alveolo, disminuyendo el colapso en su vaciamiento, por lo que se mantiene la capacidad residual funcional. Todo esto permite reclutar un mayor número de alveolos, mejorando el intercambio de gases. Su administración se puede realizar de forma profiláctica (RN < 30 semanas que se intuban en sala de partos y precisan fracción inspirada de oxígeno (fiO₂) > 0.21) o terapéutica de forma precoz en aquellos RN > 30 semanas intubados que precisan fiO₂ > 0.4 y con hallazgos clínicos y radiológicos de SDR, o en RN de cualquier edad gestacional con ventilación no invasiva que precisen fiO₂ > 0.3-0.4 con hallazgos clínicos y radiológicos de SDR.

El surfactante se administra por vía intratraqueal (bien a través de un tubo de doble luz, o en aquellos recién nacidos que no estén intubados, mediante técnicas mínimamente invasivas como MIST o INSURE). Se administra una dosis inicial, pudiendo repetir dos dosis adicionales a las 6-12 horas en caso de seguir cumpliendo criterios de surfactación.

Disponemos de dos tipos de surfactante:

- **Surfactante natural porcino**, administrado a dosis de 200 mg/kg.
- **Surfactante natural bovino**, administrado a dosis de 100 mg/kg.

Hipertensión pulmonar persistente

La *hipertensión pulmonar* se caracteriza por la persistencia elevada de las resistencias vasculares pulmonares que condicionan un shunt derecha-izquierda a nivel del ductus arterioso o del foramen oval, produciendo una hipoxemia grave. Se distinguen la hipertensión pulmonar primaria (de etiología desconocida), y la hipertensión pulmonar secundaria, por *vasoreactividad* pulmonar aumentada, por *patología pulmonar* (aspiración meconial, neumonía, hemorragia pulmonar) o por *disfunción miocárdica* (que causa hipotensión sistémica, favoreciendo el shunt derecha-izquierda). Los síntomas se inician en las primeras horas de vida, observándose taquipnea y dis-

trés respiratorio con hipoxemia refractaria y acidosis, y una gran inestabilidad ante mínimas manipulaciones.

El tratamiento de la hipertensión pulmonar se basa en lograr la vasodilatación pulmonar y mantener la presión arterial sistémica por encima de la resistencia vascular pulmonar (RVP). Se debe asegurar un adecuado soporte hemodinámico, intentando lograr tensiones arteriales medias > 45 mmHg mediante el empleo de inotrópicos y la reposición de la volemia, consiguiendo así disminuir el shunt derecha-izquierda.

El tratamiento más importante para lograr la disminución de la RVP es el **oxígeno**, por lo que todo recién nacido hipóxico debe recibirlo. Además, deberemos conseguir un reclutamiento pulmonar adecuado. Si la ventilación mecánica convencional no es suficiente y la hipoxemia es persistente, en ocasiones se emplea ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO).

Como tratamiento *vasodilatador pulmonar* se emplea el **óxido nítrico inhalado (NOi)**, vasodilatador pulmonar selectivo. Inicialmente se administra a 20 partes por millón (ppm), determinando que la respuesta es positiva si la oxigenación aumenta al menos un 20% del valor al inicio del tratamiento. Una vez obtenida respuesta, se inicia descenso de la dosis de 5 en 5 ppm hasta alcanzar dosis bajas, de 5 ppm. El principal efecto secundario es la metahemoglobinemia, que deberá ser monitorizada. En fases más estables, y como fármaco de uso ambulatorio, se emplea el **sildenafil**, inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5, a dosis de 1 mg/kg cada 6 horas por vía oral. Otros fármacos vasodilatadores pulmonares, como la superóxido dismutasa, el tadalafilo y la prostaciclina están en fase de investigación.

Sepsis neonatal

De acuerdo a la temporalidad de su presentación y su causalidad, se establece habitualmente la siguiente distinción:

- *Sepsis de transmisión vertical* (también denominada precoz).- causada por gérmenes localizados en el canal genital materno, que acceden al feto de forma ascendente o bien por contacto directo durante el parto. Generalmente se manifiesta en las primeras 72h de vida (en ocasiones se considera hasta 7 días). Los microorganismos más prevalentes son *Streptococcus agalactiae* y *Escherichia coli* (siendo menos frecuentes otros estreptococos del grupo B, *Listeria monocytogenes*, *Enterococcus faecalis*, y otros bacilos gram negativos). Los principales factores de riesgo son la colonización materna, rotura prematura de membranas amnióticas, corioamnionitis y parto prematuro. El cribado obstétrico de la colonización vaginal por estreptococos del grupo B y la profilaxis antibiótica intraparto de las mujeres colonizadas ha disminuido de forma importante la incidencia de sepsis neonatal vertical.

- *Sepsis de transmisión nosocomial* (también denominada tardía).- causada por gérmenes adquiridos de forma posterior al parto, que colonizan al recién nacido a través del personal sanitario o los procedimientos, siendo la más frecuente la bacteriemia por catéter. Generalmente se presenta más allá de las 72h de vida (o >7 días), y es más frecuente en recién nacidos de muy bajo peso, debido a la inmadurez de su sistema inmune y sus defensas de barrera cutáneas. Otros factores de riesgo son la exposición a tratamientos antibióticos, ventila-

ción mecánica, nutrición parenteral y el ingreso prolongado. Los principales microorganismos implicados son *Staphylococcus coagulasa-negativos*, *Staphylococcus aureus*, bacilos gram negativos y *Candida*.

Las manifestaciones clínicas pueden ser sutiles e inespecíficas inicialmente, diferentes según la edad de gestación y comunes con otros procesos patológicos, lo que dificulta en ocasiones el diagnóstico precoz. Se debe descartar la posibilidad de sepsis neonatal en niños con dificultad respiratoria (taquipnea, aumento de necesidades de oxígeno, apnea), mala regulación térmica, acidosis metabólica, síntomas gastrointestinales (rechazo del alimento, vómitos, distensión abdominal), disminución de la actividad o letargia, entre otros signos y síntomas. Un tercio de las sepsis neonatales cursan con meningitis, que es más frecuente en el primer mes de vida que en cualquier otro periodo vital, por lo que siempre se debería realizar una punción lumbar en neonatos con sospecha de sepsis, si su estabilidad lo permite.

El **tratamiento antibiótico empírico** se seleccionará según el tipo de sepsis y los principales microorganismos causantes. En sepsis de transmisión vertical habitualmente se realiza tratamiento con ampicilina + gentamicina, o ampicilina + cefotaxima si hay sospecha de meningitis y/o insuficiencia renal que condicionan el empleo de un aminoglucósido. En sepsis de transmisión nosocomial se emplean antibióticos de mayor espectro con cobertura de gram positivos (típicamente se emplea vancomicina) y gram negativos (amikacina, ceftazidima, meropenem, según patrón de resistencias de cada centro y presencia o no de meningitis). El tratamiento antibiótico dirigido y su duración dependerán de los microorganismos aislados y el foco de infección.

Infecciones congénitas

• Citomegalovirus (CMV)

Es la infección congénita más frecuente en países desarrollados. La mayoría de las infecciones se producen tras una primoinfección materna durante el embarazo, que ocurre en un 1-4% de las gestantes seronegativas. En este caso, el 40% de los fetos se infecta y un 10% presenta síntomas al nacimiento, de los que un 50% pueden tener secuelas permanentes. También puede ocurrir en mujeres previamente inmunes, por reactivación o reinfección viral, infectándose en este caso sólo el 1-2% de fetos, y siendo el 90% asintomáticos al nacimiento. Las manifestaciones clínicas de la infección congénita por CMV incluyen restricción de crecimiento intrauterino, microcefalia, calcificaciones periventriculares, hepatoesplenomegalia, retinitis, o ictericia. La principal secuela es la sordera neurosensorial, seguida por retraso psicomotor, parálisis cerebral y otras afectaciones.

El tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus se realiza con **ganciclovir** endovenoso 12mg/kg/día en dos dosis durante 6 semanas. Sus principales efectos adversos son las alteraciones hematológicas (fundamentalmente neutropenia), nefrotoxicidad y hepatotoxicidad, así como los asociados al mantenimiento prolongado de vías endovenosas para su administración. El tratamiento con **valganciclovir** oral 32mg/kg/

día en dos dosis permite disminuir la duración de tratamiento endovenoso, aunque su biodisponibilidad es variable y la duración del tratamiento controvertida, por lo que se suele realizar el paso a oral cuando las copias de CMV han disminuido y se constata una buena evolución.

La **infección posnatal por CMV** puede producirse por contacto en el tracto genital materno durante el parto, la leche materna, transfusiones sanguíneas y otras fuentes, siendo la excreción de CMV en leche materna la más frecuente. Esta infección adquirida no suele asociarse a enfermedad en recién nacidos a término, pero en recién nacidos prematuros sí puede ser sintomática e incluso grave. Típicamente se manifiesta con hepatitis, neutropenia, trombocitopenia o apariencia séptica y, en ausencia de complicaciones neurológicas, no parece asociarse a sordera o alteraciones del neurodesarrollo a largo plazo. En caso de indicación, el tratamiento antivírico empleado es el mismo que en la infección congénita, aunque con una duración de tratamiento mucho menor.

• Toxoplasmosis

La infección materna por *Toxoplasma gondii* se adquiere principalmente por ingestión de quistes del parásito (vegetales y frutas mal lavados, carne poco cocinada, contacto con excrementos de gato). La infección es leve e inespecífica (cuadro mononucleósico), y sólo un 10% de los casos presentan sintomatología. Se transmite al embrión o al feto durante la fase de parasitemia materna, siendo menor el riesgo de transmisión fetal cuanto más precoz en el embarazo, pero siendo las consecuencias fetales más graves en la transmisión precoz que en la tardía. La infección neonatal afecta principalmente al sistema nervioso central (hidrocefalia, calcificaciones intracraneales, convulsiones) y a los ojos (coriorretinitis u otras lesiones oculares). Hasta el 85% de los recién nacidos infectados pueden estar asintomáticos al nacimiento, pero un 20-30% pueden desarrollar estas afectaciones de forma tardía si no son tratados. El tratamiento del recién nacido con toxoplasmosis se realiza combinando **pirimetamina** 1mg/kg/día en dos dosis durante 6 meses y después a días alternos, **sulfadiazina** 100mg/kg/día en dos dosis durante un año y **ácido fólico** 10mg/kg tres días por semana. En caso de coriorretinitis o procesos inflamatorios encefálicos, se recomienda añadir **prednisona** 1mg/kg/día hasta resolución.

• Virus herpes simple

La mayor parte de las infecciones neonatales por herpes simple se producen por transmisión a través del canal del parto, siendo el virus herpes simple tipo 2 (VHS-2) el responsable en el 80% de los casos. Las manifestaciones clínicas pueden ser en forma de **infección diseminada** (afectación pulmonar, hepática y/o SNC), **infección localizada en sistema nervioso central o afectación mucocutánea**. La morbilidad y mortalidad varían según la afectación, siendo las principales secuelas graves las de tipo neurológico. Se recomienda la realización de cesárea en gestantes con lesiones activas en el momento del parto, para disminuir el riesgo de transmisión. El tratamiento del recién nacido se realiza con **aciclovir** endovenoso 20mg/kg/8h, con una duración de tratamiento diferente en función de la afectación (mayor en caso de afectación del sistema nervioso

central). En algunos casos se recomienda emplear posteriormente aciclovir oral como tratamiento de supresión para evitar recurrencias.

• Sífilis

La transmisión neonatal de *Treponema pallidum* se produce por vía trasplacentaria, o por contacto con lesiones activas en el momento del parto. La probabilidad de transmisión es mayor cuanto mayor es la edad gestacional, en sífilis primaria o secundaria, si existe coinfección VIH o si la madre no ha recibido tratamiento al menos cuatro semanas antes del parto. La mayoría de recién nacidos estarán asintomáticos al nacimiento, pero pueden desarrollar manifestaciones clínicas que se clasifican como precoces (antes de los dos años de edad) o tardías (después de los dos años de edad), y que serán de tipo hepático, hematológico, óseo o neurológico, algunas de ellas graves. El tratamiento de la sífilis congénita se realiza con **penicilina G**, cuya dosis y duración depende de la sintomatología, el tratamiento materno en las semanas anteriores al parto, y las pruebas serológicas maternas y neonatales.

• Hepatitis B

La transmisión vertical del virus hepatitis B (VHB) puede producirse durante el embarazo, el parto o el periodo perinatal. El riesgo de transmisión en madres con AgHBs positivo es del 40-50%, aumentando hasta un 90% si el virus está en fase de replicación activa. Los recién nacidos hijos de madres con hepatitis B (HBsAg positivo) deben recibir al nacimiento una dosis de vacuna antiVHB y 100UI de inmunoglobulina humana antiVHB por vía intramuscular, en un lugar anatómico diferente, preferiblemente en las primeras 12h de vida. Si la serología materna es desconocida, debe administrarse la vacuna en las primeras 12 horas de vida y solicitar la serología inmediatamente, para administrar la inmunoglobulina en caso de resultar positiva (idealmente en las primeras 72h de vida).

Hiperbilirrubinemia

El término *hiperbilirrubinemia* indica una cifra de bilirrubina plasmática superior a la normalidad, la ictericia es un concepto clínico que se aplica a la coloración amarillenta de piel y mucosas ocasionada por el depósito de bilirrubina. La ictericia fisiológica es muy frecuente en el recién nacido a término (60%), suele ser fugaz, leve (bilirrubinemia <15 mg/dL), y con predominio de bilirrubina indirecta (o no conjugada). La ictericia se considera patológica en las primeras 24h de vida, si aumenta más de 5mg/dL diariamente, se acompaña de otros síntomas, sobrepasa el límite definido como fisiológico o la fracción de bilirrubina directa supone más de un 20% del total. El riesgo más importante de la ictericia neonatal es la encefalopatía bilirrubínica, que puede provocar secuelas neurológicas importantes e incluso la muerte.

En las primeras 24h de vida, la causa principal de hiperbilirrubinemia es la hemólisis por isoinmunización (incompatibilidad grupos sanguíneos madre-recién nacido). A partir del segundo día de vida se añaden a estas causas la ictericia fisiológica, algunas infecciones, policitemia, reabsorción de hematomas y otras patologías (atresia de vías biliares, hemoglobinopatías...)

El tratamiento más habitual de la hiperbilirrubinemia es la **fo-**

toterapia, que transforma la bilirrubina no conjugada mediante reacciones fotoquímicas en derivados más hidrosolubles que se eliminan por bilis y riñón. La eficacia de la fototerapia depende de la potencia e intensidad de radiación, de la proximidad del recién nacido, y de la cantidad de piel expuesta (no se empleará pañal para exponer la mayor cantidad de piel posible, con la precaución de proteger los ojos de la radiación). Asimismo, debe mantenerse una correcta hidratación y evitar fármacos que puedan desplazar la bilirrubina de su unión a la albúmina.

El **fenobarbital** se emplea en ocasiones (hiperbilirrubinemia grave, enfermedad hemolítica), por su actividad inductora enzimática, que puede favorecer la captación hepática y conjugación de la bilirrubina. La dosis empleada es de 10mg/kg/día, el efecto tarda 48-72h en instaurarse, y puede alterar la valoración neurológica del neonato. También se puede emplear **seroalbúmina** al 5% a dosis de 1g/kg, por su efecto fijador de la bilirrubina libre, especialmente si existe hipoalbuminemia. En las ictericias de causa hemolítica por isoinmunización Rh y ABO, se emplea **inmunoglobulina humana** 500mg/kg en infusión de 4 horas, que actúa bloqueando la hemólisis en el sistema mononuclear fagocítico, especialmente en el bazo. La **exanguinotransfusión**, consistente en extraer un volumen de sangre del neonato y reemplazarlo por sangre de donante compatible, es una técnica compleja y agresiva, empleada fundamentalmente en hiperbilirrubinemias graves (especialmente cuando hay hemólisis por isoinmunización).

Existen gráficas indicativas de los rangos normales de bilirrubina en función de peso y edad gestacional de nacimiento, empleadas como guía para la indicación y retirada de la fototerapia y la exanguinotransfusión.

Convulsiones neonatales

Las convulsiones son alteraciones paroxísticas y estereotipadas de la conducta motora, conductual o autonómica o una combinación de éstas. Cuando las convulsiones resultan de una descarga eléctrica hypersincrónica de un grupo de neuronas del SNC hablamos de convulsión epiléptica. Durante el primer mes de vida la incidencia de convulsiones es mucho mayor a la de otros períodos de la vida. La incidencia varía inversamente con el peso al nacimiento; aproximadamente el 2,3% de los neonatos ingresados en una unidad de cuidados intensivos neonatales presentan convulsiones, así como el 1,5% de prematuros >30 semanas y 3,9% de RN <30 semanas.

Las convulsiones se clasifican, según su expresión clínica y su correlato eléctrico, en sutiles, clónicas, tónicas y mioclónicas. Las *convulsiones sutiles* son un conjunto de movimientos complejos como automatismos oculares, buco-linguales o motores. Pueden ser provocados o intensificados por estimulación táctil y detenidos mediante restricción física. Las *convulsiones clónicas* son contracciones rítmicas, lentas, repetitivas de grupos musculares específicos de la cara, los miembros y el tronco. No son provocados o intensificados por estimulación táctil. Su velocidad lenta, persistencia y regularidad rítmica permite diferenciarlas de las crisis mioclónicas. Las *convulsiones tónicas* son contracciones musculares sostenidas que determinan un cambio postural. Las *mioclonías* son contracciones súbitas y rápidas

de grupos musculares de regiones proximales o distales de los miembros o del miembro entero o del tronco, diafragma, abdomen o la cara. Los movimientos provocados son rápidos y pueden ocurrir como eventos aislados o pueden aparecer como un evento repetitivo, pero a diferencia de las crisis clónicas su recurrencia suele ser lenta, irregular o errática.

La etiología de las convulsiones es heterogénea, siendo el 5% de origen idiopático. En función del momento de inicio y de las características de la convulsión debemos considerar las distintas etiologías (hemorragia intracraneal, hipóxico-isquémica, infecciosa, metabólica, tóxica, trastorno del desarrollo).

Ante un episodio de convulsión es fundamental observar el tipo de movimiento, localización y estado de conciencia, y realizar una exploración física completa del recién nacido. Como exploración básica, se debe iniciar monitorización electroencefalográfica, además de realizar analítica de sangre, cribado de tóxicos en orina, punción lumbar y ultrasonografía cerebral. Debemos tratar siempre, a ser posible, la etiología conocida de las crisis, como la hipoglicemia o los trastornos diselectrolíticos. En general, la decisión de tratar las crisis neonatales depende de la propia experiencia, etiología, duración, frecuencia y signos disautonómicos asociados. El tratamiento es empírico por la escasez de ensayos clínicos que han valorado la eficacia y seguridad de la medicación antiepiléptica.

El **fenobarbital** (GABAérgico) es el fármaco de elección. Se inicia a dosis de 20 mg/kg por vía endovenosa (dosis de ataque). Se pueden administrar hasta 40 mg/kg, dejando tras el choque una dosis de mantenimiento de 3-4 mg/kg/día cada 12-24 horas. Su metabolismo es hepático, como principales efectos secundarios se encuentran la sedación y la depresión respiratoria. Cuando no existe respuesta al fenobarbital, se valoran tres opciones en la segunda línea de tratamiento. Inicialmente se puede utilizar **levetiracetam** 20-40 mg/kg/día cada 12h por vía endovenosa u oral. Actúa reduciendo la liberación de calcio intraneuronal, y como efectos secundarios principales puede producir somnolencia e irritabilidad. Otra opción terapéutica son las benzodiacepinas, siendo de elección el **midazolam** (GABAérgico), a 0,15 mg/Kg como bolus inicial endovenoso, seguido de infusión continua a 0,1-0,4 mg/Kg/h. Como efectos secundarios puede producir depresión respiratoria e hipotensión. Como última opción en la segunda línea de tratamiento se sitúa actualmente la **fenitoína**, administrada en bolo endovenoso de 20-25 mg/kg. Su administración rápida puede causar arritmias cardíacas fatales incluyendo fibrilación ventricular.

En caso de convulsiones refractarias puede emplearse **lidocaína** endovenosa en dosis única de 2 mg/kg en 10 minutos, seguida de una infusión de mantenimiento a 6 mg/kg/h durante 6h, 4mg/kg/h durante 12h, y 2mg/kg/h durante 12h más hasta retirada. Como efectos secundarios puede producir arritmia, bradicardia, midriasis o convulsiones. En caso de convulsiones idiopáticas, refractarias a tratamiento, o sospecha de causa metabólica, pueden emplearse **piridoxina**, **biotina** o **ácido folínico**.

Encefalopatía hipóxico-isquémica

La *encefalopatía hipóxico-isquémica* (EHI) neonatal es el conjunto de signos neurológicos que observamos después de un episo-

dio de asfisia perinatal y que causa una alteración de la capacidad para despertar y del nivel de alerta, alteraciones del tono, de la respuesta motora y de los reflejos y, en algunos casos, convulsiones. La *asfisia perinatal* es una agresión producida al feto o al recién nacido por la falta de oxígeno cerebral (bien por hipoxemia arterial, por isquemia cerebral o ambas). Los antecedentes obstétricos que indican riesgo de hipoxia-isquemia son el estado fetal no tranquilizador (monitorización y pH de calota), eventos centinela (desprendimiento prematuro de placenta, rotura uterina, prolapso de cordón, embolismo de líquido amniótico, exanguinación fetal, hemorragia feto-materna) y una distocia de parto. Son datos de afectación perinatal un pH de cordón umbilical ≤ 7.0 o un déficit de bases ≥ 16 , un valor de escala Apgar a los 5 minutos ≤ 5 y la necesidad de reanimación con ventilación con presión positiva durante más de 10 minutos.

La presencia o ausencia de *encefalopatía aguda* se establece mediante un examen neurológico detallado, evaluando la capacidad para despertar, el tono muscular, la respuesta motora y la reactividad, que permitirán clasificar la gravedad de la EHI. La EHI leve no conlleva riesgo de mortalidad, aunque entre el 6 y el 24% presentan leve retraso en el desarrollo psicomotor. En la EHI moderada el riesgo de mortalidad neonatal se sitúa alrededor del 3%, y el de minusvalías moderadas o graves entre 20% - 45%. En la EHI severa, la mortalidad es muy elevada (50-75%) y prácticamente todos los supervivientes desarrollan secuelas neurológicas.

Además de la afectación neurológica, la privación de oxígeno puede causar una *disfunción multiorgánica*, en la que podemos observar afectación renal (disfunción renal transitoria o insuficiencia renal aguda, SIADH o diabetes insípida), afectación gastrointestinal (intolerancia/hemorragia digestiva), afectación pulmonar (polipnea compensadora de la acidosis, hipertensión pulmonar), afectación cardíaca (isquemia miocárdica) y afectación hepática (elevación de transaminasas, coagulopatía por consumo). Es por eso que, además de la exploración neurológica, una serie de exploraciones complementarias (analíticas, pruebas de imagen) nos ayudarán a evaluar la gravedad y la cronología de la EHI. La resonancia magnética cerebral es la herramienta principal para determinar la extensión del daño cerebral. El manejo del recién nacido con EHI incluye cuidados de soporte general, manteniendo ventilación y oxigenación adecuadas, tratamiento de las alteraciones metabólicas y la afectación sistémica, y el mantenimiento de valores de glucosa entre 75-100 mg/dl. En caso de crisis convulsivas, inicialmente se tratan con fenobarbital, según se detalla en el apartado de convulsiones en este mismo documento. En segunda línea de tratamiento se sitúan levetiracetam y midazolam.

Debemos considerar la *hipotermia terapéutica* en EHI moderada o grave por su efecto neuroprotector al disminuir el metabolismo cerebral, que ha mostrado disminuir la mortalidad y las discapacidades. Se debe iniciar lo antes posible, antes de las 6 horas de vida, con una primera fase de enfriamiento, reduciendo la temperatura a 33-34°C y posteriormente manteniéndolo a esta temperatura (con una monitorización cuidadosa de los signos vitales y de la temperatura central) durante 72 horas, iniciando a partir de ahí de forma progresiva el recalentamiento a 0.2-0.5°C por hora.

Formulación magistral en farmacoterapia neonatal

Algunos de los fármacos empleados en el tratamiento de las patologías del recién nacido no tienen indicación para su uso en pediatría, o en esta franja de edad. Se trata por tanto de un “uso en situaciones especiales”, avalado por protocolos farmacoterapéuticos aprobados por los hospitales, en base a guías clínicas que recogen la experiencia de su empleo. Debido a esto, en muchas ocasiones existe una falta de especialidades farmacéuticas adaptadas a la dosificación, por lo que se recurre a la formulación magistral de muchos de estos principios activos, tanto a nivel hospitalario como ambulatorio.

BIBLIOGRAFIA:

- Asociación Española de Pediatría (AEPED). Protocolos de Neonatología [página en Internet]. [consultada en Noviembre de 2016]. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-neonatologia>
- Alarcón Allen A, Baquero-Artigao F. Revisión y recomendaciones sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección posnatal por citomegalovirus. An Pediatr (Barc). 2011; 74(1):52.e1—52.e13
- Baquero-Artigao F. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus. An Pediatr(Barc).2009;71(6):535–547
- Blanco D, García-Alix A. Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. An Pediatr 2011;75:341.e1-341.e20
- Chaves Caro N, Elorza D. Prevención de la osteopenia del prematuro. An Pediatr Contin. 2014;12:336-9
- Martínez-Biarge M, García-Alix A. Hiperbilirrubinemia en el recién nacido a término. An Pediatr Contin. 2005;3:298-302
- Pérez J, Elorza D, Sánchez AM. Displasia broncopulmonar. An Pediatr Contin. 2009;7:1-7
- SEIP Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Infectología Pediátrica Avanzada. Editorial Médica Panamericana. 2014
- Tejada Palacios P. Retinopatía de la prematuridad. ¿Qué debe saber el pediatra? An Pediatr Contin. 2014;12:10-6

FORMACIÓN DICAF / CURSOS ONLINE:

Farmacoterapia del paciente con insuficiencia renal. Fármacos en insuficiencia renal utilizados comúnmente en Atención Primaria.

Acreditado por el Consell Català de Formació Continuada de les Professions Sanitàries-Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud.

Un programa dirigido por la Dra. Martha Milena Silva Castro.

12,2 créditos



Patología infecciosa en el paciente pediátrico.

Acreditado por el Consell Català de Formació Continuada de les Professions Sanitàries-Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud.

Un programa dirigido por la Dra. Rosa Farré Riba y realizado por farmacéuticos y médicos del Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

4,7 créditos



Edita: **DICAF, SL**
C/Rabassa, 41 - 08024 BARCELONA

ISSN: 1575-3611 -- NIF: B61640439
Depósito legal: GI-557/1999

Comité de redacción de The Pharmaceutical Letter: <http://www.dicaf.es/comite.php>

Información y suscripciones:

DICAF, SL - C/Rabassa, 41 - 08024 BARCELONA

Tel. 932.113.093 - e-mail: dicaf@dicaf.es - WEB: <http://www.dicaf.es>



www.dicaf.es